

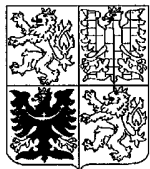
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 848

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **04.09.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **09.09.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/058246**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.08.2000**
(Věstník č. 8/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/US98/18340**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/12896**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 C 405/00

A 61 K 31/5575

A 61 P 19/10

(71) Přihlašovatel:

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

(72) Původce:

Wos John August, Cincinnati, OH, US;
Delong Mitchell Anthony, West Chester, OH, US;
Amburgey Jack S. Jr., Loveland, OH, US;
De Biswanath, Cincinnati, OH, US;
Dai Haiyan George, Drexel Hill, PA, US;
Miley Cynthia J., Wyoming, OH, US;

(74) Zástupce:

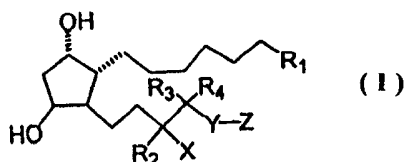
PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,
14000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Sloučenina analogická prostaglandinu F a její
použití**

(57) Anotace:

Nové analogy PGF, s obecným vzorcem (I) kde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X , Y , a Z mají specifické významy. Optické izomery, diastereomery a enantiomery výše uvedené sloučeniny a její farmaceuticky přijatelné soli, biologicky hydrolyzovatelné amidy, estery nebo imidy. Sloučeniny podle vynálezu jsou vhodné pro léčbu celé řady onemocnění a stavů jako jsou onemocnění kostí nebo zelený zákal. Farmaceutické přípravky s obsahem zmíněných sloučenin. Způsob léčby onemocnění kostí a zeleného zákalu s použitím zmíněných sloučenin a přípravků, které tyto sloučeniny obsahují.

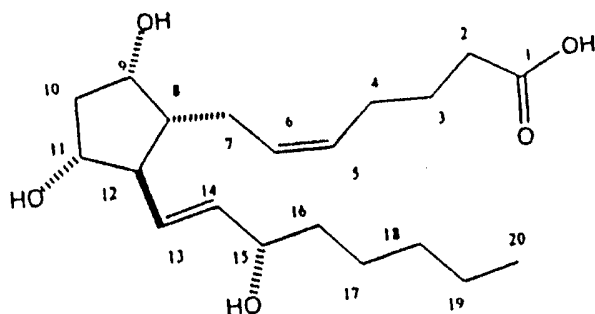


Sloučenina analogická prostaglandinu F a její použití.**Oblast techniky**

Navrhovaný vynález se zabývá novými analogy přirozeně se vyskytujícími prostaglandinů. Konkrétně jsou předmětem vynálezu nové analogy prostaglandinu F. Vynález se dále zabývá způsoby použití zmíněných nových analogů prostaglandinu F. Vhodné způsoby použití zahrnují metody léčby onemocnění kostí a zeleného zákalu.

Dosavadní stav techniky

Přirozeně se vyskytující prostaglandiny (PGA, PGB, PGE, PGF a PGI) jsou C_{20} nenasycené mastné kyseliny. $PGF_{2\alpha}$, prostaglandin F přirozeně se vyskytující u člověka, je charakterizován hydroxylovými skupinami v pozicích C_9 a C_{11} alicyklického kruhu a cis-dvojnou vazbou mezi uhlíky C_5 a C_6 a trans-dvojnou vazbou mezi uhlíky C_{13} a C_{14} . Prostaglandin $PGF_{2\alpha}$ má tedy následující vzorec:

 **$PGF_{2\alpha}$**

Analogy přirozeně se vyskytujícího prostaglandinu F již byly v oboru popsány. Příkladem mohou být U.S. patent 4,024,179, Bindra and Johnson, 17. května 1977; German patent DT-002,460,990, Beck, Lerch, Seeger and Teufel, 1. července 1976; U.S. patent 4,128,720, Hayashi, Kori a Miyake, 5. prosince 1978; U.S. patent 4,011,262 Hess, Johnson, Bindra and Schaaf, 8. března 1977; U.S. patent 3,776,938 Bergstrom and Sojvall, 4. prosince 1973; P.W. Collins and S.W. Djuric, „Synthesis of Therapeutically Useful Prostaglandin and Prostacyclin Analogs“, Chem. Rev. 93 (1993), str. 1533-1564; G.L. Bundy and F.H. Lincoln, „Synthesis of 17-Phenyl-18,19,20-Trinorprostaglandins: I. The PG_1 Series“, Prostaglandins 9(1) (1975), str. 1-4; W. Bartman, G. Beck, U. Lerch, H. Teufel and B. Scholkens, „Luteolytic Prostaglandins: Synthesis and Biological Activity“, Prostaglandins 17(2) (1979), str. 301-311; C. Liljebjörns, 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, 38(2) (1995), 289-304.

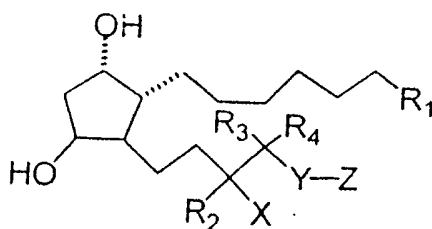
Je známo, že přirozeně se vyskytující prostaglandiny mají široké spektrum farmakologicky využitelných vlastností. Bylo například prokázáno, že prostaglandiny uvolňují hladké svaly, což má za následek vazodilataci a bronchodilataci, inhibují sekreci žaludeční kyseliny, inhibují agregaci krevních destiček, redukuje nitrooční tlak a indukují porodní stahy. Ačkoliv jsou přirozeně se vyskytující prostaglandiny charakterizovány aktivitou, namířenou proti určitému konkrétnímu prostaglandinovému receptoru, nejsou tyto prostaglandiny specifické pro žádný prostaglandinový receptor. To je důvod, proč přirozeně se vyskytující prostaglandiny vykazují při systémovém podávání vedlejší účinky jako například zánět nebo povrchové podráždění. Obecně se předpokládá, že rychlý metabolismus přirozeně se vyskytujících prostaglandinů, který následuje po jejich uvolnění v těle, limituje některé z možných lokálních účinků prostaglandinů, což je účinnou prevencí stimulace prostaglandinových receptorů v celém těle a vzniku vedlejších účinků, pozorovaných při systémovém podání zmíněných prostaglandinů.

Prostaglandiny, především prostaglandiny skupiny E (PGE), jsou známé jako potentní stimulatory kostní resorpce. Bylo prokázáno, že také $PGF_{2\alpha}$ je účinným stimulatorem kostní resorpce, ale ne tak účinným, jako je PGE_2 . Dále bylo prokázáno, že $PGF_{2\alpha}$ má jen malý vliv na tvorbu kostí. Předpokládalo se, že některé z účinků $PGF_{2\alpha}$ na kostní resorpci, tvorbu kostí a buněčnou replikaci mohou být zprostředkovány zvýšením endogenní produkce PGE_2 .

Vzhledem k širokému spektru farmakologických vlastností přirozeně se vyskytujících prostaglandinů a vzhledem k vedlejším účinkům, pozorovaným při systémovém podávání zmíněných přirozeně se vyskytujících prostaglandinů, se vědci pokoušeli připravit analogy přirozeně se vyskytujících prostaglandinů, které jsou selektivní pro určitý specifický receptor nebo receptory. V odborné literatuře bylo popsáno množství takových analogů. Přestože byla popsána celá řada analogů prostaglandinů, stále ještě existuje potřeba silných a selektivních analogů prostaglandinů, vhodných pro léčení celé řady onemocnění a stavů.

Podstata vynálezu

Vynález se zabývá novými analogy PGF. Konkrétně se navrhovaný vynález zabývá sloučeninami, které mají strukturu podle následujícího obecného vzorce:



kde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X , Y a Z jsou definovány níže.

Vynález se také zabývá optickými izomery, diastereoizomery a enantiomery výše uvedeného obecného vzorce a jeho farmaceuticky přijatelnými solemi, biologicky hydrolyzovatelnými amidy, estery a imidy.

Sloučeniny podle vynálezu jsou vhodné pro léčbu celé řady onemocnění a stavů jako jsou například onemocnění kostí nebo zelený zákal. V souladu s tím jsou předmětem vynálezu také farmaceutické prostředky obsahující zmíněné sloučeniny. Dále jsou předmětem vynálezu způsoby léčby onemocnění kostí a zeleného zákalu, využívající zmíněné sloučeniny a zmíněné farmaceutické prostředky.

TERMÍNY A DEFINICE

Termínem „acyl“ je označována skupina, vhodná pro acylaci dusíkového atomu za vzniku amidu nebo karbaminanu nebo kyslíkového atomu za vzniku esterové skupiny. Mezi vhodné acylové skupiny patří například benzoyl, acetyl, tert-butyl acetyl, para-fenyl benzoyl a trifluoroacetyl. Nejvhodnějšími acylovými skupinami jsou acetyl a benzoyl, vůbec nejvhodnější acylovou skupinou je acetyl.

Termínem „alkyl“ je označován nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový řetězec s 1 až 18 atomy uhlíku, raději pak s 1 až 12 atomy uhlíku, ještě raději s 1 až 6 a vůbec nejraději s 1 až 4 atomy uhlíku. Alkylové řetězce mohou být přímé nebo větvené. Větvené alkylové řetězce mají s výhodou jednu nebo dvě větve, nejraději jednu. Alkyly jsou s výhodou nasycené uhlovodíky. Nenasycené alkyly mají jednu nebo více dvojných nebo jednu nebo více trojných vazeb. Nenasycené alkyly mají s výhodou jednu nebo dvě dvojně vazby nebo jednu trojnou vazbu, nejraději pak jen jednu dvojnou vazbu. Alkylové řetězce mohou být nesubstituované nebo substituované jedním až čtyřmi substituenty. S výhodou jsou alkyly podle vynálezu nesubstituované. Substituované alkyly jsou nejraději mono-, di- nebo trisubstituované. Mezi preferované substituenty alkylové skupiny patří methyl, ethyl, propyl a butyl a dále skupiny halo, hydroxy, alkoxy (např. methoxy,

propoxy, ethoxy, butoxy, pentoxy), aryloxy (např. phenoxy, chlorofenoxy, tolyloxy, methoxyfenoxy, benzyloxy, alkyloxykarbonylfenoxy, acyloxyfenoxy), acyloxy (např. propionyloxy, benzoyloxy, acetoxy), karbamoyloxy, karboxy, merkaptó, alkylthio, acylthio, arylthio (např. fenylthio, chlorofenylthio, alkylfenylthio, alkoxyfenylthio, benzylthio, alkyloxykarbonylfenylthio), aryl (např. fenyl, tolyl, alkyloxyfenyl, alkyloxykarbonylfenyl, halofenyl), heterocyklyl, heteroaryl, amino (např. amino, mono- a di- C_1 až C_3 alkanylamino, methylfenylamino, methylbenzylamino, C_1 až C_3 alkanylamido, karbamamido, ureido, guanidino).

Termínem „aromatický kruh“ je označován aromatický uhlovodíkový cyklický systém. Aromatické kruhy jsou monocyklické nebo fúzované bicyklické systémy. Monocyklické aromatické kruhy obsahují od 5 do 10 uhlíkových atomů, raději 5 až 7 atomů uhlíku a vůbec nejraději 5 až 6 atomů uhlíku v uzavřeném kruhu. Bicyklické aromatické kruhy obsahují 8 až 12, nejraději pak 9 až 10 atomů uhlíku. Aromatické kruhy mohou být nesubstituované nebo substituované jedním až čtyřmi substituenty. Substituenty aromatického kruhu jsou nejraději halo, kyano, alkyl, heteroalkyl, haloalkyl, fenyl, fenoxý, nebo jakákoliv kombinace zmíněných skupin. Nejvhodnějšími substituenty jsou skupiny halo a haloalkyl. Mezi zvláště vhodné aromatické kruhy patří naftyl a fenyl. Nejvhodnějším aromatickým kruhem je fenyl.

