



(12) SØKNAD

(19) NO

(21) 20151341

(13) A1

NORGE

(51) Int Cl.

*C07C 405/00 (2006.01)*  
*A61K 31/5575 (2006.01)*  
*A61P 27/06 (2006.01)*

## Patentstyret

---

(21)	Søknadsnr	20151341	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2004.12.27 PCT/EP2004/014820
(22)	Inng.dag	2015.10.08	(85)	Videreføringsdag	2015.10.08
(24)	Løpedag	2004.12.27	(30)	Prioritet	2004.01.05, EP, 04100001
(41)	Alm.tilgj	2006.09.07			
(62)	Avdelt fra	20063567, med inndato 2006.08.07			
(73)	Innehaver	Nicox SA, Taissouières HB4, 1681, route des Dolines, FR-06560 SOPHIA-ANTIPOLIS, VALBONNE, Frankrike			
(72)	Oppfinner	Piero del Soldato, Via E Toti, 22, IT-20052 MONZA, Italia Francesca Benedini, Via Padova, 286, IT-20132 MILANO, Italia Valerio Chiroli, Via Tahani 3, IT-20113 MILANO, Italia Ennio Ongini, Via Fratelli Cervi, Residenza Campo, IT-20090 SEGRATE, Italia			
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge			

---

(54)	Benevnelse	<b>Prostaglandinnitrooksyderivater</b>
(57)	Sammendrag	

Prostaglandinnitroderivater som har forbedret farmakologisk aktivitet og forbedret tolererbarhet er beskrevet. De kan anvendes for behandling av glaukom og okkulær hypertensjon.

Foreliggende oppfinnelse angår nye prostaglandinderivater. Mer spesielt angår foreliggende oppfinnelse prostaglandinnitrooksyderivater, farmasøytiske sammensetninger som inneholder dem og deres anvendelse som legemidler for behandling av glukom og okkulær hypertensjon.

5

Glaukom er en optisk nerveskade, ofte assosiert med økt intraokkulært trykk (IOP), som fører til progressivt, irreversibelt tap av syn.

10

Nesten 3 millioner mennesker i USA og 14 millioner mennesker verden over har glaukom; som er den tredje mest vanlige årsaken til blindhet verden over.

Glaukom opptrer når det er en misbalanse i produksjon og drenering av fluid i øyet (vandig humor) øker øyetrykket til skadelige nivåer.

15

Det er kjent at hevet IOP kan i det minste delvis kontrolleres ved å administrere legemidler som enten reduserer produksjon av vandig humor i øyet eller øker fluiddrenering, slik som beta-blokkere,  $\alpha$ -agonister, kolinergiske midler, karbonanhydraseinhibitorer eller prostaglandinanaloger.

20

Flere bivirkninger er assosiert med legemidlene som vanligvis anvendes for behandling av glukom.

Topiske beta-blokkere viser alvorlige lungebivirkninger, depresjon, svekkelse, konfusjon, impotens, hårtap, hjertesvikt og bradykardi.

25

Topiske  $\alpha$ -agonister har en relativt høy forekomst av allergiske eller toksiske reaksjoner; topiske kolinergiske midler (miotiske midler) kan forårsake visuelle bivirkninger.

30

Bivirkninger assosiert med orale karbonanhydraseinhibitorer inkluderer svekkelse, anoreksi, depresjon, parestesier og serumelektrolyttabnormaliteter ("The Merck Manual of Diagnosis and Therapy", 17. utgave, M. H. Beers and R. Berkow redaktører, Sec. 8, Ch. 100).

Til slutt kan de topiske prostaglandinanalogene (bimatoprost, latanoprost, travoprost og unoproston) ved anvendelse av glaukom gi okkulære bivirkninger, slik som økt pigmentering av iris, okkulær irritasjon, konjungtival hyperaemi, irititt, uveititt og makulær ødem (Martindale, 33. utgave, s. 1445).

35

US patent nr. 3.922.293 beskriver monokarboksyakrylater av prostaglandiner F-type og deres  $15\beta$  isomerer, ved C-9 posisjon, og fremgangsmåter for fremstilling av dem for; US patent nr. 6.417.228 beskriver 13-aza prostaglandiner som har funksjonell  $PGF_{2\alpha}$  reseptoragonistaktivitet og deres anvendelser for behandling av glaukom og okkulær hypertensjon.

WO 90/02553 beskriver anvendelse av prostaglandinderivater av PGA, PGB, PGE og PGF, hvori omegakjeden inneholder en ringstruktur, for behandling av glaukom eller okkulær hypertensjon.

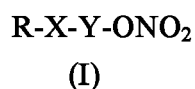
WO 00/51978 beskriver nye nitrosaterte og/eller nitrosylerte prostaglandiner, særlig nye derivater av PGE<sub>1</sub>,  
5 nye sammensetninger og deres anvendelse for behandling av seksuelle dysfunsjoner.

US patent nr. 5.625.083 beskriver dinitroglyserolestere av prostaglandiner som kan anvendes som vasodilatorer, antihypertensive kardiovaskulære midler og bronkodilatorer.

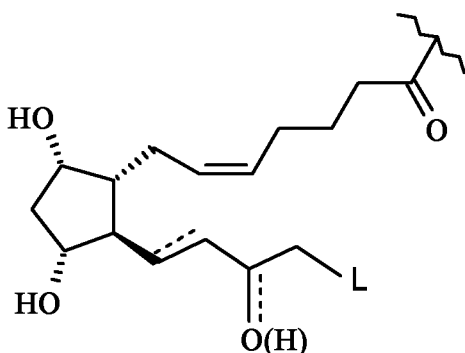
10 US patent nr. 6.211.233 beskriver forbindelser med generell formel A-X<sub>1</sub>-NO<sub>2</sub>, hvori A inneholder et prostaglandinresidue, særlig PGE<sub>1</sub>, og X<sub>1</sub> er en bivalent forbindende bro, og deres anvendelse for behandling av impotens.

Det er formål med foreliggende oppfinnelse å tilveiebringe nye derivater av prostaglandiner i stand til ikke  
15 bare å eliminere eller i det minste redusere bivirkninger assosiert med disse forbindelsene, men også å fremvise en forbedret farmakologisk aktivitet. Det er overraskende blitt funnet at prostaglandinnitroderivater har en signifikant forbedret total profil sammenlignet med opprinnelige prostaglandiner både når det gjelder bredere farmakologisk aktivitet og forbedret tolererbarhet. Særlig har det blitt funnet at  
20 prostaglandinnitroderivatene ifølge oppfinnelsen kan anvendes for behandling av glukom og okkulær hypertensjon. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen er indikert for reduksjon av intraokkulært trykk hos pasienter med åpen-vinkel glukom eller med kronisk vinkel-lukning glukom som gjennomgår periferale iridotomi eller laseriridoplasti.

25 Et formål med foreliggende oppfinnelse er derfor prostaglandinnitroderivater med generell formel (I) og farmasøytisk akseptable salter eller stereoisomerer derav



30 hvori R er prostaglandinresiduet med formel (II):



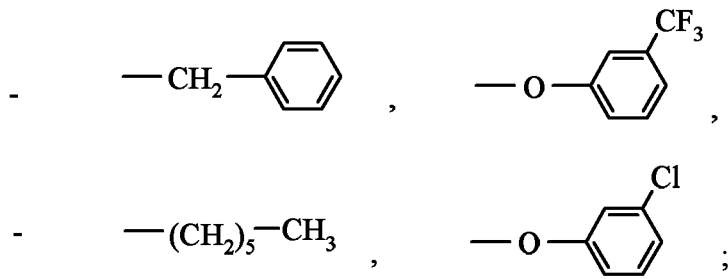
(II)

hvor

5

symbolet  $\text{---}$  repræsenterer en enkeltbinding eller en dobbeltbinding;

L er valgt fra følgende grupper:



10

X er  $\text{---O---}$ ,  $\text{---S---}$  eller  $\text{---NH---}$ ;

Y er et bivalent radikal som har følgende betydning:

15

a)

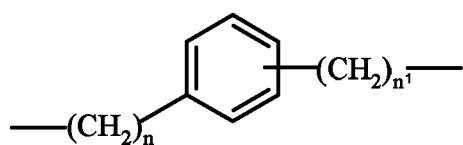
- rett eller forgrenet C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> alkylen, foretrukket C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, som eventuelt er substituert med en eller flere av substituentene valgt fra gruppen som består av: halogenatomer, hydroksy, -ONO<sub>2</sub> eller T, hvori T er -OC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl)-ONO<sub>2</sub> eller -O(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl)-ONO<sub>2</sub>;

5

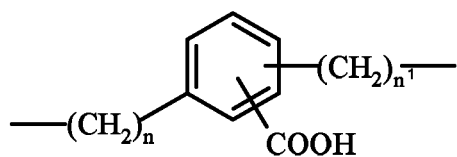
- cykloalkylen med 5 til 7 karbonatomer til cykloalkylenring, ringen er eventuelt substituert med sidekjeder T<sub>1</sub>, hvori T<sub>1</sub> er rett eller forgrenet C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl, foretrukket CH<sub>3</sub>;

b)

10



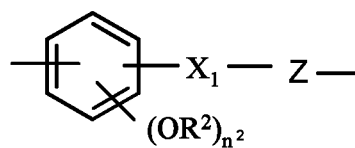
c)



15

hvori n er et heltall fra 0 til 20, og  $n^1$  er et heltall fra 1 til 20;

d)



20

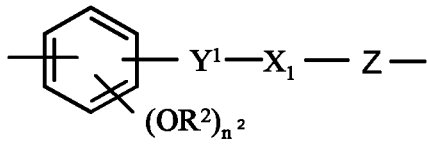
hvori

25  $\text{X}_1 = -\text{OCO}-$  eller  $-\text{COO}-$  og  $\text{R}^2$  er H eller  $\text{CH}_3$ ;

$\text{Z}$  er  $-(\text{CH})_{n^1}-$  eller det bivalente radikalet definert ovenfor under b)

$n^1$  er som definert ovenfor og  $n^2$  er et heltall fra 0 til 2;

30 e)



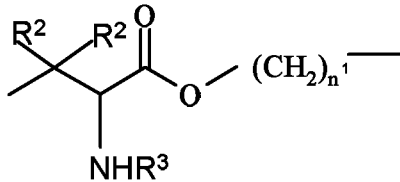
hvor:

5 Y<sup>1</sup> er -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n<sup>2</sup></sub>-; eller -CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n<sup>2</sup></sub>-;

Z er -(CH)<sub>n<sup>1</sup></sub>- eller det bivalente radikalet definert ovenfor under b) n<sup>1</sup>, n<sup>2</sup>, R<sup>2</sup> og X<sub>1</sub> er som definert ovenfor;

f)

10

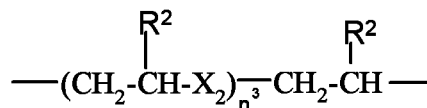
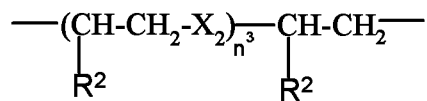


hvor:

15 n<sup>1</sup> og R<sup>2</sup> er som definert ovenfor, R<sup>3</sup> er H eller -COCH<sub>3</sub>;

med den betingelsen at når Y er valgt fra bivalente radikaler nevnt under b)-f), er den terminale -ONO<sub>2</sub> gruppen bundet til -(CH<sub>2</sub>)<sub>n<sup>1</sup></sub>;

20 g)

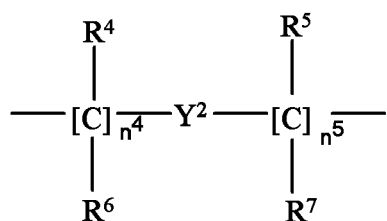


25

hvor X<sub>2</sub> er -O- eller -S-, n<sup>3</sup> er et heltall fra 1 til 6, foretrukket fra 1 til 4, R<sup>2</sup> er som definert ovenfor;

h)

30



hvor:

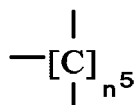
5  $n^4$  er et heltall fra 0 til 10;

$n^5$  er et heltall fra 1 til 10;

$\text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7$  er like eller forskjellige, og er H eller rett eller forgrenet  $\text{C}_1\text{-C}_4$  alkyl, foretrukket er  $\text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6,$

10  $\text{R}^7$  H;

hvor  $-\text{ONO}_2$  gruppen er bundet til

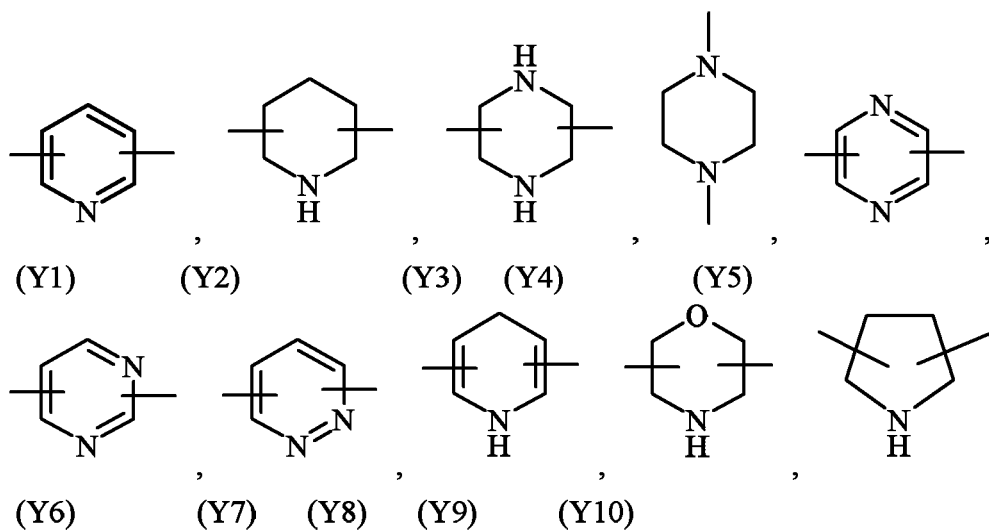


15

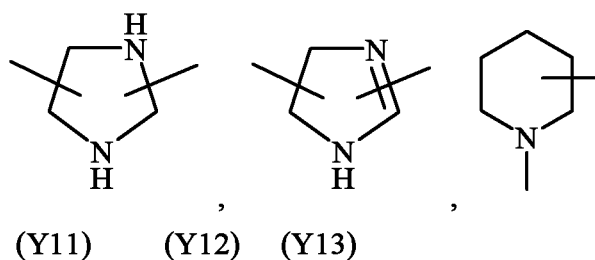
hvor  $n^5$  er som definert ovenfor;

$\text{Y}^2$  er en heterocyklisk mettet, umettet eller aromatisk 5- eller 6-leddet ring, inneholdende en eller flere heteroatomer valgt fra nitrogen, oksygen, svovel,

20 og er valgt fra



25



- 5 Begrepet “C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> alkylen” slik det anvendes heri refererer til forgrenet eller rettkjedet C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> hydrokarbon, som foretrukket har fra 1 til 10 karbonatomer slik som metylen, etylen, propylen, isopropylen, n-butylen, pentylen, n-heksylen og lignende.