Termínem „karbocyklický alifatický kruh“ je označován nasycený nebo nenasyčený uhlovodíkový kruh. Karbocyklické alifatické kruhy nejsou aromatické. Karbocyklické alifatické kruhy jsou monocyklické, nebo jsou fúzované spiro nebo můstkem spojené bicyklické kruhové systémy. Monocyklické karbocyklické alifatické kruhy obsahují 4 až 10 uhlíkových atomů, raději pak 4 až 7, nejraději pak 5 až 6 uhlíkových atomů. Bicyklické karbocyklické alifatické kruhy obsahují 8 až 12, nejraději pak 9 až 10 uhlíkových atomů v kruhu. Karbocyklické alifatické kruhy mohou být nesubstituované nebo substituované jedním až čtyřmi substituenty. Substituenty karbocyklického alifatického kruhu jsou nejraději halo, kyano, alkyl, heteroalkyl, haloalkyl, fenyl, fenoxý, nebo jakákoliv kombinace zmíněných skupin. Nejvhodnějšími substituenty jsou skupiny halo a haloalkyl. Mezi vhodné karbocyklické alifatické kruhy patří cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl a cyklooktyl. Preferovanými karbocyklickými alifatickými kruhy jsou cyklohexyl, cykloheptyl a cyklooktyl. Nejvhodnějším karbocyklickým alifatickým kruhem je cykloheptyl.

Předpona „halo“ je fluoro-, chloro-, bromo- nebo jodo-. S výhodou je použita fluoro-, chloro- nebo bromo- skupina, ještě raději jen chloro- nebo fluoro- a vůbec nejraději fluoro-.

„Haloalkyl“ je přímý, větvený nebo cyklický uhlovodík, substituovaný jedním nebo více halosubstituenty. Vhodné haloalkyly jsou C_1 až C_{12} , raději pak C_1 až C_6 a vůbec nejraději C_1 až C_3 . Nejvhodnějšími halosubstituenty jsou fluoro a chloro. Nejvhodnějším haloalkylem je trifluoromethyl.

„Heteroalkyl“ je nasycený nebo nenasycený uhlíkový řetězec obsahující alespoň jeden heteroatom, kde žádné dva heteroatomy spolu nesousedí. Heteroalkyly obsahují v řetězci 1 až 18 atomů (atomy uhlíku nebo heteroatomy), raději pak 1 až 12, ještě raději 1 až 6 a vůbec nejraději 1 až 4 atomy. Heteroalkylové řetězce mohou být přímé nebo větvené. Vhodné větvené heteroalkylové řetězce mají jednu nebo dvě větve, nejraději jen jednu. Vhodné heteroalkyly jsou nasycené. Nenasycené heteroalkyly mají jednu nebo více dvojných vazeb a/nebo jednu nebo více trojných vazeb. Vhodné nenasycené heteroalkyly mají jednu nebo dvě dvojně vazby nebo jednu trojnou vazbu, nejraději pak jen jednu dvojnou vazbu. Heteroalkylový řetězec může být nesubstituovaný nebo substituovaný jedním až čtyřmi substituenty. Heteroalkyly jsou nejraději nesubstituované. Mezi vhodné substituenty heteroalkylů patří methyl, ethyl, propyl a butyl a dále skupiny halo, hydroxy, alkoxy (např. methoxy, propoxy, ethoxy, butoxy, pentoxy), aryloxy (např. phenoxy, chlorofenoxy, tolyloxy, methoxyfenoxy, benzyloxy, alkyloxykarbonylfenoxy, acyloxyfenoxy), acyloxy (např. propionyloxy, benzoyloxy, acetoxy), karbamoyloxy, karboxy, merkpto, alkylthio, acylthio, arylthio (např. fenylthio, chlorofenylthio, alkylfenylthio, alkoxyfenylthio, benzylthio, alkyloxykarbonylfenylthio), aryl (např. fenyl, tolyl, alkyloxyfenyl, alkyloxykarbonylfenyl, halofenyl), heterocyklyl, heteroaryl, amino (např. amino, mono- a di- C_1 až C_3 alkanylamino, methylfenylamino, methylbenzylamino, C_1 až C_3 alkanylamido, karbamamido, ureido, guanidino).

„Heteroatom“ může být atom dusíku, síry nebo kyslíku. Skupiny obsahující více než jeden heteroatom mohou obsahovat různé heteroatomy.

„Heterocyklický alifatický kruh“ je nasycený nebo nenasycený kruh tvořený do kruhu uzavřeným řetězcem atomů uhlíku a 1 až 4 heteroatomů, kde žádné dva heteroatomy spolu navzájem v řetězci nesousedí a k žádnému uhlíkovému atomu, ke kterému je vázán heteroatom, není zároveň vázána hydroxylová, amino nebo thiolová skupina. Heterocyklické alifatické kruhy nejsou aromatické. Heterocyklické alifatické kruhy jsou monocyklické nebo fúzované nebo můstkem spojené bicyklické kruhové systémy. Monocyklické heterocyklické alifatické

kruhy mají v řetězci 4 až 10 atomů (atomy uhlíku nebo heteroatomy), raději pak jen 4 až 7 a vůbec nejraději 5 až 6 atomů. Binocyklické heterocyklické alifatické kruhy mají v řetězci 8 až 12 atomů, nejraději pak 9 až 10 atomů. Heterocyklické alifatické kruhy mohou být nesubstituované nebo substituované jedním až čtyřmi substituenty. Substituenty heterocyklického alifatického kruhu jsou nejraději halo, kyano, alkyl, heteroalkyl, haloalkyl, fenyl, fenoxi, nebo jakákoliv kombinace zmíněných skupin. Nejvhodnějšími substituenty jsou skupiny halo a haloalkyl. Mezi vhodné heterocyklické alifatické kruhy patří piperzyl, morpholiny, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl a piperdyl.

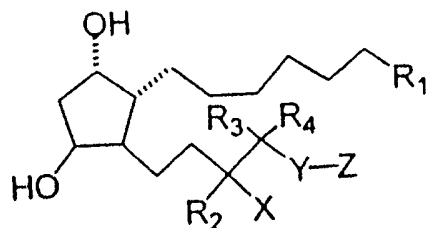
„Heteroaromatický kruh“ je aromatický kruhový systém obsahující v do kruhu uzavřeném řetězci atomy uhlíku a 1 až 4 heteroatomy. Heteroaromatické kruhy jsou monocyklické nebo fúzané bicyklické kruhové systémy. Monocyklické heteroaromatické kruhy obsahují od 5 do 10 atomů (atomy uhlíku nebo heteroatomy) v řetězci, raději pak od 5 do 7 a vůbec nejraději 5 až 6 atomů. Bicyklické heteroaromatické kruhy mají v cyklu 8 až 12 atomů, nejraději 9 až 10. Heteroaromatické kruhy mohou být nesubstituované nebo substituované jedním až čtyřmi substituenty. Substituenty heteroaromatického kruhu jsou nejraději halo, kyano, alkyl, heteroalkyl, haloalkyl, fenyl, fenoxi, nebo jakákoliv kombinace zmíněných skupin. Nejvhodnějšími substituenty jsou skupiny halo, haloalkyl a fenyl. Mezi vhodné heteroaromatické kruhy patří thienyl, thiazolo, purinyl, pyrimidyl, furanyl a pyridyl. Zvláště vhodnými heteroaromatickými kruhy jsou thienyl, furanyl a pyridyl. Vůbec nejvhodnějším heteroaromatickým kruhem je thienyl.

„Nižší alkyl“ je radikál alkylového řetězce s 1 až 6, ještě raději pak jen s 1 až 4 atomy uhlíku.

„Fenyl“ je monocyklický aromatický kruh, který může nebo nemusí být substituován 1 až 4 substituenty. Substituenty mohou být na fenylovém kruhu umístěny v poloze *ortho*, *meta*, nebo *para*, nebo jejich kombinaci. Vhodnými substituenty fenylového cyklu jsou skupiny halo, kyano, alkyl, heteroalkyl, haloalkyl, fenyl, fenoxi, nebo jakákoliv kombinace zmíněných skupin. Nejvhodnějšími substituenty fenylového kruhu jsou skupiny halo a haloalkyl. Nejvhodnějším substituentem je halo-skupina. Substituenty jsou na fenylovém kruhu s výhodou v poloze *ortho* nebo *meta*. Nejraději jsou substituenty na fenylovém kruhu v poloze *ortho*.

SLOUČENINY

Předmětem vynálezu jsou sloučeniny podle následujícího obecného vzorce:



Ve výše uvedeném obecném vzorci je R_1 CO_2H , C(O)NHOH , CO_2R_5 , CH_2OH , $\text{S(O)}_2\text{R}_5$, C(O)NHR_5 , $\text{C(O)NHS(O)}_2\text{R}_5$ nebo tetrazol, kde R_5 je alkyl, heteroalkyl, karbocyklický alifatický kruh, heterocyklický alifatický kruh, aromatický kruh nebo heteroaromatický kruh. R_5 je s výhodou CH_3 , C_2H_5 nebo C_3H_7 . R_1 je s výhodou CO_2H , C(O)NHOH , CO_2CH_3 , $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, $\text{CO}_2\text{C}_3\text{H}_7$, $\text{CO}_2\text{C}_4\text{H}_9$, $\text{CO}_2\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_2$ a $\text{C(O)NHS(O)}_2\text{R}_5$. Ještě raději je R_1 CO_2H , C(O)NHOH , CO_2CH_3 , $\text{CO}_2\text{C}_3\text{H}_5$. Vůbec nejraději je R_1 CO_2H a CO_2CH_3 .

Ve výše uvedeném obecném vzorci je R_2 H nebo nižší alkyl. S výhodou je R_2 H nebo CH_3 , nejraději H.

Ve výše uvedeném obecném vzorci je X NR_6R_7 , OR_8 , SR_9 , S(O)R_9 nebo F, kde R_6 , R_7 a R_8 jsou nezávisle vybrány ze skupiny obsahující H, acyl, alkyl, heteroalkyl, karbocyklický alifatický kruh, heterocyklický alifatický kruh, aromatický kruh a heteroaromatický kruh a kde R_9 je alkyl, heteroalkyl, karbocyklický alifatický kruh, heterocyklický alifatický kruh, aromatický kruh nebo heteroaromatický kruh. R_6 a R_7 jsou s výhodou H, CH_3 a C_2H_5 . R_8 je s výhodou H, CH_3 , C_2H_5 a C_3H_7 . R_9 je s výhodou H a CH_3 . X je s výhodou NR_6R_7 a OR_8 , nejraději pak OH.

Ve výše uvedeném obecném vzorci jsou R_3 a R_4 nezávisle H, CH_3 , C_2H_5 , OR_{10} , SR_{10} nebo OH s tou výjimkou, že R_3 a R_4 nejsou zároveň OH; kde R_{10} je alkyl, heteroalkyl, karbocyklický alifatický kruh, heterocyklický alifatický kruh, aromatický kruh nebo heteroaromatický kruh. R_{10} má 1 až 8 atomů v řetězci. R_3 a R_4 jsou s výhodou H.

Ve výše uvedeném obecném vzorci je Y $(\text{CH}_2)_n$, kde n je celé číslo od 0 do 3. S výhodou je n 0, 1 nebo 2, nejraději 1.

Ve výše uvedeném obecném vzorci je Z karbocyklický alifatický kruh, heterocyklický alifatický kruh, monocyklický heteroaromatický kruh nebo substituovaný fenyl, kde n je 0, 2 nebo 3; Z je karbocyklický alifatický kruh, heterocyklický alifatický kruh, nebo substituovaný fenyl, kde n je 1. Z je s výhodou monocyklický kruh. Ještě raději je Z substituovaný fenyl a monocyklický heteroaromatický kruh, nejraději je Z substituovaný fenyl a substituovaný nebo nesubstituovaný thienyl.

Vynález se dále zabývá optickými izomery, diastereomery a enantiomery výše uvedeného obecného vzorce. Proto jsou ve všech stereocentrech, kde není stereochemie definována (C_{11} , C_{12} , C_{15} a C_{16}), uvažovány oba epimery. S výhodou stereochemie ve všech zmíněných stereocentrech sloučenin podle vynálezu kopíruje přirozeně se vyskytující $\text{PGF}_{2\alpha}$.