- 10 Begrepet “C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl” slik det anvendes heri refererer til forgrenet eller rettkjedet alkylgrupper som innbefatter en til ti karbonatomer, som inkluderer metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, t-butyl, pentyl, heksyl, octyl og lignende.

- 15 Begrepet “cykloalkylen” slik det anvendes heri refererer til ring som har fra 5 til 7 karbonatomer som inkluderer, men er ikke begrenset til, cyklopentylene, cykloheksylene eventuelt substituert med sidekjerder slik som rett eller forgrenet (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-alkyl, foretrukket CH<sub>3</sub>.

- 20 Begrepet “heterocyklisk” slik det anvendes heri refererer til mettet, umettet eller aromatisk 5- eller 6-leddet ring, inneholdende en eller flere heteroatomer valgt fra nitrogen, oksygen, svovel, slik som for eksempel pyridin, pyrazin, pyrimidin, pyrrolidin, morfolin, imidazol og lignende.

Slik det er angitt ovenfor inkluderer oppfinnelsen også farmasøytisk akseptable salter av forbindelsen med formel (I) og stereoisomerer derav.

- 25 Eksempler på farmasøytisk akseptable salter er enten de med uorganiske baser, slik som natrium, kalium, kalsium og aluminiumhydroksider, eller med organiske baser, slik som lysin, arginin, trietylamin, dibenzylamin, piperidin og andre akseptable organiske aminer.

- 30 Forbindelser ifølge oppfinnelsen, når de inneholder i molekylet et forsaltbart nitrogenatom, kan omdannes til de korresponderende saltene ved reaksjon i et organisk løsemiddel slik som acetonitril, tetrahydrofuran med de korresponderende organiske eller uorganiske syrene.

Eksempler på organiske syrer er: oksalsyre, vinsyre, maleinsyre, ravsyre, sitronsyre. Eksempler på uorganiske syrer er: salpetersyre, saltsyre, sovelsyre, fosforsyre. Salter med salpetersyre er foretrukket.

- 35 Forbindelsen ifølge oppfinnelsen som har et eller flere asymmetriske karbonatomer kan eksistere som optisk rene enantiomerer, rene diastereomerer, enantiomere blandinger, diastereomere blandinger, enantiomere



racemiske blandinger, racemater eller racemiske blandinger. Innenfor omfanget av oppfinnelsen er også alle mulige isomerer, stereoisomerer og deres blandinger av forbindelsene med formel (I), som inkluderer blandinger anrikt i en spesiell isomer.

- 5 Foretrukne forbindelser med formel (I) er de hvori R, L, X er som definert i krav 1 og Y er et bivalent radikal som har følgende betydning:

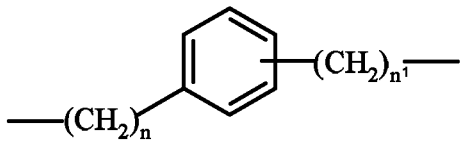
a)

- rett eller forgrenet C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> alkylen, som eventuelt er substituert med en eller flere av substituentene valgt fra gruppen som består av: halogenatomer, hydroksy, -ONO<sub>2</sub> eller T, hvori T er

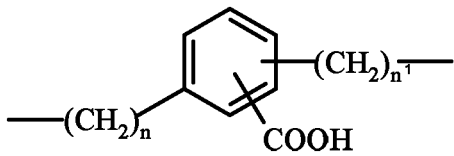
-OC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl)-ONO<sub>2</sub> eller -O(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl)-ONO<sub>2</sub>;

- 15 cykloalkylen med 5 til 7 karbonatomer i cykloalkylenring, ringen er eventuelt substituert med sidekjeder T<sub>1</sub>, hvori T<sub>1</sub> er rett eller forgrenet C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl;

b)



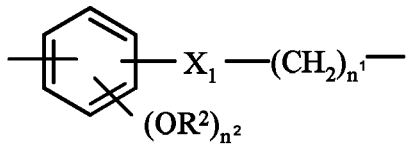
5 c)



hvori  $n$  er et heltall fra 0 til 20, og  $n^1$  er et heltall fra 1 til 20;

10

d)



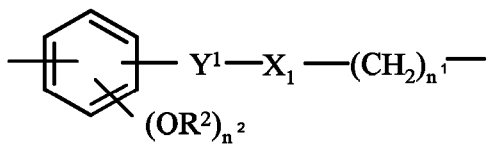
15 hvori:

$n^1$  er som definert ovenfor og  $n^2$  er et heltall fra 0 til 2;

$X_1 = -\text{OCO}-$  eller  $-\text{COO}-$  og  $R^2$  er H eller  $\text{CH}_3$ ;

20

e)



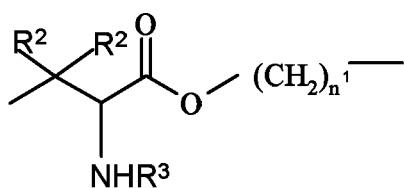
25 hvori:

$n^1$ ,  $n^2$ ,  $R^2$  og  $X_1$  er som definert ovenfor;

$Y^1$  er  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  eller  $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{n^2}-$ ;

30

f)



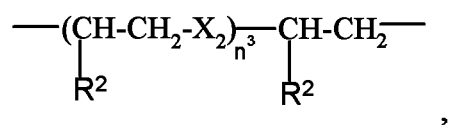
5 hvori:

$n^1$  og  $R^2$  er som definert ovenfor,  $R^3$  er H eller  $-\text{COCH}_3$ ;

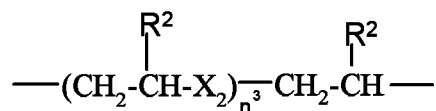
med den betingelsen at når Y er valgt fra de bivalente radikalene nevnt under b)-f),

10  $-\text{ONO}_2$  gruppen er bundet til  $-(\text{CH}_2)_{n^1}$ ;

g)

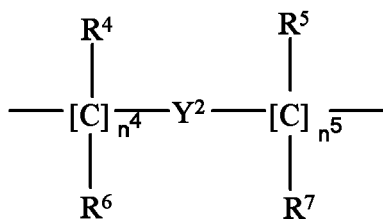


15



20 hvori  $X_2$  er  $-\text{O}-$  eller  $-\text{S}-$ ,  $n^3$  er et heltall fra 1 til 6 og  $R^2$  er som definert ovenfor;

h)



25

hvori:

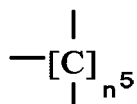
$n^4$  er et heltall fra 0 til 10;

$n^5$  er et heltall fra 1 til 10;

$R^4, R^5, R^6, R^7$  er like eller forskjellige, og er H eller rett eller forgrenet  $C_1$ - $C_4$  alkyl;

5

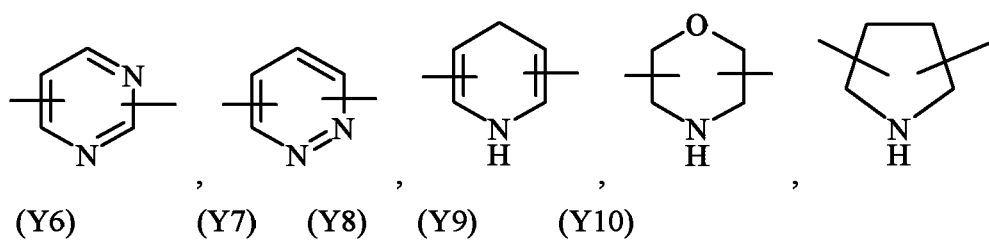
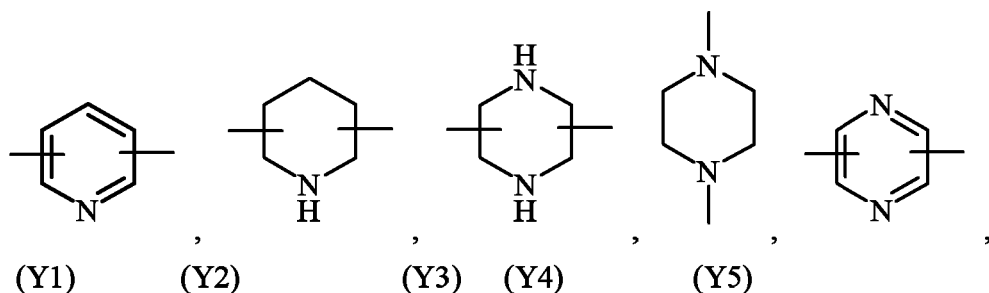
hvor  $-ONO_2$  gruppen er bundet til



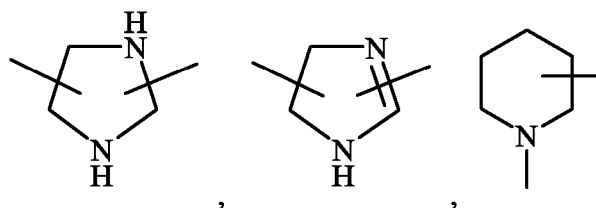
10 hvor  $n^5$  er som definert ovenfor;

$Y^2$  er en heterocyklisk mettet, umettet eller aromatisk 5- eller 6-leddet ring, inneholdende en eller flere heteroatomer valgt fra nitrogen, oksygen, svovel, og er valgt fra

15



20



25 Foretrukne forbindelser med formel (I) er de hvor prostaglandinresiduet R er valgt fra gruppen som består av latanoprost, travoprost, unoproston og kloprostenol, foretrukket R er latanoprost.

X er foretrukket –O- eller –S-;

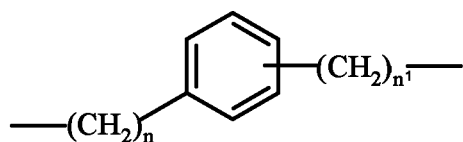
En foretrukket gruppe av forbindelser med generell formel (I) er de hvori Y er et bivalent radikal som har følgende betydning:

5

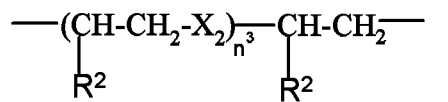
a)

rett eller forgrenet C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkylen, som eventuelt er substituert med –ONO<sub>2</sub> eller T, hvori T er som definert ovenfor;

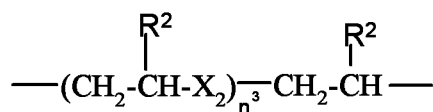
10 b)

15 hvori n er et heltall fra 0 til 5, og n<sup>1</sup> er et heltall fra 1 til 5;

g)



20

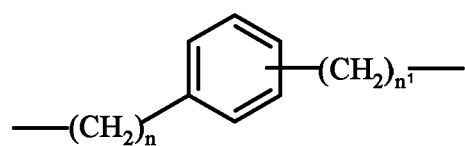


hvori X<sub>2</sub> er –O- eller –S-, n<sup>3</sup> er 1, R<sup>2</sup> er som definert ovenfor.

25 Mest foretrukne betydninger for Y er:

a) foregrenet C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkylen eller rett eller forgrenet C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkylen som eventuelt er substituert med –ONO<sub>2</sub> eller T, hvori T er som definert i krav 1;

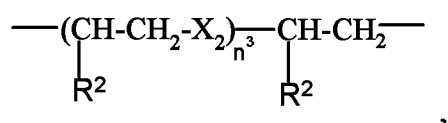
30 b)



hvor  $n$  er 0, og  $n^1$  er 1.