Bylo zjištěno, že nové analogy PGF, které jsou předmětem vynálezu, jsou vhodné pro léčbu onemocnění kostí, především takových, které vyžadují významné zvýšení hmotnosti, objemu nebo síly kostí. Překvapivě bylo zjištěno, že sloučeniny podle vynálezu vykazují při léčení známých poruch kostí následující výhodné vlastnosti: (1) zvýšení počtu trámčů následkem tvorby nové trámčiny; (2) zvětšení hmoty kostí a objemu kostí při zachování normální úrovně obměny (3) vzrůst tvorby kostí na endosteálním povrchu aniž by došlo ke zvýšení kortikální poréznosti.

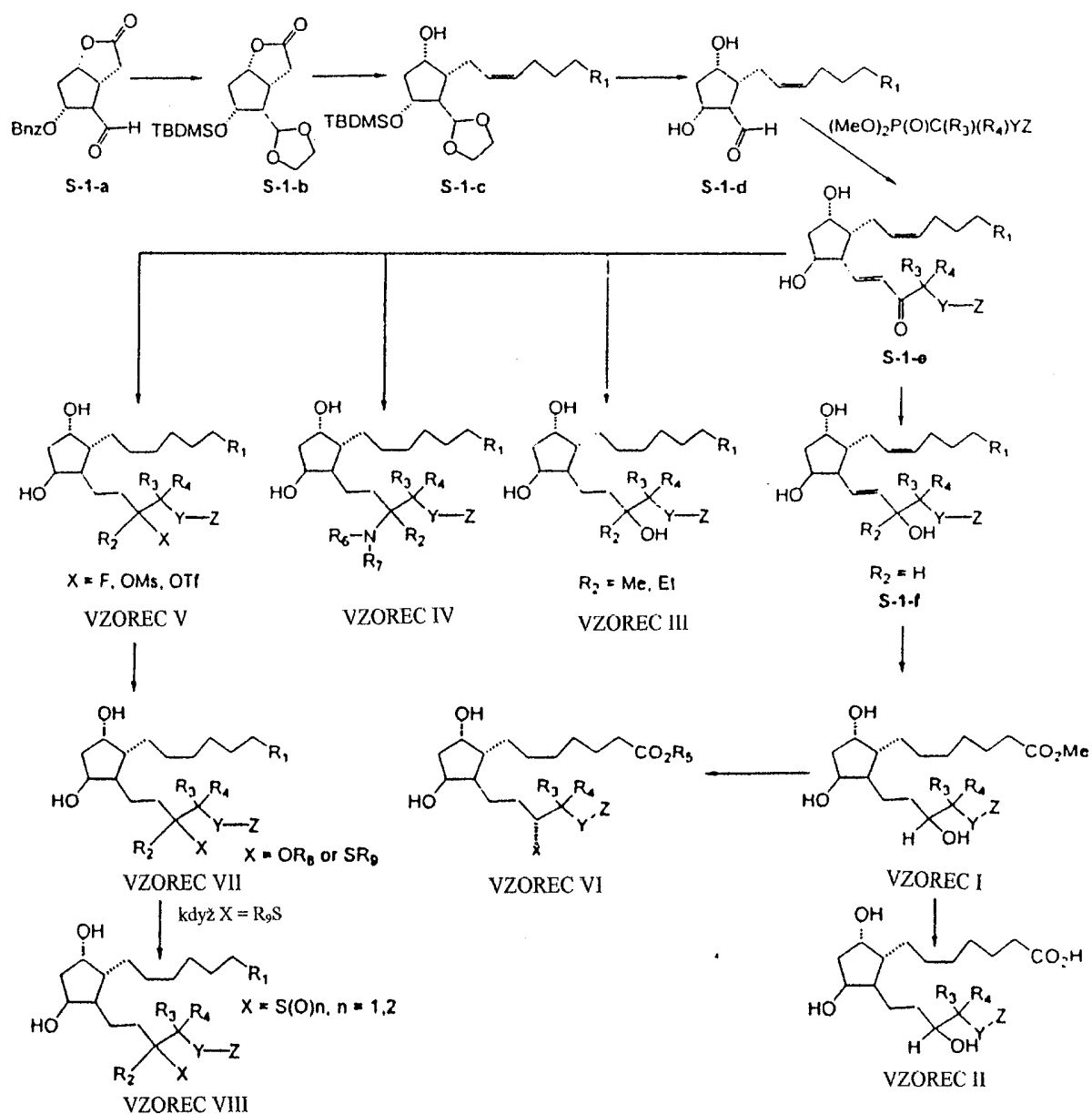
Za účelem stanovení farmakologické aktivity jsou sloučeniny podle vynálezu testovány nejrozličnějšími v oboru známými metodami na zvířecích modelech. Například aktivita sloučenin, které jsou předmětem navrhovaného vynálezu, vzhledem ke kostní tkáni může být snadno prokázána s pomocí metody, navržené pro testování schopnosti zmíněných sloučenin zvyšovat objem, hmotu nebo hustotu kostní tkáně. Příkladem takové metody je test prováděný na krysách zbavených vaječníků.

V tomto testu jsou 6 měsíců starým krysám odebrány vaječníky a po dalších dvou měsících jsou krysám podávány subkutánně jedenkrát denně testované látky. Po ukončení pokusu je kostní hmota a/nebo hustota kostí měřena metodou DXA („dual energy x-ray absorptometry“) nebo periferní kvantitativní počítačovou tomografií (pQCT) nebo mikro počítačovou tomografií (mCT). Alternativně může být pro stanovení zvýšení objemu nebo tvorby kostí použita statická a dynamická histomorfometrie.

Farmakologická aktivita proti zelenému zákalu je stanovena s použitím metody navržené pro testování schopnosti zmíněných sloučenin snižovat nitrooční tlak. Příklady takových testovacích metod jsou popsány v následující publikaci: C. Liljebris, G. Selen, B. Resul, J. Sternschantz and U. Hacksell, „Derivatives of 17-Phenyl-18,19,20-trinorprostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$ Isoprpyl Ester: Potential Antiglaucoma Agents“, Journal of Medicinal Chemistry 38(2), 1995, str. 289-304.

Sloučeniny podle vynálezu mohou být připraveny běžnou organickou syntézou. Zvláště vhodným postupem je následující obecné reakční schéma:

SCHÉMA 1



Ve schématu 1 jsou R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X , Y a Z definovány stejně jako v případě obecného vzorce popsaného v předchozím textu. Corey Lactone (S1a), znázorněný jako výchozí materiál pro schéma 1 je komerčně dostupnou látkou (například Sumitomo Chemical nebo Cayman Chemical).

Sloučeniny označené S1f lze snadno získat ze sloučenin typu S1e pomocí standardních redukčních reakcí. Sloučeniny označené jako obecný vzorec I lze získat ze sloučenin S1f metodou simultánní saturace dvojných vazeb sloučenin

S1f. Příklady sloučenin označených jako obecný vzorec I jsou uvedeny v příkladech provedení vynálezu 2, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 16, 18, 20, 22, 24, 26 a 28. Sloučeniny označené jako obecný vzorec II jsou připraveny jednoduchým deesterifikačním postupem ze sloučenin s obecným vzorcem I. Příklady sloučenin označených jako obecný vzorec II jsou uvedeny v příkladech provedení vynálezu 1, 3, 6, 8, 10, 12, 14, 15, 17, 19, 21, 23, 25, 27 a 29. Sloučeniny souborně popsané obecným vzorcem III mohou být připraveny ze sloučenin jako například S1e metodou adice uhlikatého nukleofilu a následnou saturací a saponifikací. Sloučeniny s obecným vzorcem III jsou popsány v příkladech 43 a 44. Sloučeniny popsané obecným vzorcem IV mohou být připraveny metodou tvorby iminu a následnou redukcí vzniklého iminu, N-alkylací, hydrogenací a saponifikací. Jiné sloučeniny s obecným vzorcem IV mohou být připraveny metodou tvorby iminu jako v předchozím případě a následnou nukleofilní adicí k vzniklému iminu a následným nasycením dvojných vazeb a saponifikací. Příklady sloučenin s obecným vzorcem IV jsou popsány v příkladech 48, 49 a 50.

Sloučeniny s obecným vzorcem V a VII mohou být připraveny metodou chránění dihydroxylových skupin sloučenin S1e a následnou standardní nukleofilní redukcí ketonu. Vzniklý volný alkohol může být aktivován pomocí nukleofilů jako jsou například (ale nikoliv výhradně) fluorid, alkoxid nebo sulfid za vzniku sloučenin s obecným vzorcem V nebo VII. Příklady sloučenin s obecným vzorcem V jsou uvedeny v příkladech provedení vynálezu 36, 37 a 38. Příklady sloučenin s obecným vzorcem VII jsou uvedeny v příkladech provedení vynálezu 39, 40, 41, 42 a 45. Sloučeniny s obecným vzorcem VIII jsou připraveny selektivní oxidací sloučenin s obecným vzorcem VII s tou podmínkou, že X musí být atom síry. Některé sloučeniny s obecným vzorcem VIII jsou popsány v příkladech provedení vynálezu 46 a 47. Sloučeniny s obecným vzorcem VI mohou být připraveny buď ze sloučenin s obecným vzorcem I nebo ze sloučenin s obecným vzorcem II (u sloučenin s obecným vzorcem II může být nezbytná aktivace karboxylové skupiny) metodou nukleofilní adice na aktivovanou karboxylovou skupinu za vzniku amidu nebo nové esterové vazby a za vzniku výsledné hydroxamové kyseliny, sulfonamidu nebo esteru. Některé sloučeniny s obecným vzorcem VI jsou popsány v příkladech provedení vynálezu 30 až 35.

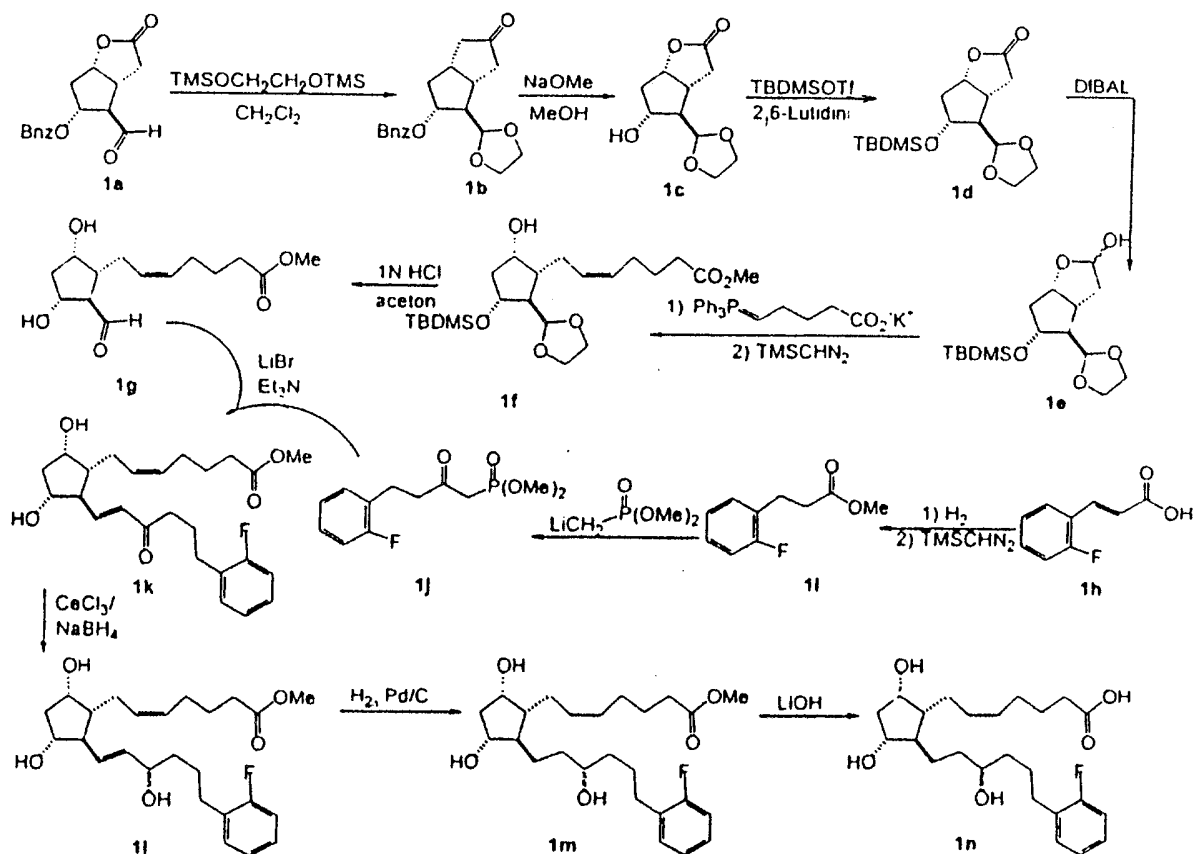
Následující příklady jsou uvedeny pro ilustraci sloučenin, přípravků a možností jejich použití podle vynálezu a v žádném ohledu nelimitují rozsah navrhovaného vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Sloučeniny jsou podle potřeby analyzovány s použitím ^1H a ^{13}C NMR, analýzy prvků, hmotového spektra, analýzy hmotového spektra s vysokým rozlišením a/nebo IR spektra.

Typicky jsou používána inertní rozpouštědla, nejraději ve vysušené formě. Například tetrahydrofuran (THF) je destilován ze sodíku a benzofenonu, diisopropylamin je destilován z hydridu vápenatého a všechna další rozpouštědla jsou zakoupena v požadované čistotě a stavu. Chromatografie byla podle potřeby prováděna na silikagelu (70-230, Aldrich) nebo (230-400, Merck). Chromatografie na tenké vrstvě byla prováděna na silikagelové vrstvě na skleněné desce (silikagel 200-300, Baker) a vizualizace byla provedena s použitím UV, 5% kyseliny fosfomolybdenové v ethanolu, manganistanu draselného ve vodě, jódu, *p*-anisaldehydu v ethanolu nebo molybdenanu amonného/síranu ceřičitého v 10% vodném roztoku H_2SO_4 .

Příklad 1: Příprava 13,14-dihydro-17-(3-fluorofenyl)-17-trinor-prostaglandinu $\text{Fl}\alpha$ (1n).



a) 7-benzoyloxy-6-(2,5-dioxolanyl)-2-oxabicyklo[3.3.0]oktan-3-on (1b):

Do baňky s kulatým dnem vybavené magnetickým míchadlem byl při -78 °C přidán 1,2-bis(trimethylsilyloxy)ethan (1,3 dílu) v methylenchloridu obsahujícím trimethylsilyltrifluoromethansulfonan (1 ml). Po 20 minutách byl přidán roztok 1a (1 díl) v CH₂Cl₂. Reakční směs byla míchána po dobu 1 hodiny při -78 °C a poté byla pomalu po dobu 1 hodiny zahřívána až na teplotu 25 °C. Reakční směs byla prudce zchlazena na 0 °C vodou, extrahována CH₂Cl₂, vysušena pomocí MgSO₄ a zkoncentrována ve vakuu za vzniku hrubého produktu 1b.

b) 6-(2,5-dioxolanyl)-7-hydroxy-2-oxabicyklo[3.3.0]oktan-3-on (1c):

K roztoku hrubého produktu 1b (1 díl) v methanolu byla při 0 °C za stálého míchání přidána suspenze methoxidu sodného (1,2 dílu) v methanolu. Reakční směs byla míchána při 0 °C po dobu 1 hodiny a poté byla teplota zvýšena na 25 °C a reakční směs byla míchána další hodinu. Reakce byla neutralizována filtrací přes kyselou iontoměničovou pryskyřici, která byla důkladně promyta methanolem. Filtrát byl zkoncentrován ve vakuu za vzniku sirupu, který byl dále čištěn tzv. bleskovou chromatografií (chromatografie urychlená snížením tlaku, tzv. „flash chromatography“ pozn. překladatele) na silikagelu. Eluce byla prováděna roztokem hexan:ethylacetát 4:1 a 2% methanolem v CH₂Cl₂. Produkt 1c byl získán ve formě žlutého sirupu.

c) 6-(2,5-dioxolanyl)2-oxa-7-(1,1,2,2-tetramethyl-1-silapropoxy)bicyklo[3.3.0]oktan-3-on (1d):

Do baňky s kulatým dnem vybavené magnetickým míchadlem je přidán roztok 1c (1 díl) v CH₂Cl₂. Za stálého míchání při teplotě -78 °C je k tomuto roztoku po kapkách přidáván 2,6-lutidin (1,9 dílu) a následně TBDMSOTf (1,8 dílu). Reakční směs je míchána po dobu 30 minut při -78 °C a poté je teplota zvýšena na 25 °C a reakční směs je při této teplotě ponechána přes noc. Reakční směs prudce ochlazena vodou. Organická vrstva je promyta vodou, vysušena pomocí MgSO₄ a zkoncentrována ve vakuu za vzniku žlutého oleje, který je dále čištěn bleskovou chromatografií na silikagelu. Eluce je prováděna hexany s 1% MeOH v CH₂Cl₂. Výsledný produkt je promyt 1N HCl, 0,1N HCl, vodou a solankou za vzniku 1d.

d) 6-(2,5-dioxolanyl)2-oxa-7-(1,1,2,2-tetramethyl-1-silapropoxy)bicyklo[3.3.0]oktan-2-ol (1e):

V baňce s kulatým dnem vybavené magnetickým míchadlem je míchán roztok 1d (1 díl) v suchém toluenu. K tomuto roztoku je při -78 °C pomalu přidáván DIBAL (1,24 dílu). Reakční směs je míchána po dobu 2 hodin a poté je teplota směsi zvýšena na 0 °C. Nasycený NH₄Cl je přidán k reakční směsi, která je poté pomalu zahřívána až na 25 °C. Po naředění vodou je nerozpustná sraženina oddělena

vakuovou filtrací a promyta EtOAc. Tekutá fáze je extrahována EtOAc a spojené organické fáze jsou vysušeny pomocí MgSO_4 a zahuštěny ve vakuu za vzniku žlutého sirupu. Vzniklý produkt 1e musí být buď zpracován okamžitě, nebo musí být přes noc uložen při teplotě -70°C .

e) Methyl 7-(5-(2,5-dioxolanyl)2-hydroxy-4-(1,1,2,2-tetramethyl-1-silapropoxy)cyklopentyl)hept-5-enoát (1f):

K suspenzi (4-karboxybutyl)trifenylfosfonium bromidu (2,2 dílu) v THF je při teplotě 0°C a v N_2 atmosféře přidáván po kapkách roztok KHMDs (4,4 dílu). Vzniklá reakční směs tmavě oranžové barvy je míchána po dobu 1 hodiny při 25°C . K této reakční směsi je při teplotě -78°C přidán roztok 1e (díl) v THF. Reakční směs je pozvolna zahřána na 25°C a ponechána přes noc. Poté je reakce prudce zchlazena na 0°C vodou a pH reakční směsi je upraveno 1N HCl na 3,5 až 4,0. Vodná fáze je extrahována EtOAc a spojené organické fáze jsou vysušeny pomocí MgSO_4 a zahuštěny ve vakuu za vzniku červenohnědého sirupu obsahujícího hrubý produkt (kyselinu). K dobře míchanému roztoku hrubého produktu v étheru a MeOH je při 0°C přidáván TMS-diazomethan až do trvalého žlutého zabarvení. Přidáním jedné kapky ledové kyseliny octové a chromatografií na tenké vrstvě je ověřeno, že reakce byla ukončena. Reakční směs je poté zkoncentrována ve vakuu a purifikována bleskovou chromatografií na silikagelu (eluze 30% EtOAc v hexanech) za vzniku produktu 1f.

f) Methyl 7-(2,4-dihydroxy-5-formyl-cyklopentyl)hept-5-enoát (1g):

V baňce s kulatým dnem vybavené magnetickým míchadlem je mícháno určité množství 1f. Do této baňky je přidáno dostatečné množství směsi tvořené 2 díly acetonu a jedním dílem 1N HCl, čímž je ketal úplně převeden do roztoku. Směs v baňce je poté míchána dokud není výchozí materiál úplně spotřebován (kontrola TLC), typicky přes noc. Hrubá směs obsahující produkt 1g je poté extrahována étherem a extrakt je znovu esterifikován *in situ*, nejraději TMS-diazomethanem. Organické extrakty byly za sníženého tlaku při 0°C zkoncentrovány a bez další purifikace okamžitě použity.

g) Methyl 3-(2-fluorofenyl)propionát (1i):

Do Parrovy baňky byl přidán 1 díl kyseliny 2-fluoro skořicové (1h) a paladium na uhlíku v roztoku methanol/ethylacetát 1/1. Heterogenní roztok byl umístěn na Parrovu třepačku a na směs bylo působeno vodíkem (50 psi) dokud byl vodík spotřebováván. Směs byla přefiltrována přes Celit a zkoncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl rozpuštěn v diethylétheru a na směs bylo působeno diazomethanem až do dosažení trvalého žlutého zbarvení. Roztok byl zkoncentrován za sníženého tlaku za vzniku hrubého methylesteru. Purifikace byla

prováděna kolonovou chromatografií na silikagelu (hexan/ethylacetát 5/1) za vzniku methyl 3-(2-fluorofenyl)propionátu (1i) v kvantitativním výtěžku.

h) Dimethyl-4-(2-fluorofenyl)-2-oxo-butylfosfonát (1j):

Do vyžíhané baňky s kulatým dnem vybavené magnetickým míchadlem a teploměrem byl přidán dimethylethylfosfonát (1 díl) v bezvodém THF. Roztok byl ochlazen na $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a byl podroben působení *n*-butyllithia (1,05 dílu). Reakční směs byla míchána po dobu 15 minut. K roztoku byl dále přidán methyl-3-(2-fluorofenyl)propionát (1,1 dílu) v bezvodém THF. Směs byla ponechána dalších 6 hodin aby se postupně ohřála na pokojovou teplotu. Na směs bylo dále působeno nasyceným roztokem chloridu amonného a dále byla směs extrahována CH_2Cl_2 . Organická frakce byla promyta vodou a následně solankou. Spojené vodné frakce byly zpětně extrahovány CH_2Cl_2 a organické frakce byly spojeny, vysušeny pomocí bezvodého MgSO_4 , přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku. Purifikace byla prováděna kolonovou chromatografií na silikagelu (hexan/ethylacetát/2-propanol 45/50/5 až hexan/ethylacetát/2-propanol 40/50/10) s výtěžkem 1,34 g (70%) dimethyl-4-(2-fluorofenyl)-2-oxo-butylfosfonátu (1j) ve formě oleje.

i) 17-(2-fluorofenyl)-17-trinor-15-oxo-prostaglandin F_{2a} methylester (1k):

Do vyžíhané baňky s kulatým dnem vybavené magnetickým míchadlem byl přidán dimethyl-4-(2-fluorofenyl)-2-oxo-butylfosfonát (1j) (1,43 dílu) v DME a vodě. K tomuto roztoku byl přidán bromid lithný (1,65 dílu), triethylamin (1,65 dílu) a methyl 7-(2-formyl-3,5-dihydroxycyklopentyl)hept-5-enoát (1g) (1 dílu). Roztok byl míchán při pokojové teplotě 48 hodin. V tomto okamžiku byl přidán další triethylamin a voda a roztok byl míchán další hodinu. Roztok byl poté přelit do solanky a extrahován 3 díly ethylacetátu. Organické frakce byly spojeny vysušeny pomocí bezvodého MgSO_4 , přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku. Purifikace byla prováděna kolonovou chromatografií na silikagelu (dichlormethan/methano 19/1) za vzniku 17-(2-fluorofenyl)-17-trinor-15-oxo-prostaglandin F_{2a} methylesteru (1k) ve formě oleje.

j) 15-(R,S)-17-(2-fluorofenyl)-17-trinor-prostaglandin F_{2a} methylester (1l):

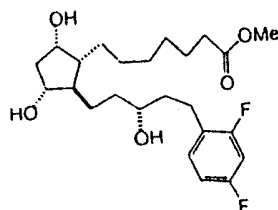
Do vyžíhané baňky s kulatým dnem vybavené magnetickým míchadlem byl přidán 17-(2-fluorofenyl)-17-trinor-15-oxo-prostaglandin F_{2a} methylester (1k) (1 díl) a chlorid ceritý (1,05 dílu) v methanolu. Roztok byl míchán při pokojové teplotě po dobu 5 minut. Dále byl roztok ochlazen na $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ a byl přidán borohydrid sodný (1,02 dílu) v methanolu. Roztok byl dále míchán při teplotě $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 3 hodin. Směs byla dále zpracována vodou a pH roztoku bylo upraveno na hodnoty 6 až 7 1N kyselinou chlorovodíkovou. Směs byla dvakrát extrahována ethylacetátem

a spojené organické frakce byly vysušeny pomocí bezvodého MgSO_4 , přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku. Purifikace byla prováděna kolonovou chromatografií na silikagelu (3% methanol v dichlormethanu až 5% methanol v dichlormethanu) za vzniku (43 %) 15 (R) epimeru a (19,6 %) 15 (S) epimeru ve formě bezbarvých olejů.