5

g)



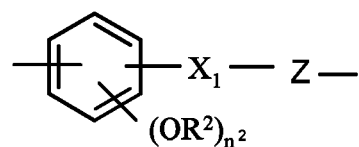
10

hvor  $X_2$  er  $-O-$  eller  $-S-$ ,  $n^3$  er 1,  $R^2$  er hydrogen;

En annen foretrukket gruppe av forbindelser med generell formel (I) er de hvor  $Y$  er et bivalent radikal som har følgende betydning:

15

d)



20 hvor

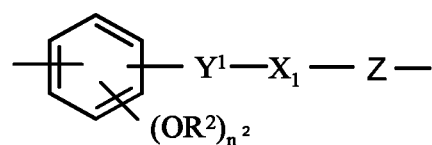
$X_1 = -OCO-$  eller  $-COO-$  og  $R^2$  er H eller  $CH_3$ ;

$Z$  er  $-(CH)_{n^1}-$  eller det bivalente radikalet definert ovenfor under b) hvor  $n$  er et heltall fra 0 til 5;

25

$n^1$  er et heltall fra 1 til 5 og  $n^2$  er et heltall fra 0 til 2;

e)



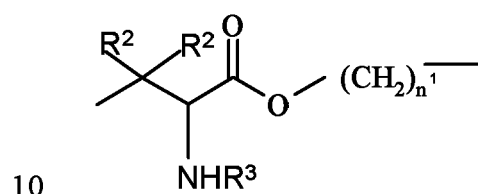
30

hvor:

$Y^1$  er  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_{n^2}-$ ; eller  $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{n^2}-$ ;

- 5  $Z$  er  $-(\text{CH})_{n^1}-$  eller det bivalente radikalet defineret ovenfor under b)  
 $n^1, n^2, R^2$  og  $X_1$  er som defineret ovenfor;

f)



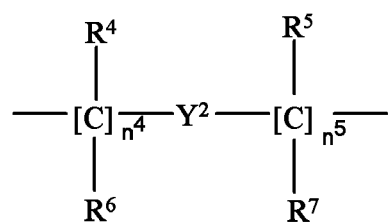
hvor:

$n^1$  og  $R^2$  er som defineret ovenfor,  $R^3$  er H eller  $\text{COCH}_3$ ;

15

med den betingelse at når  $Y$  er valgt fra bivalente radikaler nevnt under b)-f),  $-\text{ONO}_2$  gruppe er bundet til  $-(\text{CH}_2)_{n^1}-$ ;

h)



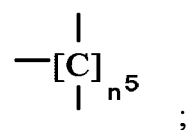
5 hvori:

 $n^4$  er et heltall fra 0 til 3; $n^5$  er et heltall fra 1 til 3;

10

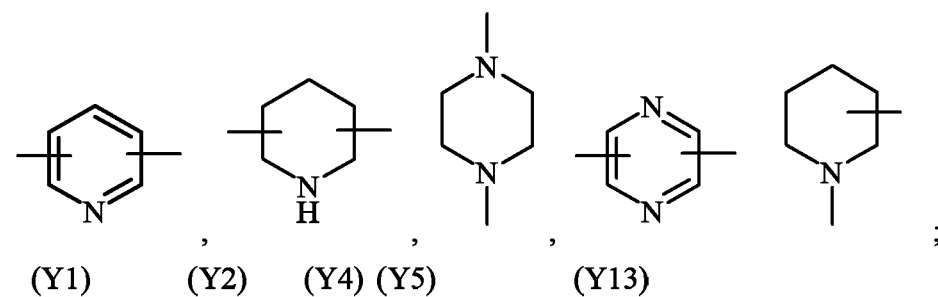
 $\text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7$  er like og er H;og hvori  $-\text{ONO}_2$  gruppen er bundet til

15



$\text{Y}^2$  er en 6-leddet mettet, umettet eller aromatisk heterocyklisk ring, inneholdende et eller to atomer av nitrogen og valgt for eksempel fra

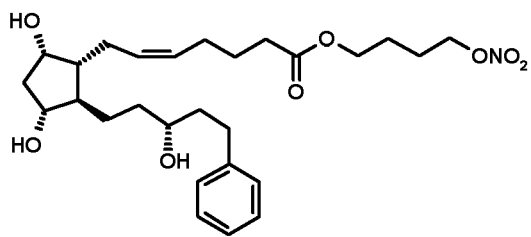
20



Følgende er foretrukne forbindelser ifølge oppfinnelsen:

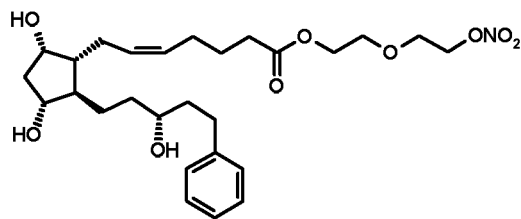
25



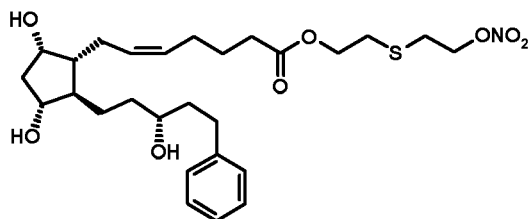


(1)

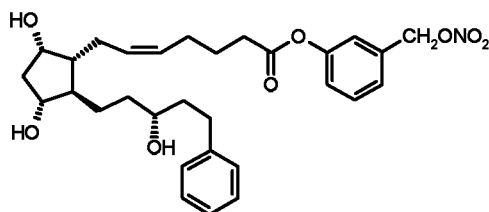
16



(2)

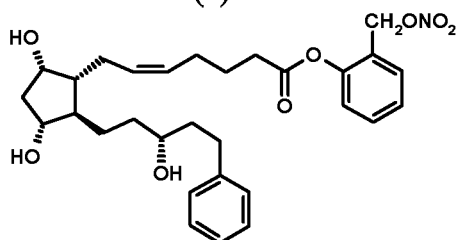


(3)

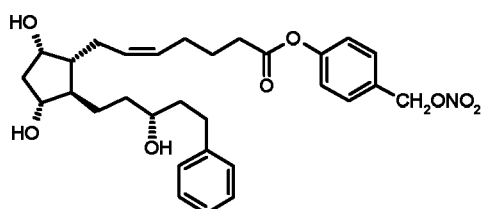


(4)

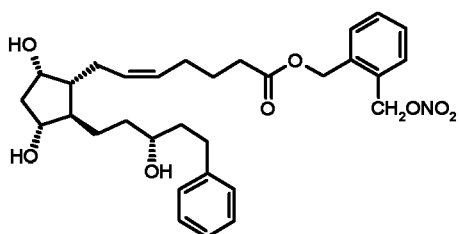
5



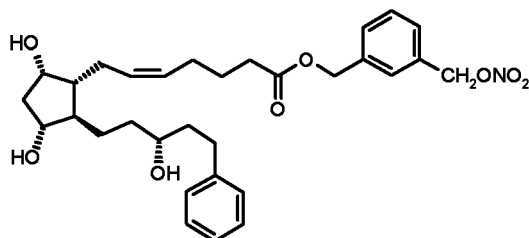
(5)



(6)

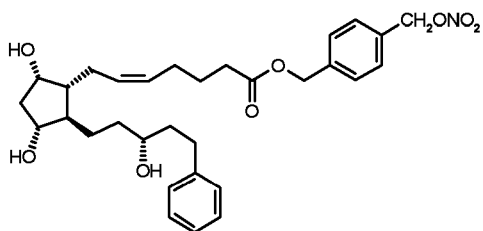


(7)

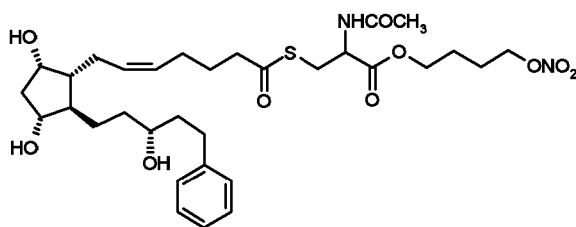


(8)

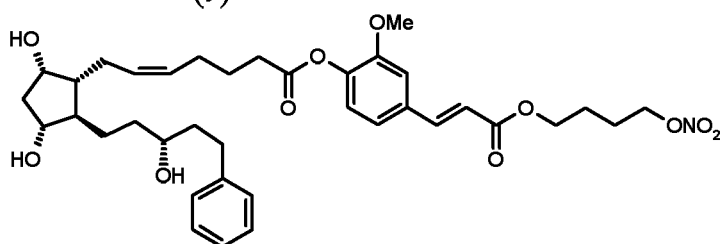
10



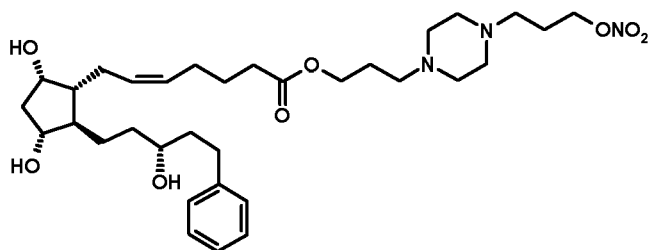
(9)



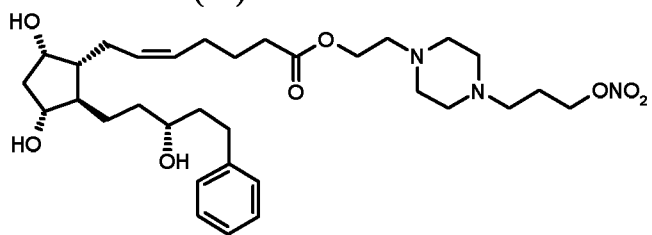
(10)



(11)

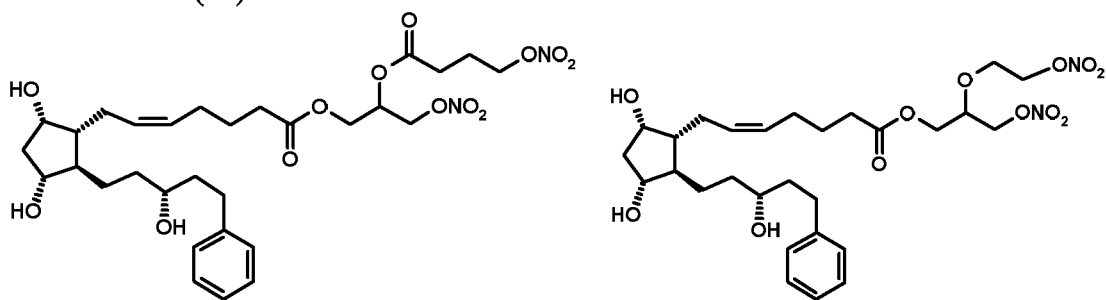


(12)

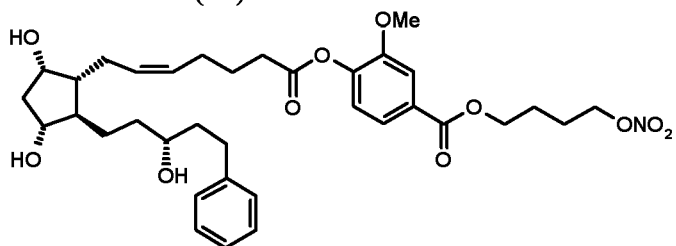


5

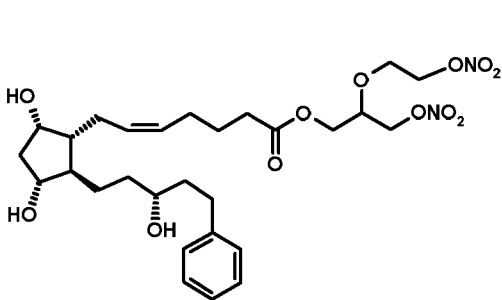
(13)



(14)

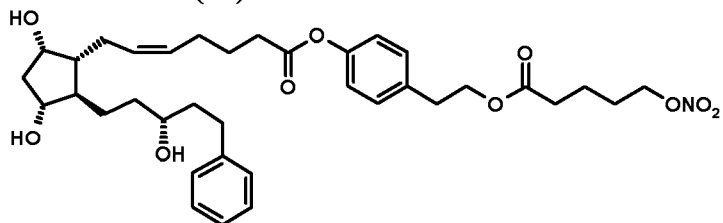


(15)



10

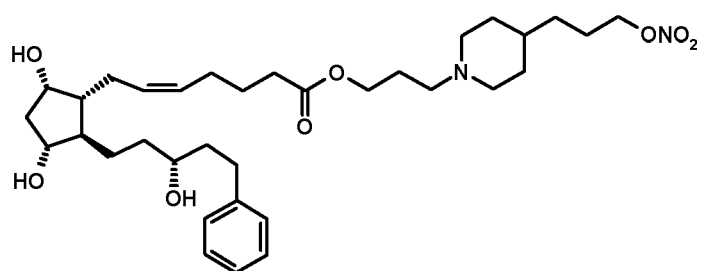
(16)



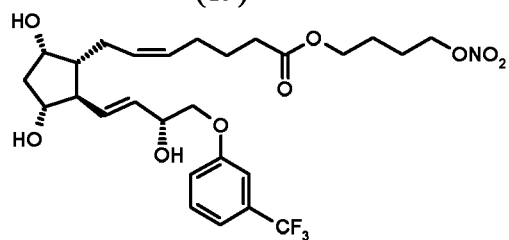
(18)



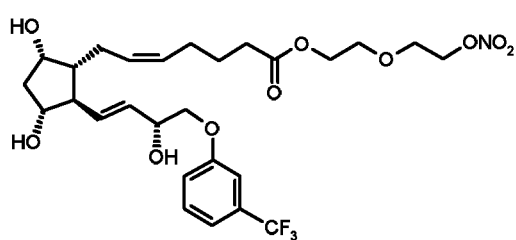
18



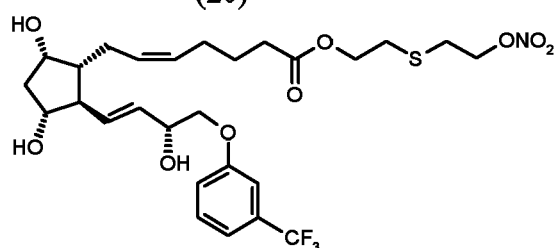
(19)



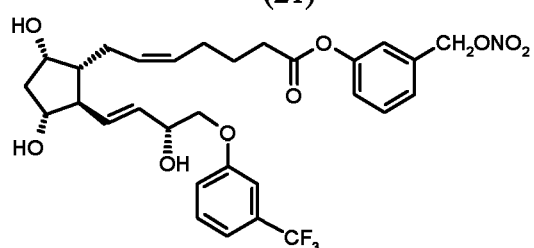
(20)



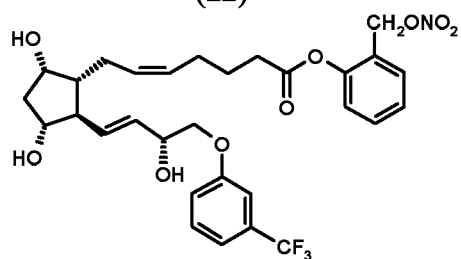
(21)



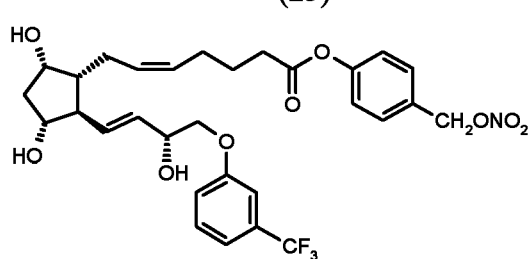
(22)



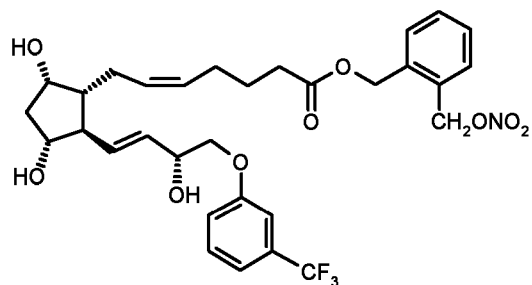
(23)



(24)