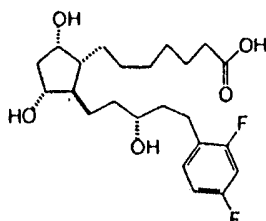
k) 13,14-dihydro-17-(2-fluorofenyl)-17-trinor-prostaglandin $\text{F}_{1\alpha}$ methylester (1m): Do vyžíhané baňky s kulatým dnem vybavené magnetickým míchadlem byl přidán 17-(2-fluorofenyl)-17-trinor-prostaglandin F_{2a} methylester (1l) (1 díl) a palladium na uhlíku v ethylacetátu (3 ml). Na heterogenní směs byl působeno vodíkem (balónem) po dobu 18 hodin. Směs byla přefiltrována přes Celit a za sníženého tlaku zkoncentrována za vzniku 13,14-dihydro-17-(2-fluorofenyl)-17-trinor-prostaglandin $\text{F}_{1\alpha}$ methylesteru (1m).

l) 13,14-dihydro-17-(2-fluorofenyl)-17-trinor-prostaglandin $\text{F}_{1\alpha}$ methylester (1n): Do baňky s kulatým dnem vybavené magnetickým míchadlem byl přidán 13,14-dihydro-17-(2-fluorofenyl)-17-trinor-prostaglandin $\text{F}_{1\alpha}$ methylester (1m) (1 díl) a hydroxid lithný monohydrát (1,8 dílu) v roztoku THF/voda 50/50. Směs byla míchána při pokojové teplotě po dobu 6 hodin a poté byla zředěna vodou a okyselena 1N HCl na pH 2 až 3. Vodné fáze byly třikrát extrahovány ethylacetátem. Spojené organické frakce byly vysušeny pomocí bezvodého MgSO_4 , přefiltrovány a za sníženého tlaku zkoncentrovány za vzniku surové kyseliny. Purifikace byla prováděna HPLC za vzniku (41%) analytického vzorku. S využitím metod popsanych v příkladu 1 (a s použitím odpovídajících výchozích materiálů) byly získány následující sloučeniny, popsané v příkladech 2 až 29.

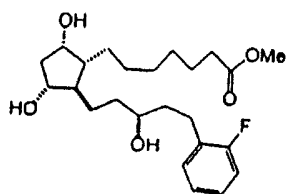
Příklad 2: 13,14-dihydro-17-(2,4-difluorofenyl)-17-trinor prostaglandin $\text{F}_{1\alpha}$ methylester.



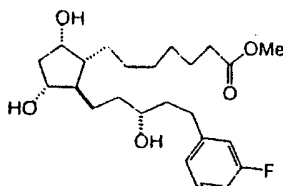
Příklad 3: 13,14-dihydro-17-(2,4-difluorofenyl)-17-trinor prostaglandin $\text{F}_{1\alpha}$.



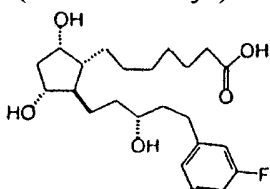
Příklad 4: 13,14-dihydro-17-(2-fluorofenyl)-17-trinor prostaglandin $F_{1\alpha}$ methylester.



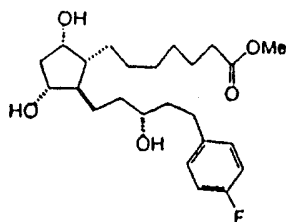
Příklad 5: 13,14-dihydro-17-(3-fluorofenyl)-17-trinor prostaglandin $F_{1\alpha}$ methylester.



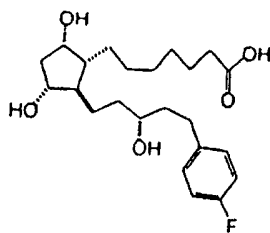
Příklad 6: 13,14-dihydro-17-(3-fluorofenyl)-17-trinor prostaglandin $F_{1\alpha}$.



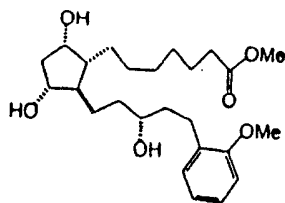
Příklad 7: 13,14-dihydro-17-(4-fluorofenyl)-17-trinor prostaglandin $F_{1\alpha}$ methylester.



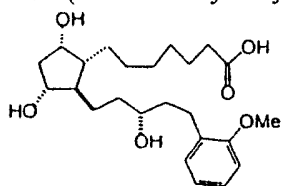
Příklad 8: 13,14-dihydro-17-(4-fluorofenyl)-17-trinor prostaglandin $F_{1\alpha}$.



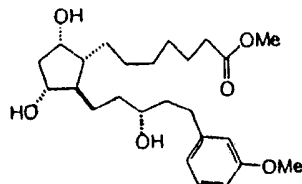
Příklad 9: 13,14-dihydro-17-(2-methoxyfenyl)-17-trinor prostaglandin $F_{1\alpha}$ methylester.



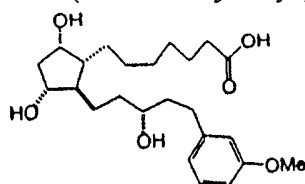
Příklad 10: 13,14-dihydro-17-(2-methoxyfenyl)-17-trinor prostaglandin $F_{1\alpha}$.



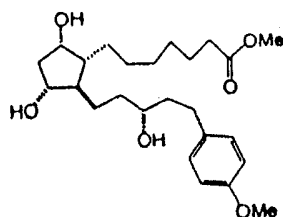
Příklad 11: 13,14-dihydro-17-(3-methoxyfenyl)-17-trinor prostaglandin $F_{1\alpha}$ methylester.



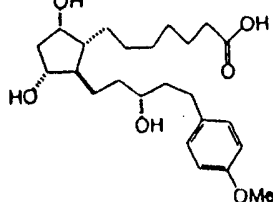
Příklad 12: 13,14-dihydro-17-(3-methoxyfenyl)-17-trinor prostaglandin $F_{1\alpha}$.



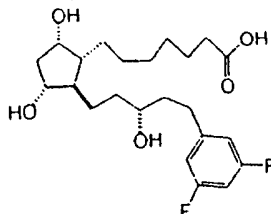
Příklad 13: 13,14-dihydro-17-(4-methoxyfenyl)-17-trinor prostaglandin $F_{1\alpha}$ methylester.



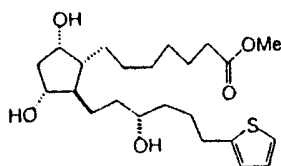
Příklad 14: 13,14-dihydro-17-(4-methoxyfenyl)-17-trinor prostaglandin $F_{1\alpha}$.



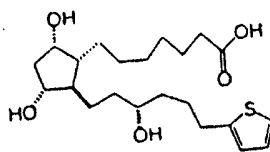
Příklad 15: 13,14-dihydro-17-(3,5-difluorofenyl)-17-trinor prostaglandin $F_{1\alpha}$.



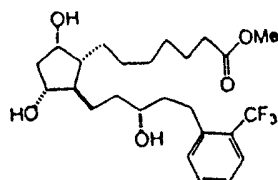
Příklad 16: 13,14-dihydro-18-(2-thienyl)-18-dinor prostaglandin $F_{1\alpha}$ methylester.



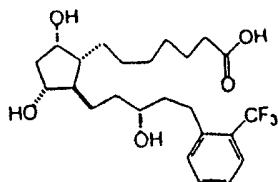
Příklad 17: 13,14-dihydro-18-(2-thienyl)-18-dinor prostaglandin $F_{1\alpha}$.



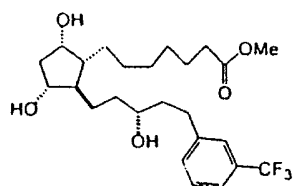
Příklad 18: 13,14-dihydro-17-((2-trifluoromethyl)fenyl)-17-trinor prostaglandin $F_{1\alpha}$ methylester.



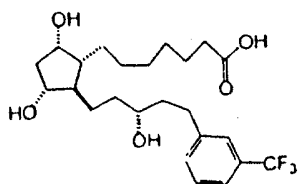
Příklad 19: 13,14-dihydro-17-((2-trifluoromethyl)fenyl)-17-trinor prostaglandin $F_{1\alpha}$.



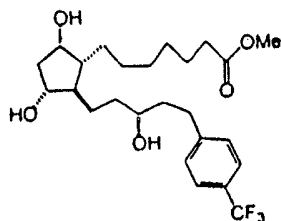
Příklad 20: 13,14-dihydro-17-((3-trifluoromethyl)fenyl)-17-trinor prostaglandin $F_{1\alpha}$ methylester.



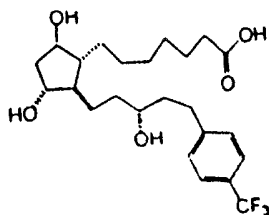
Příklad 21: 13,14-dihydro-17-((3-trifluoromethyl)fenyl)-17-trinor prostaglandin $F_{1\alpha}$.



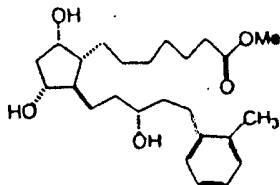
Příklad 22: 13,14-dihydro-17-((4-trifluoromethyl)fenyl)-17-trinor prostaglandin $F_{1\alpha}$ methylester.



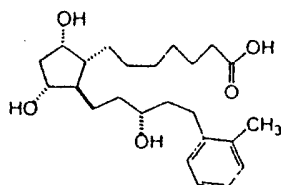
Příklad 23: 13,14-dihydro-17-((4-trifluoromethyl)fenyl)-17-trinor prostaglandin $F_{1\alpha}$.



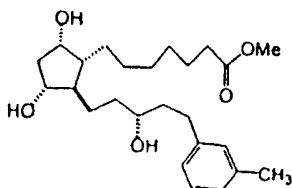
Příklad 24: 13,14-dihydro-17-(2-methylfenyl)-17-trinor prostaglandin $F_{1\alpha}$ methylester.



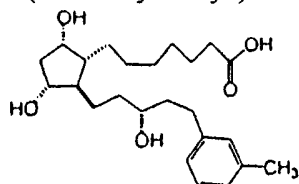
Příklad 25: 13,14-dihydro-17-(2-methylfenyl)-17-trinor prostaglandin $F_{1\alpha}$.



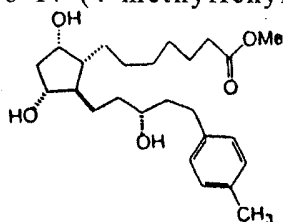
Příklad 26: 13,14-dihydro-17-(3-methylfenyl)-17-trinor prostaglandin $F_{1\alpha}$ methylester.



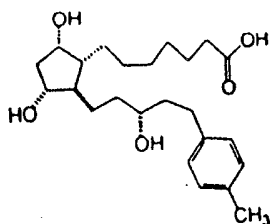
Příklad 27: 13,14-dihydro-17-(3-methylfenyl)-17-trinor prostaglandin $F_{1\alpha}$.



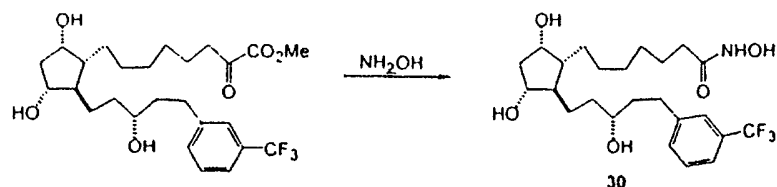
Příklad 28: 13,14-dihydro-17-(4-methylfenyl)-17-trinor prostaglandin $F_{1\alpha}$ methylester.



Příklad 29: 13,14-dihydro-17-(4-methylfenyl)-17-trinor prostaglandin $F_{1\alpha}$.



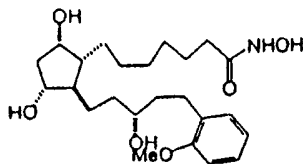
Příklad 30: 13,14-dihydro-17-((3-trifluoromethyl)fenyl)-17-trinor prostaglandin $F_{1\alpha}$ -1-hydroxamová kyselina.



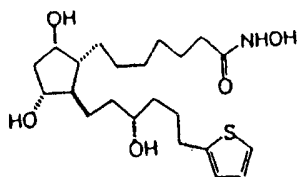
K roztoku 13,14-dihydro-17-(3-trifluoromethylfenyl) trinor prostaglandin $F_{1\alpha}$ methylesteru (příklad 20) v methanolu byl přidán hydroxylamin v zásaditém methanolu (1,25 dílu). Roztok byl míchán při pokojové teplotě po dobu 18 hodin. Na roztok bylo dále působeno 1N kyselinou chlorovodíkovou a poté byl extrahován ethylacetátem. Organická frakce byla promyta solankou a vysušena pomocí bezvodého $MgSO_4$, přefiltrována a zkoncentrována za sníženého tlaku. Po purifikaci hrubého produktu HPLC byla získána 13,14-dihydro-17-((3-trifluoromethyl)fenyl)-17-trinor prostaglandin $F_{1\alpha}$ -1-hydroxamová kyselina.

S použitím metody popsané v příkladu 30 (a s použitím odpovídajícího esteru) byly připraveny sloučeniny popsané v příkladech 31 a 32.

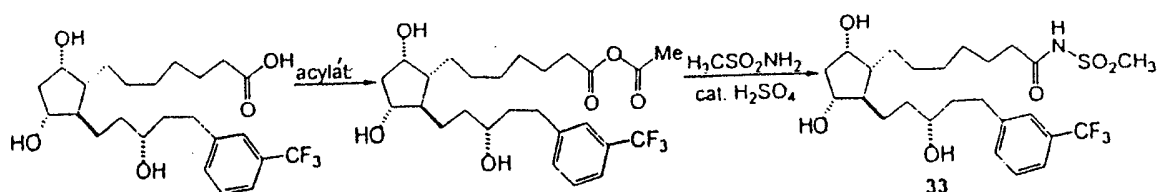
Příklad 31: 13,14-dihydro-17-(2-methoxyfenyl)-17-trinor prostaglandin $F_{1\alpha}$ -1-hydroxamová kyselina.



Příklad 32: 13,14-dihydro-18-(2-thienyl)-dinor prostaglandin $F_{1\alpha}$ -1-hydroxamová kyselina.



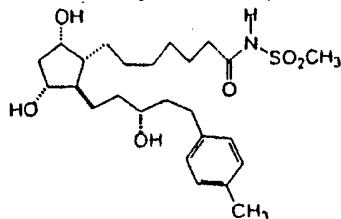
Příklad 33: 13,14-dihydro-17-((4-trifluoromethyl)fenyl)-17-trinor prostaglandin $F_{1\alpha}$ -1-sulfonamid.



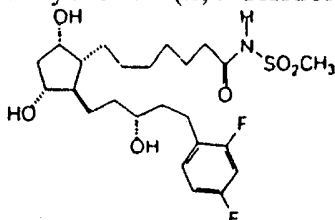
Příklad 23 byl konvertován na anhydrid a následně opracován methansulfonylamidem tak jak to popisuje A.D. Kemp and H. Stephen, J. Chem. Soc. (1948) p. 110.

S použitím metody popsané v příkladu 33 (a s použitím odpovídající kyseliny) byly připraveny sloučeniny popsané v následujících příkladech 34 a 35.

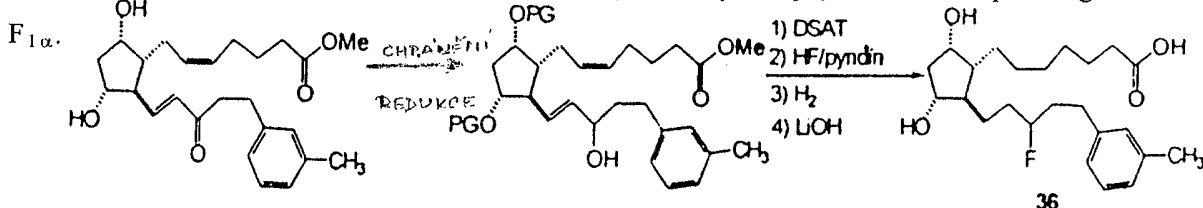
Příklad 34: 13,14-dihydro-17-(4-methylfenyl)-17-trinor prostaglandin $F_{1\alpha}$ -1-sulfonamid.



Příklad 35: 13,14-dihydro-17-(2,4-difluorofenyl)-17-trinor prostaglandin $F_{1\alpha}$ -1-sulfonamid.



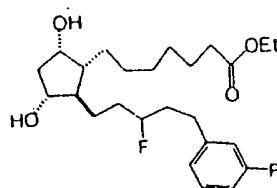
Příklad 36: 13,14-dihydro-15-fluoro-17-(3-methylfenyl)-17-trinor prostaglandin $F_{1\alpha}$.



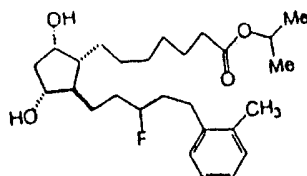
Prekurzor příkladu 27, odpovídající sloučenině 1k z příkladu 1 byl chráněn a redukován za vzniku 9,11-chráněného bis étheru. Vzniklá sloučenina byla opracována diethylaminosulfurtrifluoridem (DSAT) (tak jak to bylo popsáno v následujících odborných publikacích: Org. React. Vol. 35 (1988) p. 513; J. Org. Chem. Vol. 40 (1975) p. 574; a v odkazech citovaných v těchto člancích) za vzniku 13,14-dihydro-15-fluoro-17-(3-methylfenyl)-17-trinor prostaglandinu $F_{1\alpha}$ (po odpovídající transformaci jak je popsána v příkladu 1).

Sloučeniny uvedené v příkladech 37 a 38 byly připraveny v zásadě podobným způsobem, jako sloučenina z příkladu 36, ovšem s použitím meziprojektu, odpovídajícího 1k v příkladu 1 (příklad 5 a 25 resp.); s následnou esterifikací odpovídajícím alkoholem.

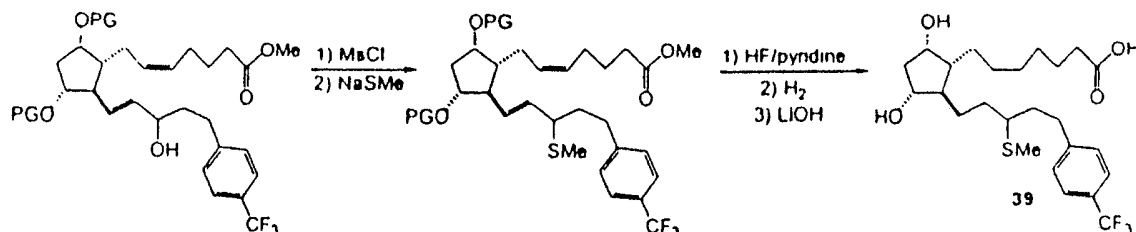
Příklad 37: 13,14-dihydro-15-fluoro-17-(3-fluorofenyl)-17-trinor prostaglandin $F_{1\alpha}$ ethylester.



Příklad 38: 13,14-dihydro-15-fluoro-17-(2-methylfenyl)-17-trinor prostaglandin $F_{1\alpha}$ izopropylester.



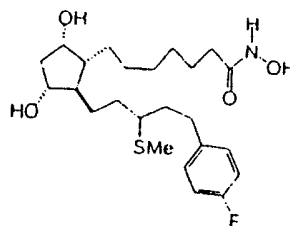
Příklad 39: 13,14-dihydro-15-methylthio-17-((4-trifluoromethyl)fenyl)-17-trinor prostaglandin $F_{1\alpha}$.



Prekurzor z příkladu 23 odpovídající sloučenině 1k z příkladu 1 byl chráněn a redukován za vzniku 9,11-chráněného bis étheru. Vzniklá sloučenina byla opracována methansulfonfylchloridem (1,2 dílu) a zásaditou látkou (1,2 dílu) (tak jak je to popsáno v následujících odkazech: *J. C. S. Chem. Comm.* (1975) p. 658; *Tetrahedron Lett.* (1975) p. 3183 a v odkazech citovaných ve zmíněných článcích) za vzniku meziproductu mesylátu, na který je dále okamžitě působeno nukleofily (sodiumtrimethoxid) (tak jak to popisují *Tetrahedron Lett.* Vol. 23 (1982) p. 3463 a články citované tamtéž) za vzniku chráněného thioalkylétheru. Následnou transformací tak jak ji popisuje příklad 1 byl získán 13,14-dihydro-15-methylthio-17-((4-trifluoromethyl)fenyl)-17-trinor prostaglandin $F_{1\alpha}$.

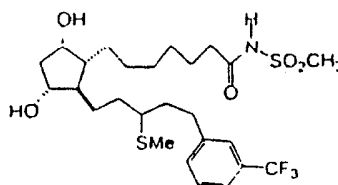
Sloučenina uvedená v příkladu 40 byla připravena v zásadě podobným způsobem, jako sloučenina z příkladu 39 (s použitím prekurzoru odpovídajícího 1k v příkladu 7) s následnou konverzí na hydroxamovou kyselinu tak jak je to popsáno v příkladu 30.

Příklad 40: 13,14-dihydro-15methylthio-17-(4-fluorofenyl)-17-trinor prostaglandin $F_{1\alpha}$ hydroxamová kyselina.

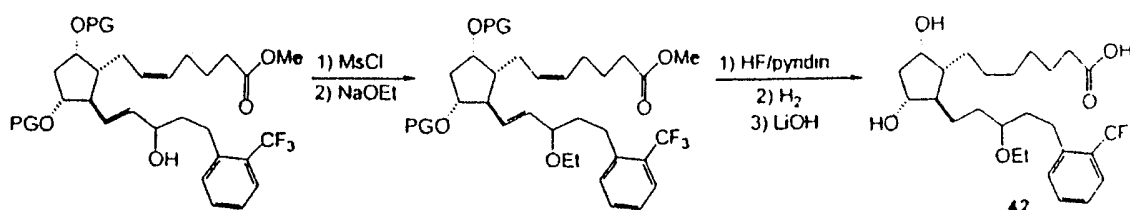


Sloučenina podle příkladu 41 je připravena v zásadě podobným způsobem jako sloučenina z příkladu 39 (z prekursoru odpovídajícího sloučenině 1k z příkladu 21) s následnou konverzí na sulfonamid tak jak je to popsáno v příkladu 33.