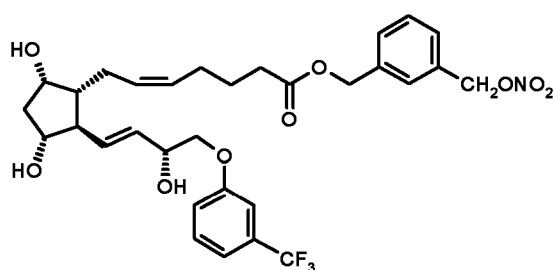


(25)



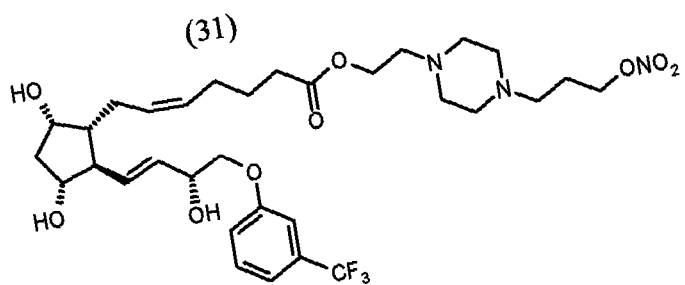
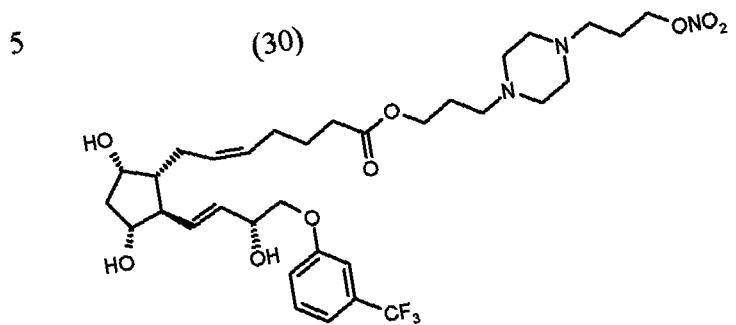
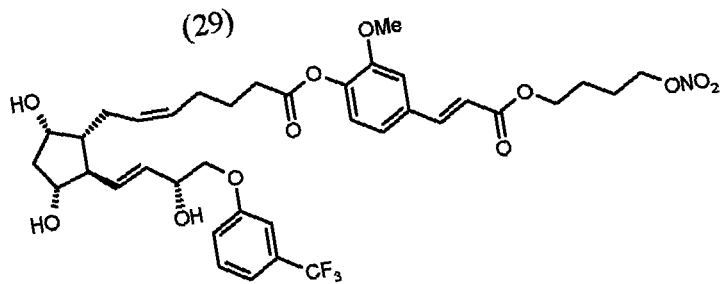
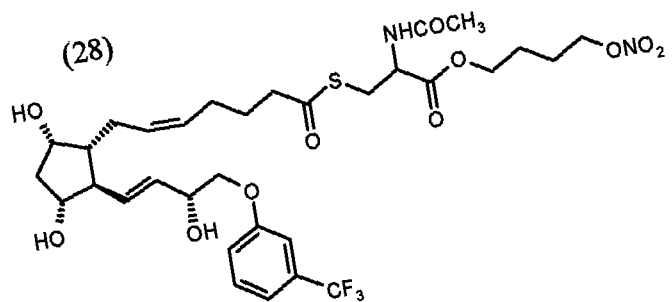
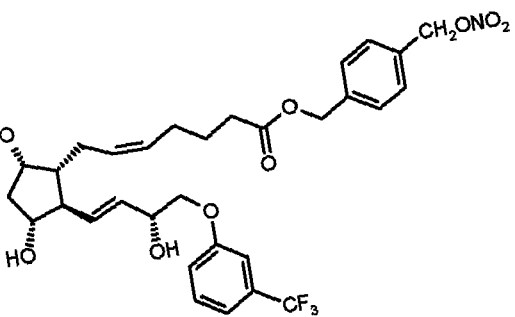
(26)

(27)

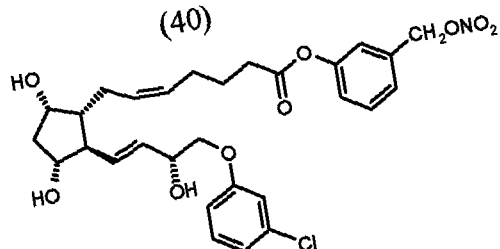
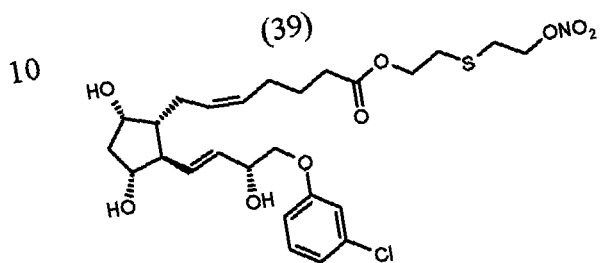
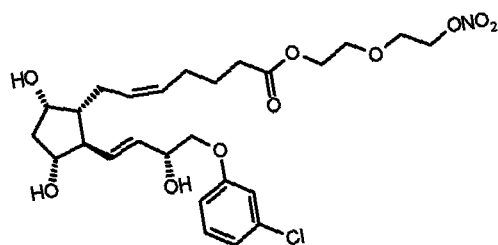
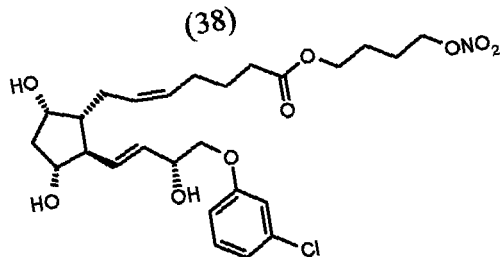
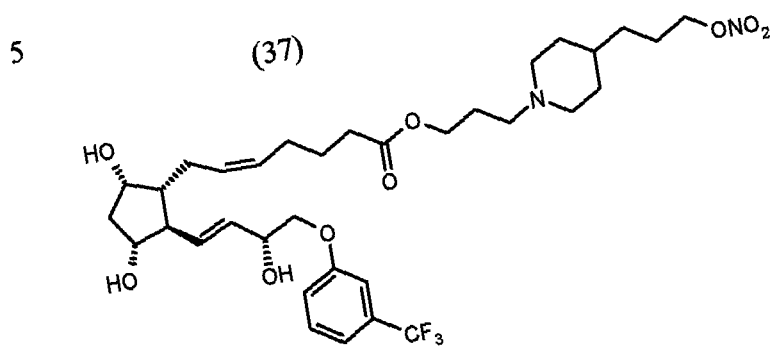
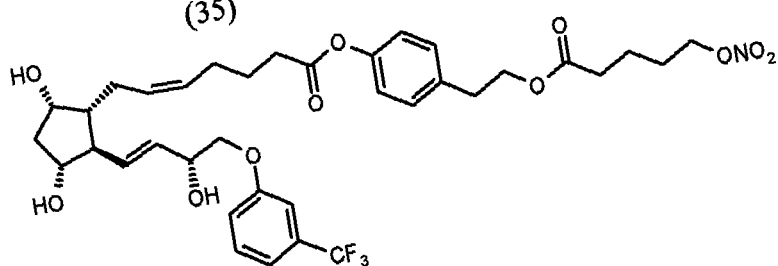
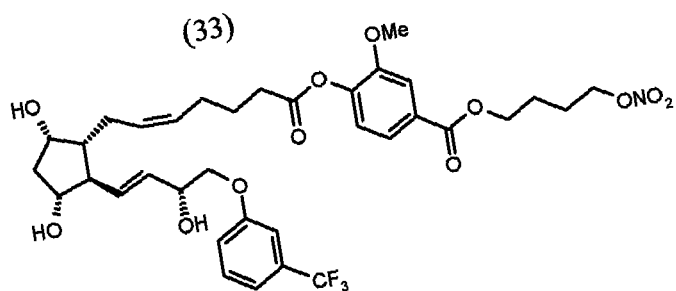
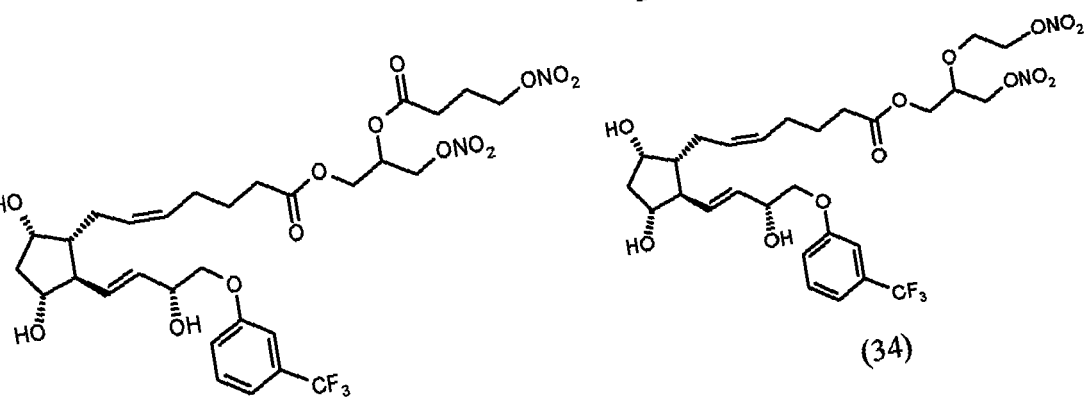


5

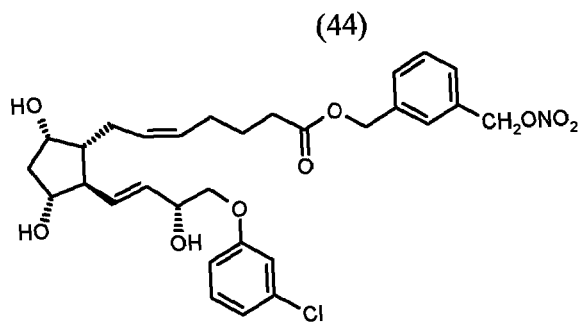
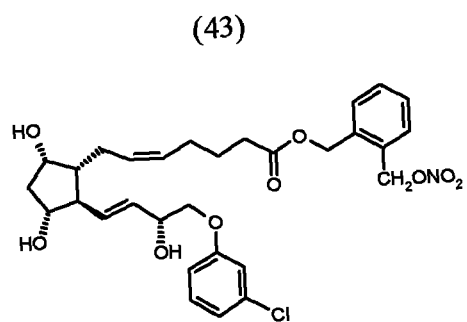
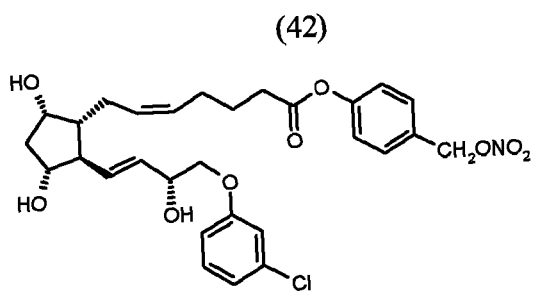
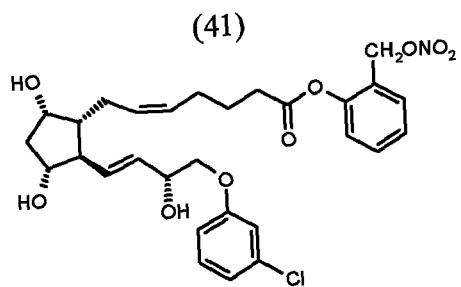
10



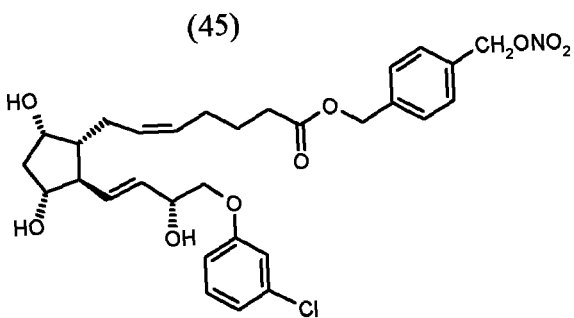
(32)



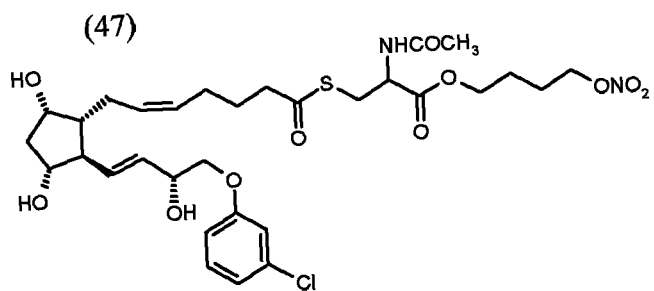
21



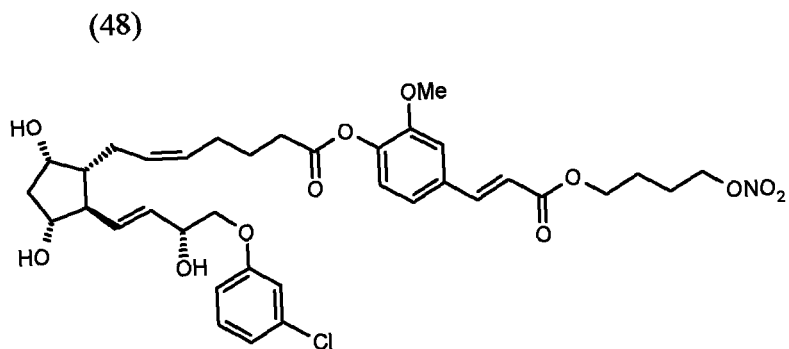
5



(46)

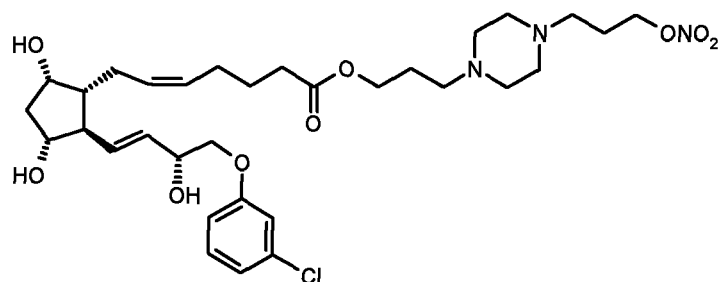


10

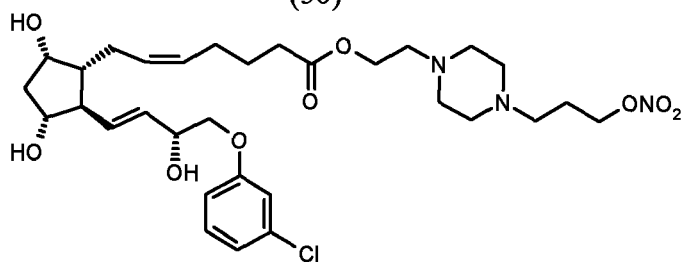


(49)

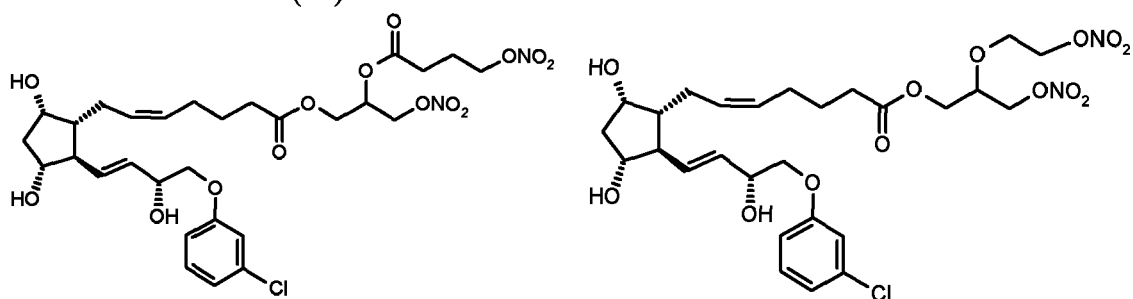
22



(50)

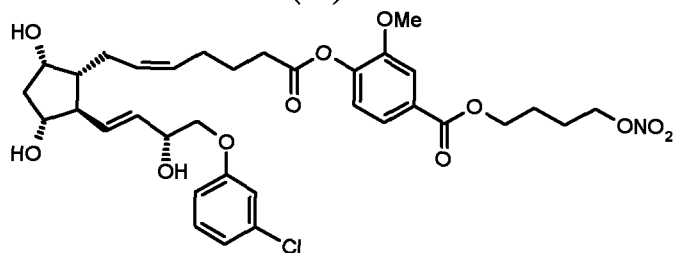


(51)

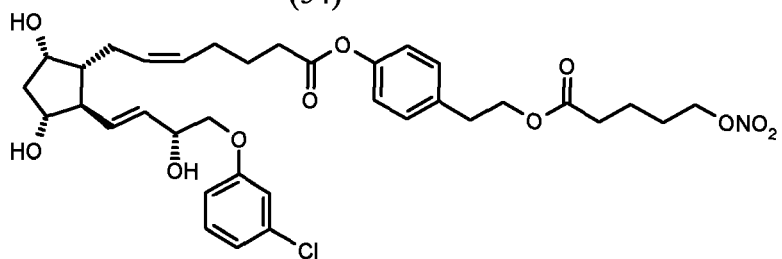


(52)

(53)



(54)

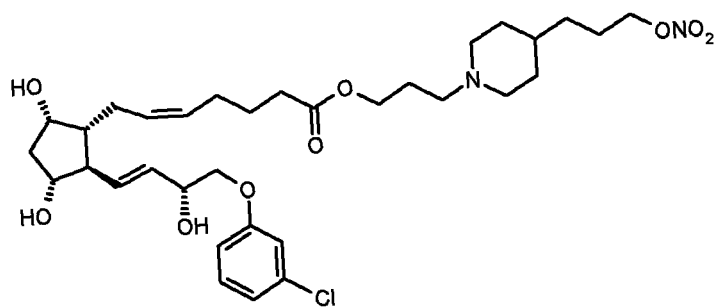


(56)

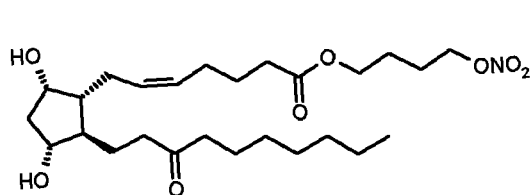
5

10

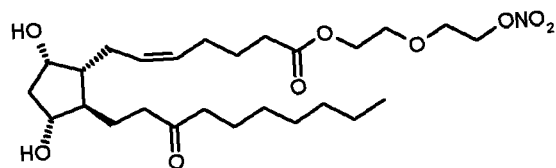
23



(57)

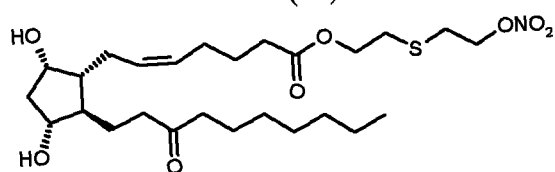


(58)

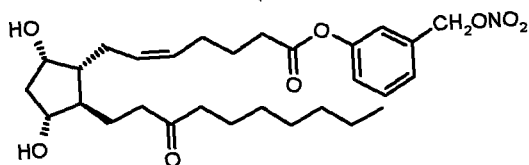


(59)

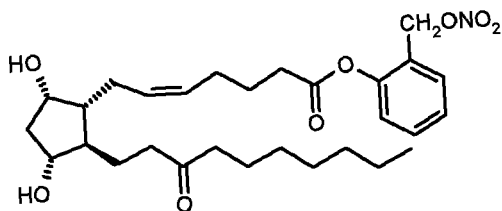
5



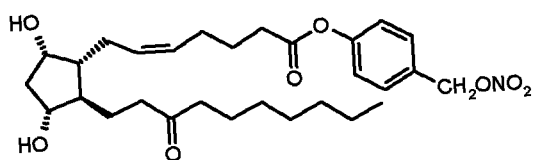
(60)



(61)

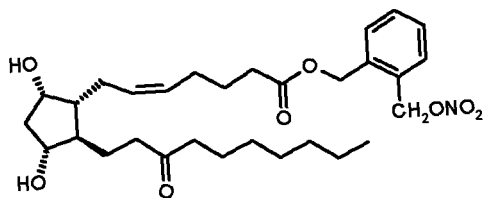


(62)

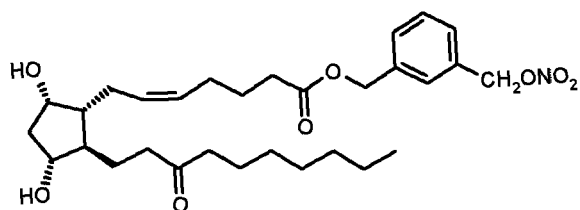


(63)

10

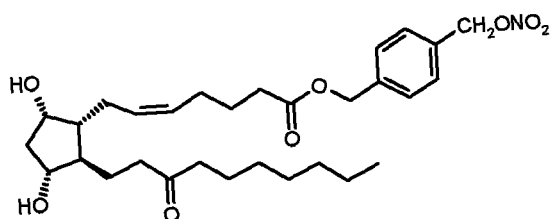


(64)



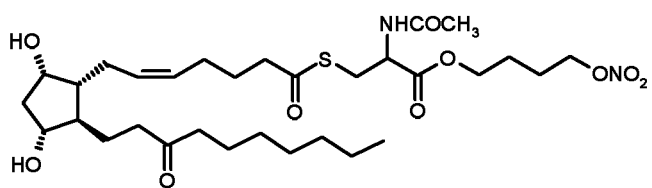
(65)

15

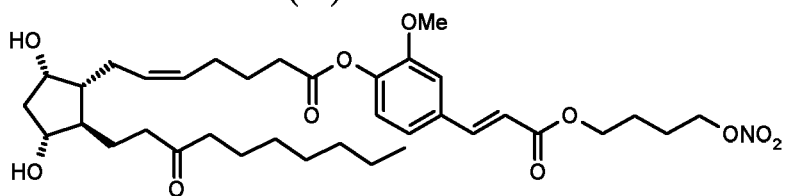


(66)

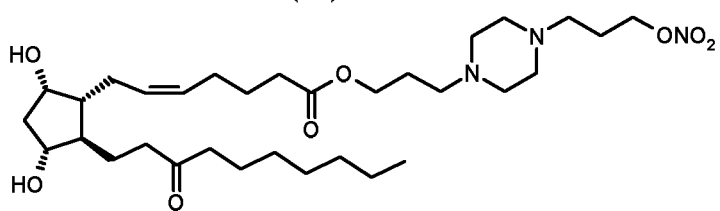




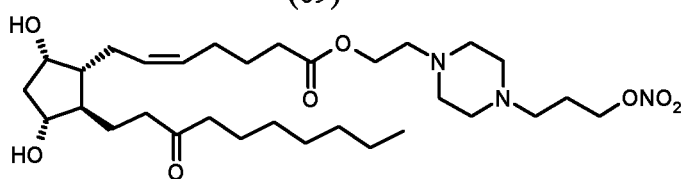
(67)



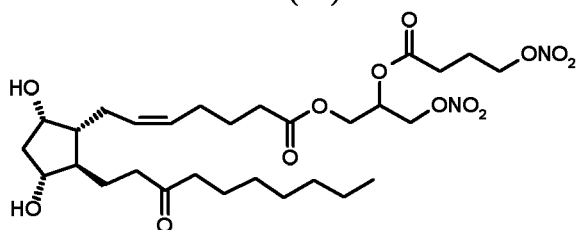
(68)



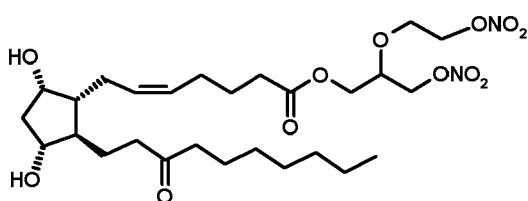
(69)



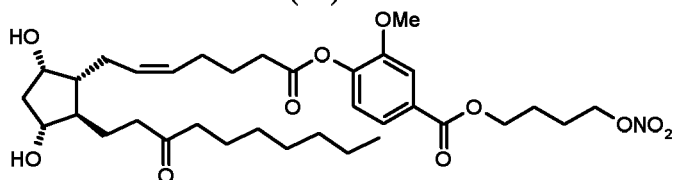
(70)



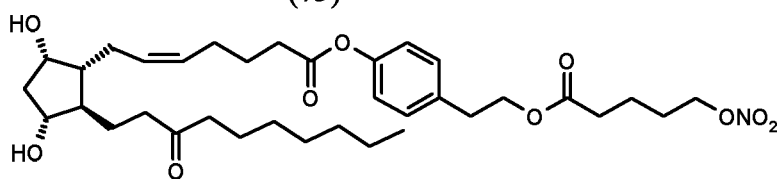
(71)



(72)



(73)

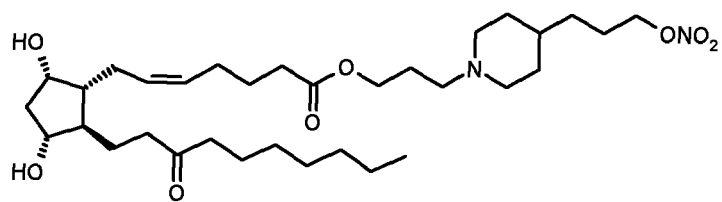


(75)

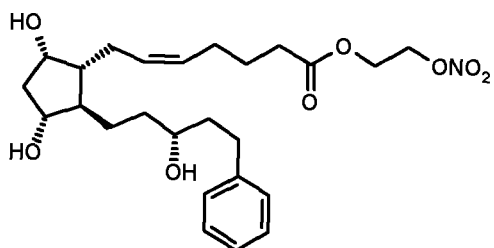
5

10

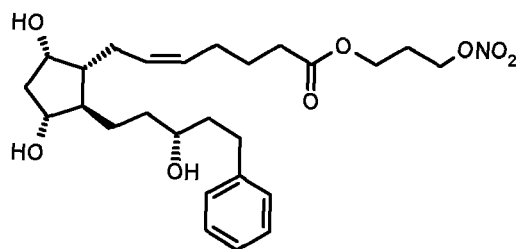
25



(76)

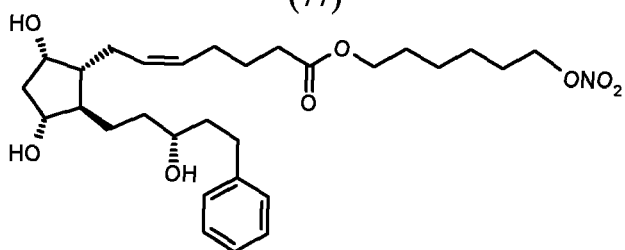


(77)

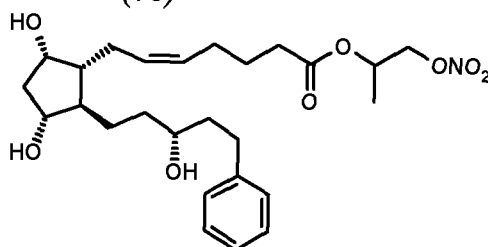


(78)

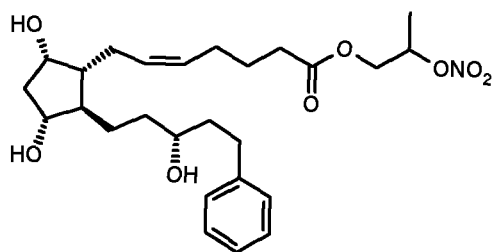
5



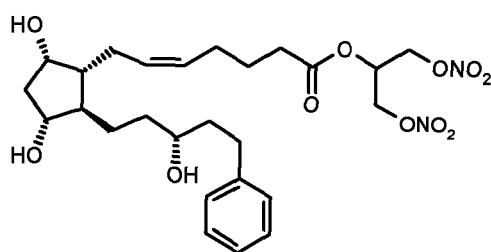
(79)



(80)