Příklad 41: 13,14-dihydro-15-methylthio-17-((3-trifluoromethyl)fenyl)-17-trinor prostaglandin $F_{1\alpha}$ -sulfonamid.

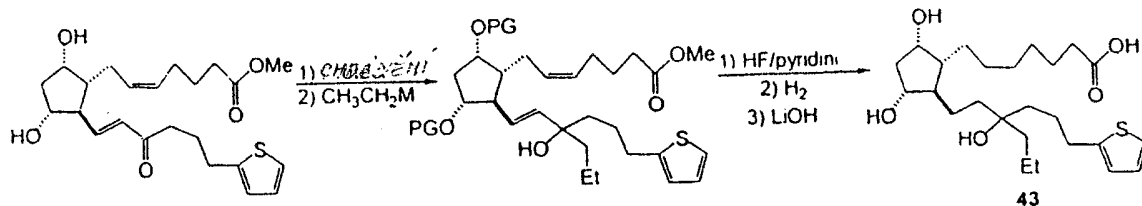


Příklad 42: 13,14-dihydro-15-ethoxy-17-((2-trifluoromethyl)fenyl)-17-trinor prostaglandin $F_{1\alpha}$.



Prekursor z příkladu 19 odpovídající sloučenině 1k z příkladu 1 je chráněn z redukován za vzniku 9,11-chráněného bis étheru. Na sloučeninu je dále působeno methansulfonchloridem (1,2 dílu) a zásadou (1,2 dílu) (tak jak je to popsáno v následujících odkazech: *J.C.S. Chem. Comm.* (1975) p. 658; *Tetrahedron Lett.* (1975) p. 3183 a v publikacích citovaných v těchto pracech) za vzniku meziprojektu mesylátu, který je dále okamžitě zpracován pomocí ethoxidu sodného za vzniku chráněného alkylétheru. Následnou transformací tak jak byla popsána v příkladu 1 vzniká 13,14-dihydro-15-ethoxy-17-((2-trifluoromethyl)fenyl)-17-trinor prostaglandin $F_{1\alpha}$.

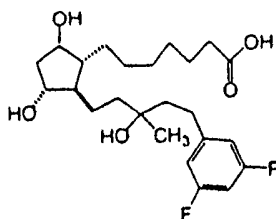
Příklad 43: 13,14-dihydro-15-ethyl-18-(2-thienyl)-18-dinor prostaglandin $F_{1\alpha}$.



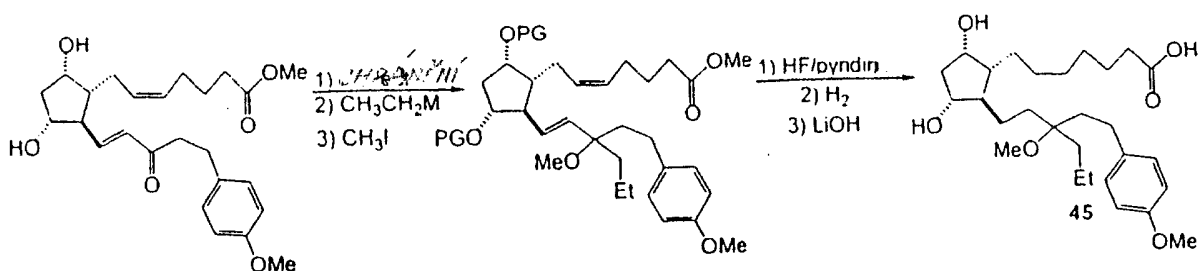
Prekurzor z příkladu 17 odpovídající sloučenině 1k z příkladu 1 je chráněn z redukován za vzniku 9,11-chráněného bis étheru. Výsledný chráněný diol je opracován jedním z řady uhlíkatých nukleofilů, jako je například ethylmagnézium bromid. Produktem této reakce je terciální alkohol. Sejmutím chránící skupiny a následnou transformací popsanou v příkladu 1 vzniká 13,14-dihydro-15-ethyl-18-(2-thienyl)-18-dinor prostaglandin $F_{1\alpha}$.

Pomocí metod popsaných v příkladu 43 (a s použitím odpovídajícího uhlíkatého nukleofilu) byla získána i sloučenina která je předmětem příkladu 44.

Příklad 44: 13,14-dihydro-15-methyl-17-(3,5-difluorofenyl)-17-trinor prostaglandin $F_{1\alpha}$.

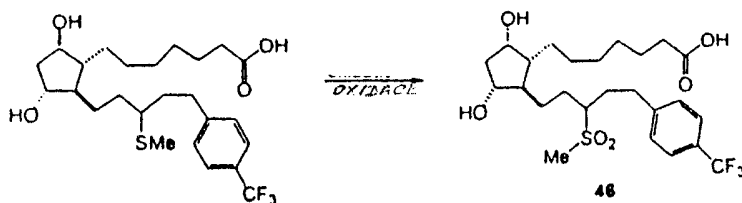


Příklad 45: 13,14-dihydro-15-ethyl-15-methoxy-17-(4-methoxyfenyl)-17-trinor prostaglandin $F_{1\alpha}$.



Sloučenina, která je předmětem příkladu 45 je připravena s využitím protokolu popsaného v příkladu 43 (z prekurzoru odpovídajícího sloučenině 1k pro příklad 13) s následnou O-alkylací vzniklého C_{15} alkoxidu některým z řady alkylhalogenidů (v tomto případě je použit methyljodid). Dále následuje odstranění chránící skupiny, hydrogenace a zmýdelnění tak jak je to popsáno v příkladu 43 a příkladu 1 za vzniku 13,14-dihydro-15-ethyl-15-methoxy-17-(4-methoxyfenyl)-17-trinor prostaglandin $F_{1\alpha}$.

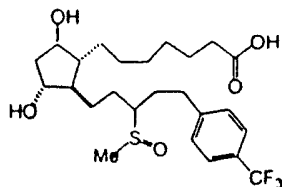
Příklad 46: 13,14-dihydro-15-sulfonylmethyl-17-((4-trifluoromethyl)fenyl)-17-trinor prostaglandin F_{1α}.



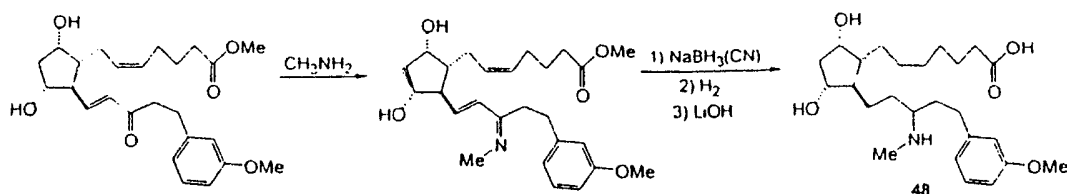
Thiomethyléter, popsaný v příkladu 39 je opracován odpovídajícím oxidačním činidlem tak jak je to popsáno v následujících publikacích: Tetrahedron Lett. (1982) p. 3467; Prostaglandins Vol. 24 (1982) p. 801; Tetrahedron Lett. Vol. 23 (1982) p. 1023 a v odkazech citovaných ve zmíněných pracích.

S využitím metody popsané v příkladu 46 (a s použitím odpovídajícího thioéteru) byla připravena sloučenina, která je předmětem příkladu 47.

Příklad 47: 13,14-dihydro-15-sulfoxymethyl-17-((4-trifluoromethyl)fenyl)-17-trinor prostaglandin F_{1α}.

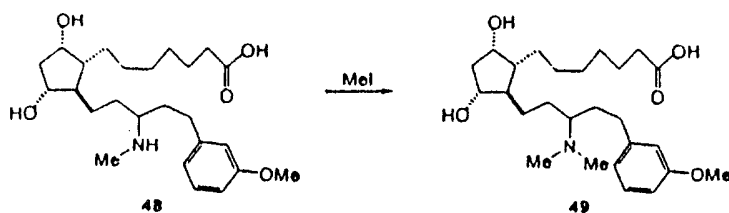


Příklad 48: 13,14-dihydro-15-N-methylamino-17-(3-methoxyfenyl)-17-trinor prostaglandin F_{1α}.



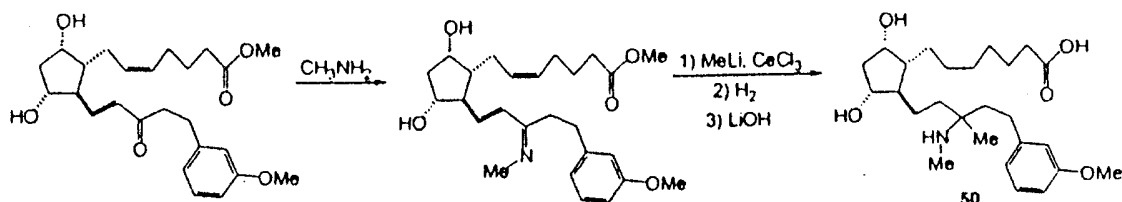
Meziprodukt z příkladu 12 odpovídající sloučenině 1k je kondenzován s methylaminem a následně redukován kyanoborohydridem sodným. Následuje zmýdelnění a odstranění chránících skupin za vzniku požadovaného 13,14-dihydro-15-N-methylamino-17-(3-methoxyfenyl)-17-trinor prostaglandinu F_{1α}.

Příklad 49: 13,14-dihydro-15-N,N'-dimethylamino-17-(3-methoxyfenyl)-17-trinor prostaglandin $F_{1\alpha}$.



Sloučenina, která je předmětem příkladu 49 je připravena ze sloučeniny podle příkladu 48 jednoduchou alkylací methyljodidem.

Příklad 50: 13,14-dihydro-15-aminomethyl-15-methyl-17-(3-methoxyfenyl)-17-trinor prostaglandin $F_{1\alpha}$.



Na imin, který je meziproduktem při přípravě sloučeniny podle příkladu 48, je působeno nadbytkem methylceru (příklady cerem zprostředkované nukleofilní adice lze najít například v následujících publikacích: *J. Org. Chem.* Vol. 49 (1984) p. 3904; *J. Am. Chem. Soc.* Vol. 111 (1989) p. 4392 a v odkazech citovaných v těchto pracích). Následnou hydrogenací a zmýdelněním (popis viz příklad 1) vzniká 13,14-dihydro-15-aminomethyl-15-methyl-17-(3-methoxyfenyl)-17-trinor prostaglandin $F_{1\alpha}$.

FARMACEUTICKÉ PROSTŘEDKY:

Prostředky podle navrhovaného vynálezu obsahují bezpečné a účinné množství sloučenin podle vynálezu a farmaceuticky přijatelný nosič. Termín „bezpečné a účinné množství“ tak jak je použit zde označuje množství sloučeniny, dostatečné pro významnou indukci pozitivní změny léčeného stavu, ale zároveň natolik malé, aby v rámci zjištěného medicínského nálezu nevolávalo závažné vedlejší účinky (tj. přijatelný poměr pozitivních účinků a rizik). Bezpečné a účinné množství sloučeniny je variabilní v závislosti na konkrétním léčeném stavu, věku a fyzické kondici pacienta, závažnosti onemocnění, délce léčby, povaze dalších souběžných

léčebných postupů, konkrétním použitím farmaceuticky přijatelným nosiči a dalších faktorech, které závisí na znalostech a posouzení ošetřujícího lékaře.

Kromě účinné látky obsahují prostředky podle vynálezu farmaceuticky přijatelný nosič. Termín „farmaceuticky přijatelný nosič“ tak jak je použit zde označuje jeden nebo více kompatibilních pevných nebo kapalných plnidel, rozpouštědel, nebo enkapsulačních látek, které jsou vhodné pro podávání pacientu. Termín „kompatibilní“ tak jak je použit zde označuje složky farmaceutického prostředku, které mohou být smíšeny s účinnou látkou i navzájem tak, že mezi nimi nedochází k žádným interakcím, které by při běžném použití významně snížily farmaceutické účinky přípravku podle vynálezu. Pro podání léčenému pacientu musí být samozřejmě farmaceuticky přijatelné nosiče v dostatečné čistotě a přiměřeně málo toxické.