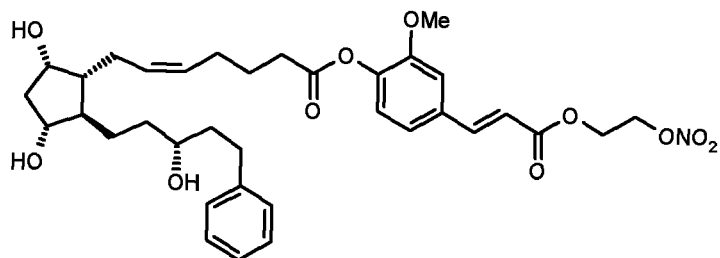


(81)

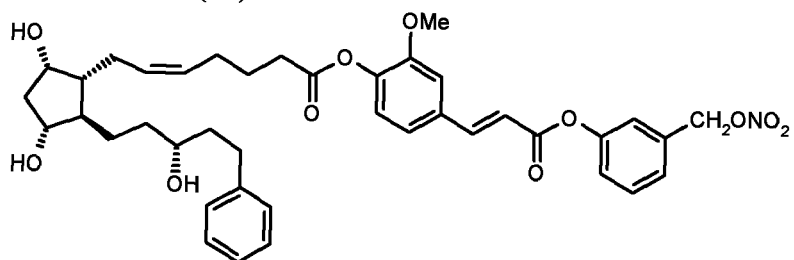


(82)

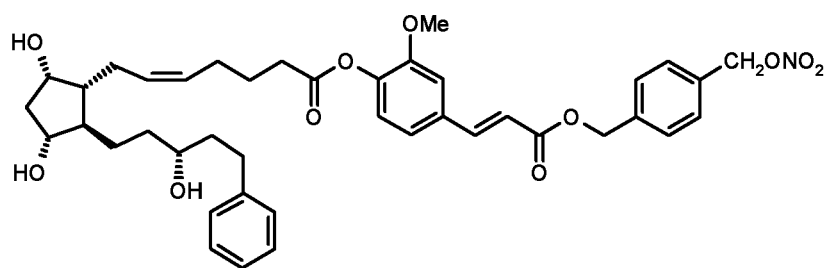
10



(83)

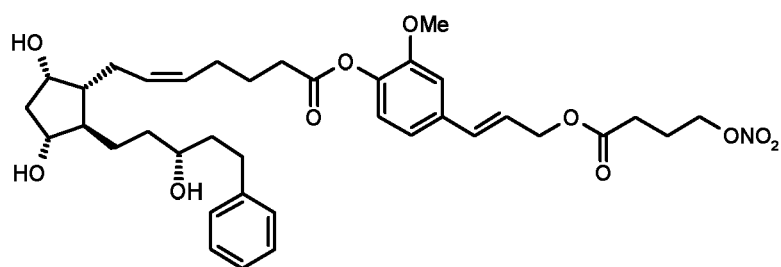


(84)

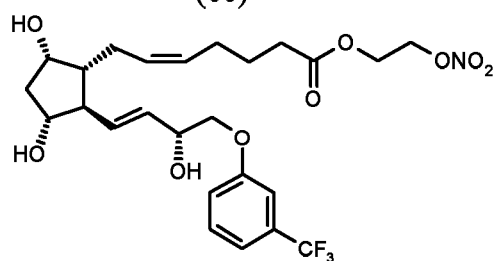


(85)

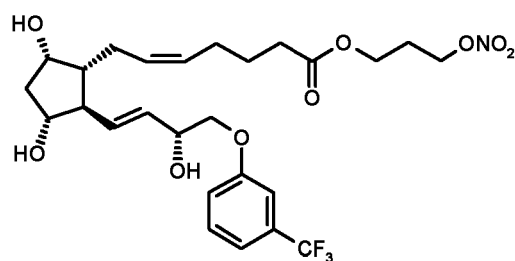
5



(86)

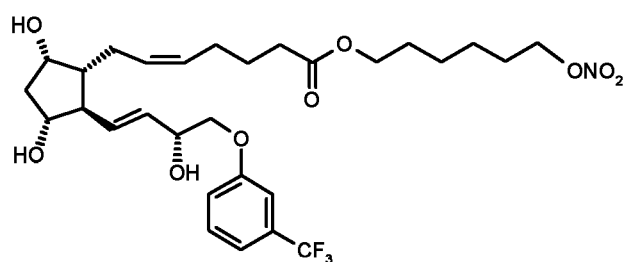


(87)

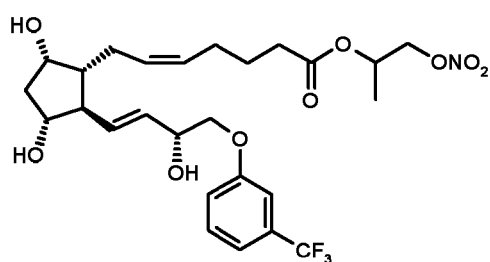


(88)

10

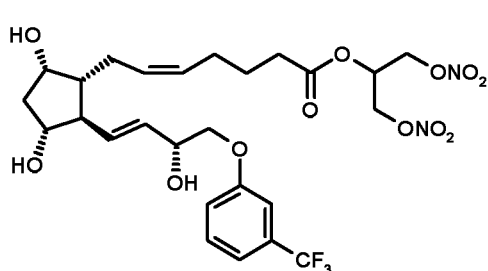
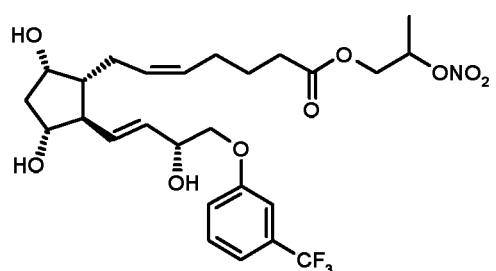


(89)



(90)

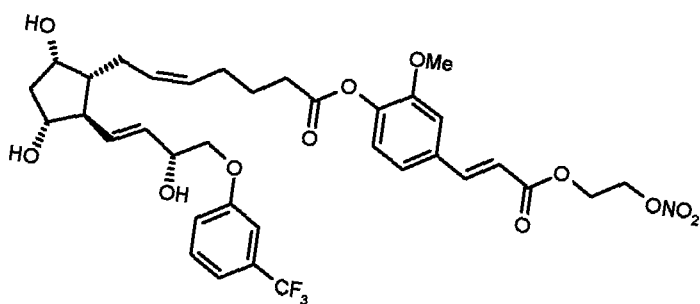
15



(91)

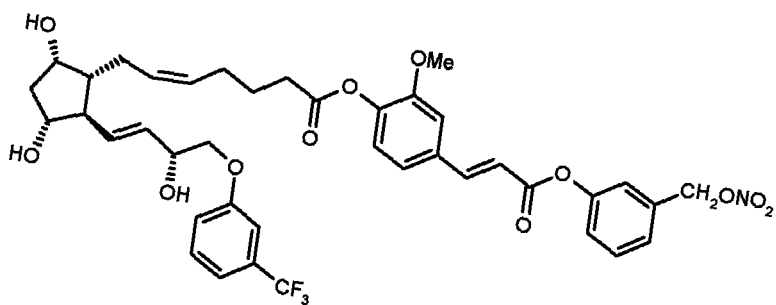
27

(92)

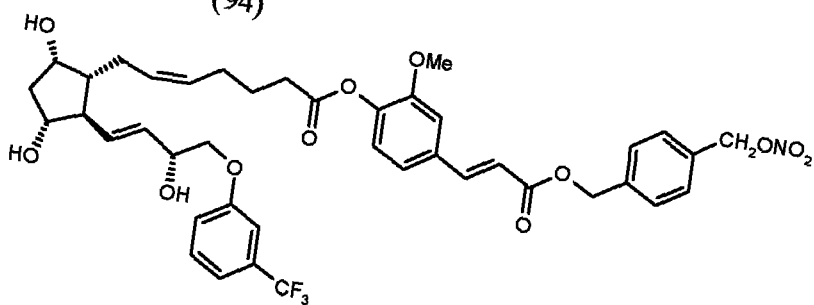


5

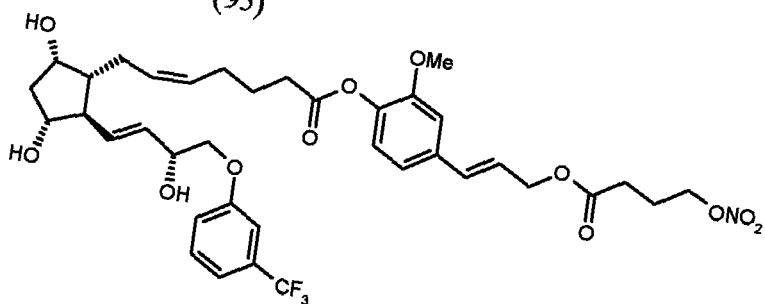
(93)



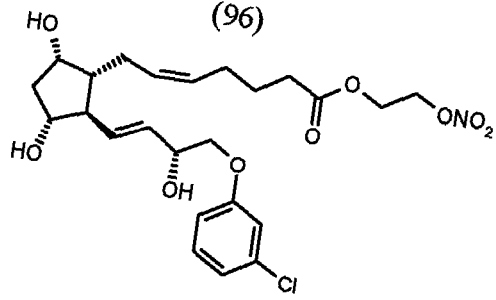
(94)



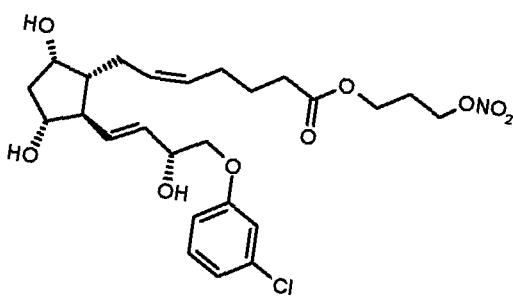
(95)



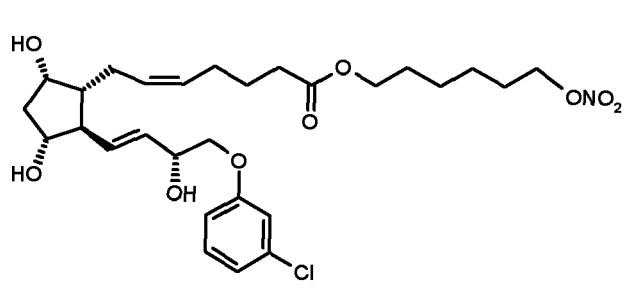
(96)



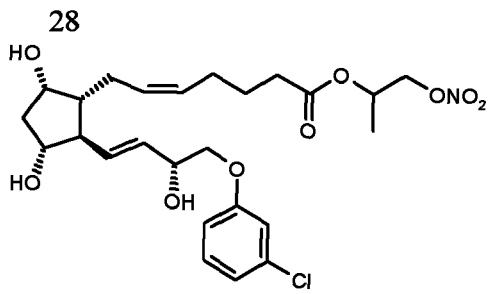
(97)



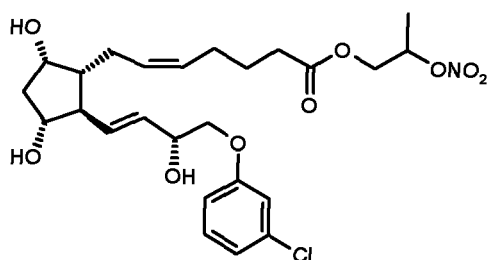
(98)



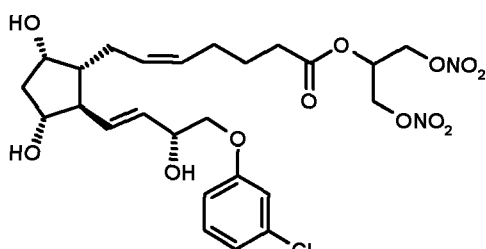
(99)



(100)

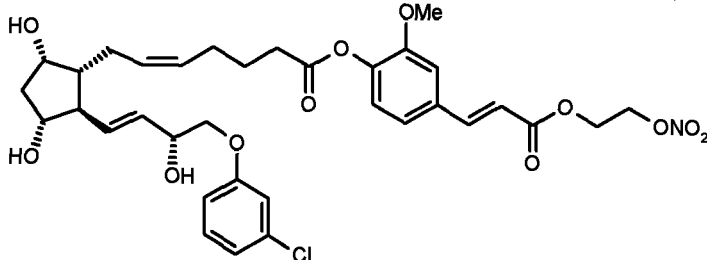


(101)

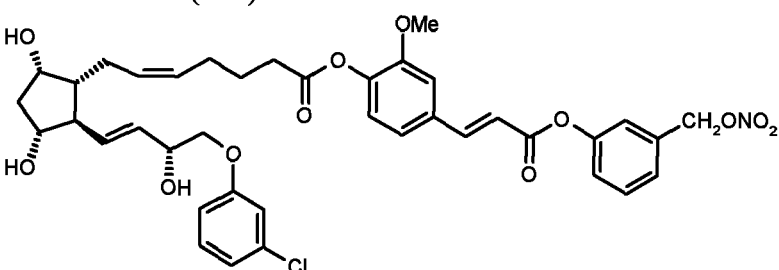


(102)

5

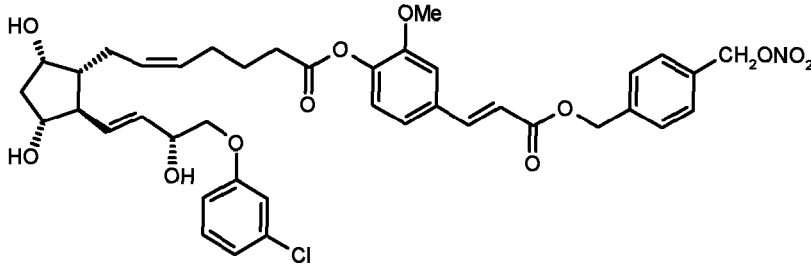


(103)

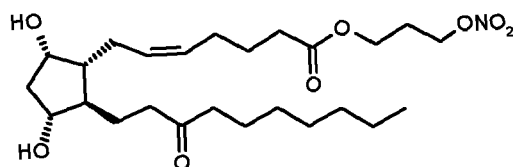
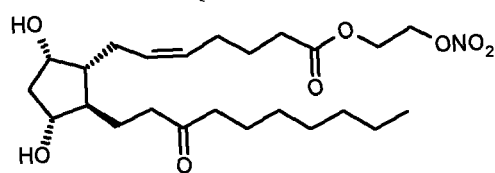
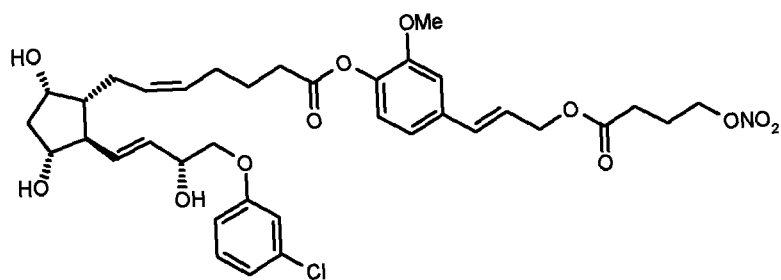