Farmaceuticky přijatelnými nosiči nebo jejich složkami mohou být například sacharidy jako laktóza, glukóza nebo sacharóza, škroby jako například kukuřičný nebo bramborový škrob, celulóza a její deriváty jako například sodná sůl karboxymethylcelulózy, ethylcelulóza nebo acetát celulózy; práškový tragant, slad, želatina, talek, pevné lubrikanty jako například kyselina stearová, starát hořečnatý, síran vápenatý; rostlinné oleje jako podzemnicový olej, bavlníkový olej, sezamový olej, olivový olej, kukuřičný olej a kakaový olej; dále polyalkoholy jako propylenglykol, glycerin, sorbitol, manitol a polyethylénglyko; kyselina alginová; emulgátory jako Tweens®; zvlhčovačla jako laurylsulfát sodný, dále barviva, ochucovačla, excipienty, tabletovací činidla, stabilizátory, antioxidanty, konzervační činidla, voda zbavená pyrogenních látek, izotonický roztok soli a fosfátové pufrý.

Výběr farmaceuticky přijatelného nosiče pro použití spolu se sloučeninou podle vynálezu, je závislý především na zamýšleném způsobu podávání. Sloučeniny podle vynálezu mohou být podávány systémově. Způsoby podávání zahrnují transdermální, orální, parenterální včetně subkutánní nebo intravenózní injekce, lokální a/nebo intranasální aplikaci.

Množství účinné látky, vhodné pro použití může být stanoveno rutinními experimenty na zvířecích modelech. Mezi takové modely patří například (ale nikoliv výhradně) intaktní nebo vaječnicků zbavené krysy, fretky, psi a primáti s výjimkou člověka, stejně jako nepoužívané modely.

Jednotková dávka pro injekční podání obsahuje s výhodou sterilní roztok vody, fyziologický roztok nebo jejich směs. pH zmíněných roztoků by mělo být upraveno přibližně na hodnotu 7,4. Vhodnými nosiči pro injekční podání nebo

chirurgické implantáty jsou hydrogely, látky umožňující kontrolované nebo trvalé uvolňování, polyoctová kyselina a kolagenové matrice.

Vhodnými farmaceutickými nosiči pro lokální aplikaci jsou nosiče určené pro použití ve formě mléka, gelu, krému a podobně. V případě perorálního podávání jsou nejvhodnější formou tablety, kapsle a podobně. Farmaceuticky přijatelné nosiče, vhodné pro přípravu jednotkových dávek určených pro perorální podávání jsou odborníkům dobře známe. Jejich výběr záleží na sekundárních parametrech jakými jsou například chuť, cena, stabilita při skladování atd, které nejsou kritické z hlediska předmětu navrhovaného vynálezu a které mohou být odborníky bez obtíží posouzeny.

ZPŮSOBY POUŽITÍ:

Sloučeniny podle vynálezu jsou vhodné pro léčbu mnoha zdravotních potíží včetně například onemocnění očí, hypertenze, kontroly plodnosti, krvácení z nosu, poruch neurogenního měchýře, poruch gastrointestinálního traktu, kožních onemocnění a osteoporózy.

Sloučeniny podle navrhovaného vynálezu jsou vhodné pro zvýšení objemu kostí a množství trámčiny tvorbou nové trámčiny, pro zvětšení kostní hmoty při zachování normalizované úrovně obměny kostí a pro tvorbu kostí na endosteálním povrchu bez vyjmutí kosti ze stávajícího kortexu. Proto jsou zmíněné sloučeniny vhodné pro léčbu a prevenci onemocnění kostí. Vhodnými způsoby podávání sloučenin podle vynálezu v případě léčby onemocnění kostí jsou transdermální a intranasální způsob podání. Mezi další vhodné způsoby patří rektální, sublinguální a orální způsob podání.

Rozpětí dávek sloučeniny při systémovém způsobu podávání se pohybuje od 0,01 do 1000 $\mu\text{g/kg}$ tělesné hmotnosti, s výhodou je to pak 0,1 až 100 $\mu\text{g/kg}$ tělesné hmotnosti a vůbec nejraději 1 až 50 $\mu\text{g/kg}$ tělesné hmotnosti za den. Při transdermálním způsobu podání jsou dávky upraveny tak aby konečná koncentrace podané látky v séru nebo plazmě byla obdobná. Techniky výpočtu vhodné transdermální dávky jsou odborníkům v oblasti farmakokinetiky a transdermálně podávaných léčiv známe. Předpokládané plazmatické koncentrace sloučeniny podle vynálezu při systémovém způsobu podání jsou v rozmezí od 0,01 do 100 ng/ml, raději pak 0,05 až 50 ng/ml a vůbec nejraději 0,1 až 10 ng/ml. Uvedené dávky jsou založeny na výpočtu pro každodenní podávání, ovšem pro výpočet klinických nároků mohou být použity i týdně nebo měsíčně akumulované dávky.

Velikost dávky, potřebné pro dosažení požadovaného účinku, může být variabilní v závislosti na pacientu kterému je dávka podávána, na typu léčeného onemocnění, na jeho závažnosti, na způsobu podávání a podobně.

Sloučeniny podle vynálezu jsou dále vhodné pro snížení nitroočního tlaku. Proto jsou tyto látky vhodné pro léčbu zeleného očního zákalu. Vhodným způsobem podávání při léčbě zeleného očního zákalu je lokální podávání.

PŘÍKLADY PŘÍPRAVKŮ A ZPŮSOBŮ POUŽITÍ

Následující příklady pouze ilustrují předmět navrhovaného vynálezu, ale nejsou v žádném ohledu limitující. Následující příklady přípravků a způsobů jejich použití nikterak nelimitují rozsah navrhovaného vynálezu, ale poskytují odborníku vodítko pro přípravu a použití sloučenin a přípravků podle vynálezu a způsobů jejich použití. V každém případě mohou být sloučeniny, uvedené v příkladech, nahrazeny s podobným výsledkem jinými odpovídajícími sloučeninami podle vynálezu. Zkušený praktik zjistí, že uvedené příklady jsou jen vodítkem a že mohou být obměněny na základě léčeného onemocnění a stavu pacienta.

Příklad A:

Farmaceutické přípravky ve formě tablet jsou připraveny běžnými způsoby jako je například smísení a přímé lisování. Směs pro přípravu je následující:

<u>SLOŽKA</u>	<u>MNOŽSTVÍ (mg/tabletu)</u>
látka podle příkladu 1	5
mikrokrytalická celulóza	100
škrob derivatizovaný glykolátem sodným	30
stearát hořečnatý	3

Při orálním podávání jedenkrát denně výše uvedený přípravek podstatně zvyšuje objem kostí u pacientů trpících osteoporózou.

Příklad B

Farmaceutické přípravky v kapalně formě jsou připraveny běžnými způsoby. Směs pro přípravu je následující:

<u>SLOŽKA</u>	<u>MNOŽSTVÍ</u>
látko podle příkladu 1	5 mg
fosfátem pufrovaný fyziologický roztok	10 ml
methyloparaben	0,05 ml

Je-li 1 ml výše uvedeného přípravku podáván subkutánně jedenkrát denně zvyšuje tento přípravek podstatně objem kostí u pacientů trpících osteoporózou.

Příklad C

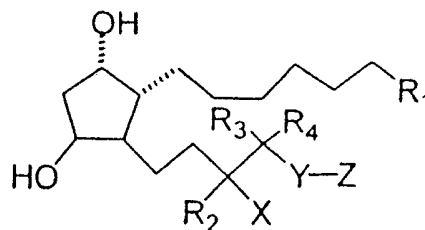
Farmaceutické přípravky pro lokální podávání za účelem snížení nitroočního tlaku jsou připraveny běžnými způsoby. Směs pro přípravu je následující:

<u>SLOŽKA</u>	<u>MNOŽSTVÍ (v % objemu)</u>
sloučenina podle příkladu 38	0,004
Dextran 70	0,1
hydroxypropylmethyloelulóza	0,3
chlorid sodný	0,77
chlorid draselný	0,12
sodná EDTA (Na^{2+} EDTA)	0,05
benzalkonium chlorid	0,1
HCl a/nebo NaOH	pH 7,2 až 7,5
purifikovaná voda	doplnit do 100 %

Ačkoliv zde byly popsány některé konkrétní příklady provedení navrhovaného vynálezu je jistě odborníkům zřejmé, že mohou být přípravky podle vynálezu nejrůznějším způsobem obměňovány a modifikovány, aniž by se odchýlili od myšlenky a rozsahu navrhovaného vynálezu. Přiložené patentové nároky by měly pokrýt všechny takové modifikace, které jsou v rozsahu navrhovaného vynálezu.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučenina s obecným vzorcem:



kde

- (a) R_1 je CO_2H , C(O)NHOH , CO_2R_5 , CH_2OH , $\text{S(O)}_2\text{R}_5$, C(O)NHR_5 , $\text{C(O)NHS(O)}_2\text{R}_5$ nebo tetrazol, kde R_5 je alkyl, heteroalkyl, karbocyklický alifatický kruh, heterocyklický alifatický kruh, aromatický kruh nebo heteroaromatický kruh,
- (b) R_2 je H nebo nižší alkyl,
- (c) X je NR_6R_7 , OR_8 , SR_9 , S(O)R_9 , $\text{S(O)}_2\text{R}_9$ nebo F, kde R_6 , R_7 a R_8 jsou nezávisle vybrány ze skupiny obsahující H, acyl, alkyl, heteroalkyl, karbocyklický alifatický kruh, heterocyklický alifatický kruh, aromatický kruh a heteroaromatický kruh a kde R_9 je alkyl, heteroalkyl, karbocyklický alifatický kruh, heterocyklický alifatický kruh, aromatický kruh nebo heteroaromatický kruh,
- (d) R_3 a R_4 nezávisle H, CH_3 , C_2H_5 , OR_{10} , SR_{10} nebo OH s tou výjimkou, že R_3 a R_4 nejsou zároveň OH; kde R_{10} je alkyl, heteroalkyl, karbocyklický alifatický kruh, heterocyklický alifatický kruh, aromatický kruh nebo heteroaromatický kruh. R_{10} má 1 až 8 atomů v řetězci.
- (e) Y je $(\text{CH}_2)_n$, kde n je celé číslo od 0 do 3;
- (f) Z je karbocyklický alifatický kruh, heterocyklický alifatický kruh, monocyklický heteroaromatický kruh nebo substituovaný fenyl, kde n je 0, 2 nebo 3 a Z je karbocyklický alifatický kruh, heterocyklický alifatický kruh, nebo substituovaný fenyl, kde n je 1 a

kterýkoliv optický izomer, diastereomer, enantiomer výše uvedené sloučeniny, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, biologicky hydrolyzovatelný amid, ester nebo imid.

2. Sloučenina podle nároku 1, kde R_1 je vybrán ze skupiny obsahující CO_2H , C(O)NHOH , CO_2CH_3 a $\text{CO}_2\text{C}_3\text{H}_5$.

3. Sloučenina podle nároku 2, kde R_2 je H nebo CH_3 .
4. Sloučenina podle nároku 3, kde X je OH.
5. Sloučenina podle nároku 1, 2, 3 nebo 4, kde n je 0, 2 nebo 3 a Z je substituovaný fenyl nebo heteroaromatický kruh.
6. Sloučenina podle nároku 5, kde Z je substituovaný fenyl nebo substituovaný nebo nesubstituovaný thienyl.
7. Sloučenina podle nároku 6, kde n je 2.
8. Sloučenina podle nároku 1, 2, 3 nebo 4, kde n je 1 a Z je substituovaný fenyl, kde zmíněné substituenty jsou vybrány nezávisle ze skupiny obsahující halo, alkyl, haloalkyl, kyano, nitro, alkoxy, fenyl a fenoxyskupiny.
9. Použití sloučenin podle kteréhokoliv z předcházejících nároků při výrobě léčiva pro léčbu onemocnění kostí u člověka nebo dalších savců.
10. Použití podle nároku 9 kde zmíněným onemocněním kostí je osteoporóza.