(104)

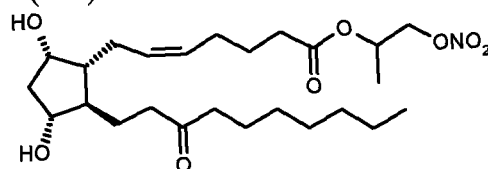
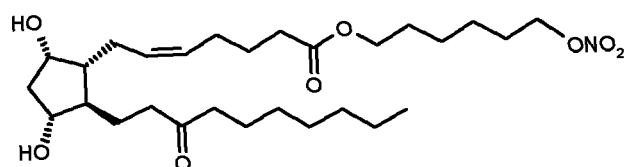
10



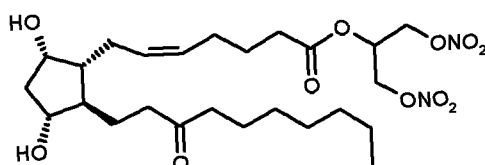
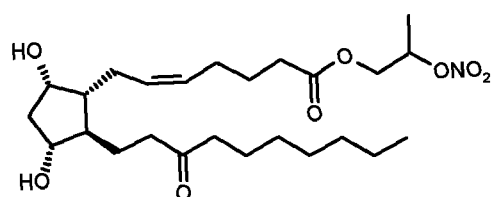
(105)



(108)

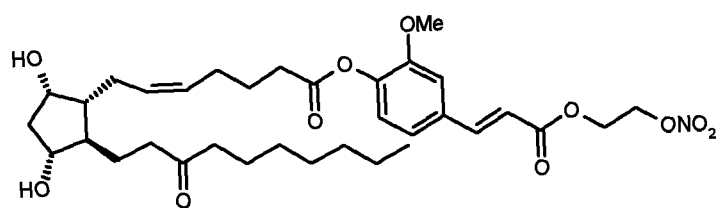


(110)

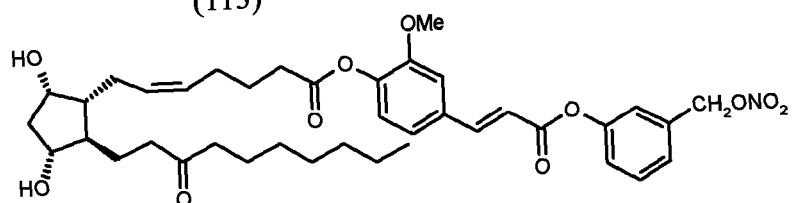


(112)

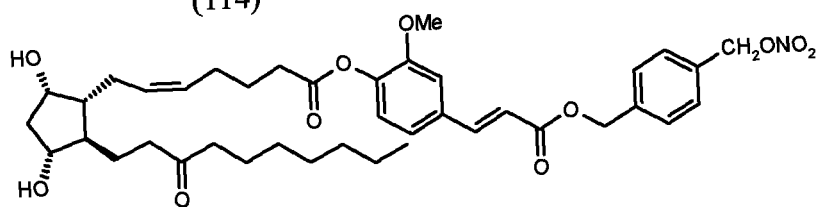
(111)



(113)



(114)

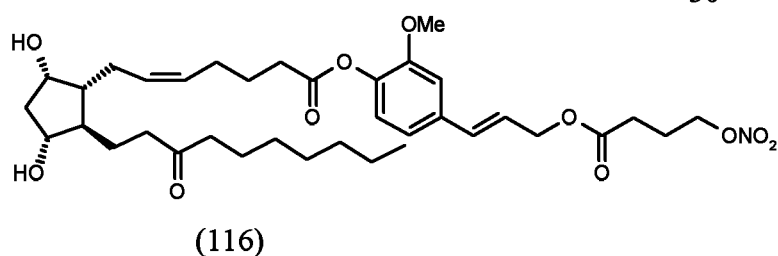


(115)

5

10

15



Som nevnt ovenfor er formålet med foreliggende oppfinnelse også farmasøytiske sammensetninger som  
 5 inneholder minst en forbindelse ifølge oppfinnelsen med formel (I) sammen med ikke-toksiske adjuvanser  
 og/eller bærere som vanligvis anvendes innenfor det farmasøytiske feltet.

Den foretrukne administrasjonsruten er topisk. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan administreres som  
 løsninger, suspensjoner eller emulsjoner (dispersjoner) i en oftalmisk akseptabel vehikkel. Uttrykket  
 10 ”oftalmisk akseptabel vehikkel” slik det anvendes heri refererer til en hvilken som helst substans eller  
 kombinasjon av substanser som er ikke-reaktive med forbindelsene og egnet for administrasjon til pasient.

Foretrukket er vandige vehikler egnet for topisk anvendelse på pasientens øyne.

15 Andre ingredienser som kan være ønskelige å anvende i oftalmiske sammensetninger ifølge oppfinnelsen  
 inkluderer antimikrobielle midler, konserveringsmidler, ko-løsemidler, surfaktanter og viskositetsbyggende  
 midler.

Oppfinnelsen angår også en fremgangsmåte for behandling av glaukom eller okkulær hypertensjon, nevnte  
 20 fremgangsmåte består i å bringe en effektiv intraokkulær trykkreduserende mengde av en sammensetning i  
 kontakt med øyet for å redusere øyetrykket og for å opprettholde nevnte trykk på et redusert nivå.

Dosene av prostaglandinnitroderivater kan bestemmes ved standard kliniske teknikker og er innenfor samme  
 området eller mindre enn det som er beskrevet for de korresponderende ikke-derivatiserte kommersielt  
 25 tilgjengelige prostaglandinforbindelsene som rapportert i: ”Physician’s Desk Reference”, Medical  
 Economics Company, Inc., Oradell, N.J., 58. utgave, 2004; ”The pharmacological basis of therapeutics”,  
 Goodman og Gilman, J. G. Hardman, L. e. Limbird, 10. utgave.

Sammensetningene inneholder 0,1-0,30 µg, særlig 1-10 µg, pr. anvendelse av aktiv forbindelse.

30

Behandlingen kan fordelaktig utføres i at en dråpe av sammensetningen som korresponderer til ca. 30 µl,  
 administreres ca. 1 til 2 ganger daglig til pasientens øye.

Det er videre tiltenkt at forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan anvendes med andre medikamenter kjente for  
 35 å være anvendelige innenfor feltet glaukom eller okkulær hypertensjon, enten separat eller i kombinasjon.  
 For eksempel kan forbindelsen ifølge oppfinnelsen kombineres med (i) beta-blokker, slik som timolol,

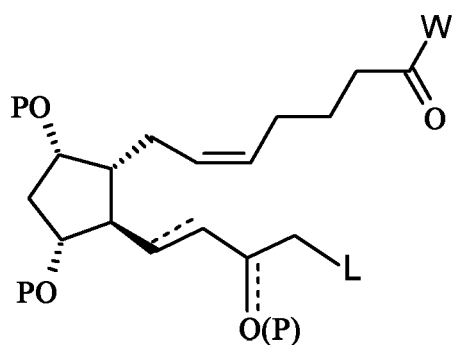
betaxolol, levobunolol og lignende (se US-patent nr. 4,952,581); (ii) karbonanhydratinhibitorer, slike som brinzolamid; (iii) adrenergiske agonister som inkluderer klonidinderivater, slike som apraklonidin eller brimonidin (se US-patent 5,811,443). Også tiltenkt i kombinasjonen med nitrooksyderivater av de ovenfor rapporterte forbindelsene, for eksempel nitrooksyderivater av beta-blokkere slike som de som er beskrevet i  
5 US-patent nr. 6,242,432.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan syntetiseres på følgende måte.

Forbindelsene med generell formel (I) som definert ovenfor kan oppnås:

10

i) ved omsetning av en forbindelse med formel (III)



15

(III)

hvor

L er som definert ovenfor; P er H eller en hydroksylbeskyttende gruppe slik som silyletere, slik som  
20 trimetylsilyl, tert-butyl-dimetylsilyl eller acetyl og de som er beskrevet i T. W. Greene "Protective groups in organic synthesis", Harvard University Press, 1980, 2. utgave, s.14-118;

W er -OH, Cl, eller -OC(O)R<sub>1</sub> hvori R<sub>1</sub> er et lineært eller forgrenet C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> alkyl;

25 med en forbindelse med formel (IV) Z-Y-Q hvori Y er som definert ovenfor, Z er HX eller Z<sub>1</sub>, værende X som definert ovenfor og Z<sub>1</sub> valgt fra gruppen som består av:  
klor, brom, jod, mesyl, tosyl;

Q er -ONO<sub>2</sub> eller Z<sub>1</sub> og

30

ii) når Q er Z<sub>1</sub>, ved omdanning av forbindelsen oppnådd i trinn i) til nitroderivat ved reaksjon med en nitratkilde slik som sølvnitrat, litiumnitrat, natriumnitrat, kaliumnitrat, magnesiumnitrat, kalsiumnitrat, jernnitrat, sinknitrat eller tetraalkylammoniumnitrat (hvori alkyl er C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alkyl) i et passende organisk



løsemiddel slik som acetonitril, tetrahydrofuran, metyletylketon, etylacetat, DMF, hvor reaksjonen utføres i mørket ved en temperatur fra romtemperatur til koketemperatur til løsemidlet. Foretrukken nitratkilde er sølvnitrat og

- 5 iii) eventuelt avbeskytte forbindelsen oppnådd i trinn i) eller ii) som beskrevet i T. W. Greene "Protective groups in organic synthesis", Harvard University Press, 1980, 2, utgave, s. 68-86. Fluoridion er den foretrukne fremgangsmåten for å fjerne den silyleter beskyttende gruppe.

- Reaksjon med en forbindelse med formel (III) hvori  $W = -OH$ ,  $P$  og  $X_1$  er som definert ovenfor, med en  
10 forbindelse med formel (IV) hvori  $Y$  og  $Q$  er som definert ovenfor,  $Z$  er  $HX$ , kan utføres under nærvær av et dehydreringsmiddel slike som dicykloheksyl-karbodiimid (DCC) eller  $N'$ -(3-dimetylamino-propyl)- $N$ -etylkarbodiimidhydroklorid (EDAC) og en katalysator, slik som  $N,N$ -dimetylamino-pyridin (DMAP). Reaksjonen utføres i et inert organisk løsemiddel tørt slik som  $N,N'$ -dimetylformamid, tetrahydrofuran, benzen, toluen, dioksan, et polyhalogenert alifatisk hydrokarbon, ved en temperatur fra  $-20^\circ C$  og  $40^\circ C$ .  
15 Reaksjonen blir fullstendig i løpet av en tidsperiode på fra 30 minutter til 36 timer.

Forbindelsene med formel (III) hvori  $W = -OH$  og  $P = H$  er kommersielt tilgjengelig.

- Forbindelsene med formel (III) hvori  $W = -OH$  og  $P$  er en hydroksylbeskyttende gruppe kan fremstilles fra  
20 de korresponderende forbindelsene hvori  $P = H$  så vel som de som er kjent i litteraturen, for eksempel som beskrevet i T. W. Greene "Protective groups in organic synthesis", Harvard University Press, 1980, 2. utgave, s.14-118.

- Reaksjonen mellom en forbindelse med formel (III) hvori  $W = -OC(O)R_1$  hvori  $R_1$  er som definert  
25 ovenfor og  $P = H$  eller en hydroksylbeskyttende gruppe, og en forbindelse med formel (IV) hvori  $Y$  er som definert ovenfor,  $Z$  er  $-OH$  og  $Q$  er  $-ONO_2$  kan utføres under nærvær av en katalysator, slik som  $N,N$ -dimetylamino-pyridin (DMAP).
- Reaksjonen utføres i et inert organisk løsemiddel slik som  $N,N'$ -dimetylformamid, tetrahydrofuran,  
30 benzen, toluen, dioksan, et polyhalogenert alifatisk hydrokarbon, ved en temperatur fra  $-20^\circ C$  og  $40^\circ C$ . Reaksjonen er fullstendig i løpe tav et tidsområde på 30 minutter til 36 timer.
- Forbindelsen med formel (III) hvori  $W = -OC(O)R_1$  og  $P = H$  kan oppnås fra de korresponderende  
35 syrene hvori  $W = -OH$  ved reaksjon med et klorformat slik som isobutylklorformat, etylklorformat under nærvær av en ikke-nukleofil base slik som trietylamin i et inert organisk løsemiddel slik som  $N,N'$ -dimetylformamid, tetrahydrofuran, et polyhalogenert alifatisk hydrokarbon, ved en temperatur fra  $-20^\circ C$  til  $40^\circ C$ . Reaksjonen er fullstendig i løpet av et tidsområde på 1 til 8 timer.

- 5

- Reaksjonen mellom en forbindelse med formel (III) hvori  $W = -OH$  og  $P = H$ , med en forbindelse med formel (IV) hvori  $Y$  er som definert ovenfor,  $Z$  er  $Z_1$  og  $Q$  er  $-ONO_2$  kan utføres under nærvær av en organisk base slik som 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en (DBU),  $N,N$ -diisopropyletylamin, diisopropylamin eller uorganisk base slik som jordalkalimetallkarbonat eller hydroksid,

10 kaliumkarbonat, cesiumkarbonat, i et inert organisk løsemiddel slik som  $N,N'$ -dimetylformamid, tetrahydrofuran, aceton, metyletylketon, acetonitril, et polyhalogenert alifatisk hydrokarbon ved en temperatur på fra  $-20^\circ C$  til  $40^\circ C$ , foretrukket fra  $5^\circ C$  til  $25^\circ C$ . Reaksjonen er fullstendig innenfor et tidsområde på fra 1 til 8 timer. Når  $Z_1$  er valgt blant klor eller bom, blir reaksjonen utført under nærvær av en jodforbindelse slik som KI.
- 15

- Reaksjonen mellom en forbindelse med formel (III) hvori  $W = Cl$  og  $P$  er som definert ovenfor, og en forbindelse med formel (IV) hvori  $Y$  er som definert ovenfor,  $Z$  er  $-OH$  og  $Q$  er  $-ONO_2$  kan utføres under nærvær av en organisk base slik som  $N,N$ -dimetylaminopyridin (DMAP), trietylamin, pyridin. Reaksjonen utføres i et inert organisk løsemiddel slik som  $N,N'$ -dimetylformamid,

20 tetrahydrofuran, benzen, toluen, dioksan, et polyhalogenert alifatisk hydrokarbon ved en temperatur fra  $-20^\circ C$  til  $40^\circ C$ . Reaksjonen er fullstendig i løpet av et tidsområde på 30 minutter til 36 timer.
- 25

- Forbindelser med formel (III) hvori  $W = Cl$  kan oppnås fra de korresponderende syrene hvori  $W = -OH$  ved reaksjon med et tionyl eller oksalyklorid, halider av  $P^{III}$  eller  $P^V$  i løsemidler inerte slike som toluen, klorform, DMF.
- 30

- Forbindelsene med formel  $HO-Y-ONO_2$ , hvori  $Y$  er som definert ovenfor, kan oppnås som følger. Det korresponderende diolderivatet, kommersielt tilgjengelig eller syntetisert via godt kjente fremgangsmåter, omdannes til  $HO-Y-Z_1$ , hvori  $Z_1$  er som definert ovenfor, ved godt kjente reaksjoner, for eksempel ved reaksjon med tionyl eller oksalyklorid, halider av  $P^{III}$  eller  $P^V$ , mesylklorid, tosylklorid i løsemidler inerte slike som toluen, klorform, DMF, etc. Omdanning til nitroderivatet utføres som ovenfor beskrevet. Alternativt kan diolderivatet nitreres ved reaksjon med salpetersyre og eddiksyreanhydrid i et temperaturområde fra  $-50^\circ C$  til  $0^\circ C$  i henhold til fremgangsmåter godt kjente i litteraturen.
- 35

- Forbindelsene med formel  $Z_1-Y-ONO_2$ , hvori  $Y$  og  $Z_1$  er som definert over, kan oppnås fra halogenderivatet  $Z_1-Y-Hal$ , kommersielt tilgjengelig eller syntetisert i henhold til fremgangsmåter kjente i litteraturen, ved omdanning til nitroderivatet som ovenfor beskrevet.
- 40

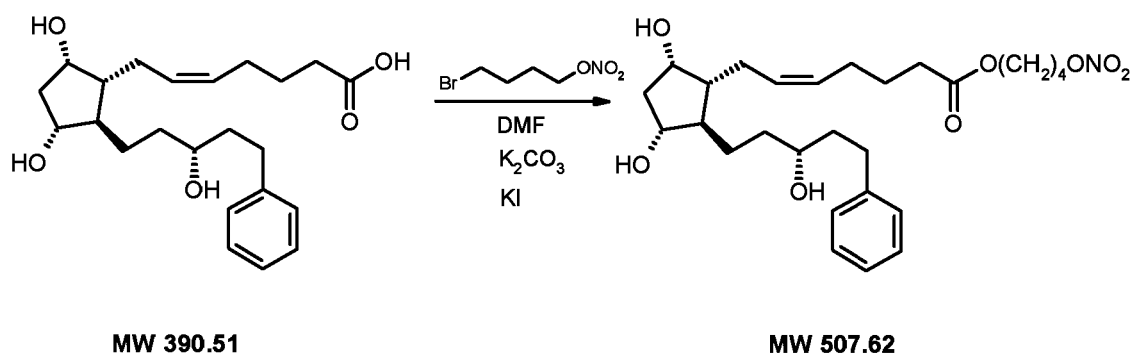
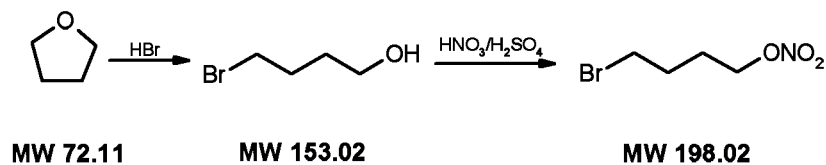
- Forbindelsene med formel  $H-X-Y-Z_1$ , hvori  $X$ ,  $Y$  og  $Z_1$  er som definert ovenfor, kan oppnås fra hydroksylderivatet  $H-X-Y-OH$ , kommersielt tilgjengelig eller syntetisert i henhold til fremgangsmåter godt kjente i litteraturen, ved godt kjente reaksjoner, for eksempel ved reaksjon med tionylklorid eller oksalyklorid, halider av  $P^{III}$  eller  $P^V$ , mesylklorid, tosylklorid, i løsemidler inerte slik som toluen, klorform, DMF, etc.

Følgende eksempler er for ytterligere å illustrere oppfinnelsen, uten å begrense den.

**EKSEMPEL 1**

- 5 Syntese av [1R-[1 $\alpha$ (Z),2 $\alpha$ (R\*),3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ]]-7-[3,5-dihydroksy-2-(3-hydroksy-5-fenylpentyl)cyklopentyl]-5-heptensyre 4-(nitrooksy)butylester (forbindelse 1)

## I SYNTESVEI



5

## II EKSPERIMENTALL

## 10 II.1 Fremstilling av 4-bromobutanol

Tetrahydrofuran (12,5 g – 173 mmol) tilsettes under nitrogen til en reaktor avkjølt til 5-10°C.

Hydrogenbromid (7,0 g – 86,5 mmol) ble deretter tilsatt sakte og reaksjonsmediet røres i 4,5 timer ved 5-

10°C. Blandingen fortynnes med 22,5 g kaldt vann og pH til løsningen justeres til pH=5-7 ved tilsetning av

15 27,65% natriumhydroksid (2,0 g) mens temperaturen holdes ved 5-10°C. Løsningen ble deretter ekstrahert

to ganger med diklormethan (13,25 g). De kombinerte organiske fasene vaskes med 25% saltvann (7,5 g),

justeres til pH=6-7 med 27,65% natriumhydroksid og tørkes over magnesiumsulfat. Diklormetan destilleres

fra og uren 4-bromobutanol (10,3 g – 66,9 mmol) oppnås i et utbytte på ca. 77%.

20

## II.2 Fremstilling av 4-bromobutylnitrat

I reaktor avkjølt til  $-5$  til  $5^{\circ}\text{C}$ , blir flytende salpetersyre (8,5 g – 135 mmol) sakte tilsatt til en løsning av 98% saltsyre (13,0 g – 130 mmol) i diklormetan (18,0 g – 212 mmol). 4-bromobutanol (10,2 g – 66,6 mmol) blir deretter tilsatt til blandingen og reaksjonsmediet røres ved  $-5$  til  $5^{\circ}\text{C}$  i løpet av 2-5 timer. Blandingens helles ut over i kaldt vann (110 g) mens temperaturen ble holdt mellom  $-5^{\circ}\text{C}$  og  $3^{\circ}\text{C}$ . Etter dekantering blir den øvre vannfasen ekstrahert med diklormetan og de kombinerte organiske fasene vaskes med vann, justeres til  $\text{pH}=6-7$  ved tilsetning av 27,65% natriumhydroksid, vaskes med saltvann og tørkes over magnesiumsulfat. Diklormetan destilleres fra under vakuum og uren 4-bromobutylnitrat (12,7 g – 64,1 mmol) utvinnes i et utbytte på ca. 96%.

## II.3 Fremstilling av [1R-[1 $\alpha$ (Z),2 $\beta$ (R\*),3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ]]-7-[3,5-dihydroksey-2-(3-hydroksey-5-fenylpentyl)cyklopentyl]-5-heptensyre 4-(nitrooksey)butylester

Latanoprostsyre (97,7%, S-isomer <1%) (213 mg, 0,54 mmol) løses i 5,0 g vannfri DMF.  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (206 mg, 1,49 mmol), KI (77 mg, 0,46 mmol) og 4-bromobutylnitrat (805 mg, 25% vekt/vekt i metylenklorid, 1,02 mmol) tilsettes. Reaksjonsblandingens varmes opp og røres på en rotasjonsfordamper ved  $45-50^{\circ}\text{C}$ .

Etter 1,5 timer viser TLC (Si,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH, 5%) ikke lenger utgangssyre.

Reaksjonsblandingens fortynnes med 100 ml etylacetat, vaskes med saltvann (3 x 50 ml), tørkes over  $\text{MgSO}_4$  og fordampes som gir en gul olje (420 mg).

$^1\text{H}$  NMR/ $^{13}\text{C}$  NMR viser målmolekylet som et hovedprodukt sammen med noe utgangs-4-bromobutylnitrat og DMF.

HPLC viser ikke lenger utgangssyre. Restløsemidlet, 4-bromobutylnitrat og målestere var hovedtoppene. Butylnitratester viser tilsvarende UV-spektrum som latanoprost og relativ retensjonstid var som forventet.

Instrument: Bruker 300 MHz

Løsemiddel:  $\text{CDCl}_3$

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.29-7.19 (5H, m, Ar); 5.45 (1H, m,  $\text{CH}=\text{CH}$ ); 5.38 (1H, m,  $\text{CH}=\text{CH}$ ); 4.48 (2H, t,  $\text{CH}_2\text{-ONO}_2$ ); 4.18 (1H, m,  $\text{CH-OH}$ ); 4.10 (2H, t,  $\text{COOCH}_2$ ); 3.95 (1H, m,  $\text{CH-OH}$ ); 3.68 (1H, m,  $\text{CH-OH}$ ); 2.87-2.60 (2H, m); 2.35 (2H, t); 2.25 (2H, m); 2.13 (2H, m); 1.90-1.35 (16H, m).

$^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm: 173.94 (C=O); 142.14; 129.55 ( $\text{C}_5$ ); 129.50 ( $\text{C}_6$ ); 128.50; 125.93 78.80 ( $\text{C}_{11}$ ); 74.50 ( $\text{C}_9$ ); 72.70 (C- $\text{ONO}_2$ ); 71.39 ( $\text{C}_{15}$ ); 63.57; 52.99 ( $\text{C}_{12}$ ); 51.99 ( $\text{C}_8$ ); 41.30 ( $\text{C}_{10}$ ); 39.16 ( $\text{C}_{16}$ ); 33.66; 32.21; 29.73; 27.04; 26.70; 25.04; 24.91; 23.72; 15.37.

**EKSEMPEL 2**

**Syntese av [1R-[1 $\alpha$ (Z),2 $\beta$ (R\*),3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ]]-7-[3,5-dihydroksey-2-(3-hydroksey-5-fenylpentyl)cyklopentyl]-5-heptensyre [2-metoksey-4-[2-propenoyloksy(4-nitrookseybutyl)]]fenylester (forbindelse 11)**

5

Fremstilling av ferulsyre 4-(bromo)butylester

Til en løsning av ferulsyre (1 g, 5,15 mmol) i tetrahydrofuran (40ml), trifenylfosfin (2,7 g, 10,3 mmol) og tetrabromometan (3,41 g, 10,3 mmol) tilsatt. Blandingen røres ved romtemperatur i 4 timer. Blandingen  
10 filtreres og løsemidlet fordampes under vakuum. Det urene residuet renses med silikagelkromatografi, eluert med n-heksan/etylacetat 7/3. Produktet (0,77g) oppnås som et gult faststoff. (Utbytte 46%)

Smeltepunkt =83-88 C

Fremstilling av ferulsyre 4-(nitrooksey)butylester

15

Til en løsning av forbindelse A (0,8 g, 2,43 mmol) og sølvnitrat (1,2 g, 7,29 mmol) i acetonitril (50 ml) røres ved 40 C, i mørke i 16 timer. Presipitatet (s lvsalter) filtreres fra og løsemidlet fordampes under vakuum. Residuet renses ved flashkromatografi, eluent n-heksan/etylacetat 75/25. Produktet (0,4 g) oppnås som et hvitt pulver (Utbytte 53%).

20

Smeltepunkt =63-64 C

Fremstilling av [1R-[1 $\alpha$ (Z),2 $\beta$ (R\*),3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ]]-7-[3,5-dihydroksy-2-(3-hydroksy-5-fenylpentyl)cyklopentyl]-5-heptensyre [2-metoksy-4-[2-propenoyloksy(4-nitrooksybutyl)]]fenylester

Til en løsning av latanoprostsyre (0,2 g, 0,51 mmol) i tørr tetrahydrofuran (10 ml), i inert atmosfære, blir ferulsyre 4-(nitrooksy)butylester (0,32 g, 1,02 mmol) og DMAP (katalytisk mengde) tilsatt.

Reaksjonsblandingen avkjøles til 0°C og EDAC (0,14 g, 0,76 mmol) tilsettes. Reaksjonsblandingen røres ved romtemperatur i 24 timer. Løsningen behandles med vann og klorform, de organiske sjiktene tørkes med natriumsulfat og konsentreres under redusert trykk. Residuet renses ved flashkromatografi, eluent n-heksan/etylacetat 3/7. Produktet (0,2 g) oppnås.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.55 (1H, d, CH=CHCO); 7.30-7.03 (8H, m, Ar); 6.35 (1H, d, CH=CHCO); 5.48 (2H, m, CH=CH); 4.52 (2H, t, CH<sub>2</sub>-ONO<sub>2</sub>); 4.25 (2H, t, COO-CH<sub>2</sub>); 4.17(1H, m, CH-OH); 3.95 (1H, m, CH-OH); 3.85 (3H, s, OCH<sub>3</sub>); 3.65 (1H, m, CH-OH); 2.75 (2H, m); 2.61 (2H, t); 2.48-2.20 (5H, m); 1.9-1.20 (19H, m).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): ppm: 171.62 (C=O); 166.69 (C=O); 151.40; 144.36; 142.04; 141.55; 133.21; 129.62; 129.41; 128.40; 125.85,123.27; 121.27; 117.96; 111.32; 78.81; 74.84; 72.64 (C-ONO<sub>2</sub>); 71.32; 63.61; 55.94; 52.99; 51.91; 42.54; 39.08; 35.79; 33.37; 32.12; 29.68; 27.03; 26.53; 25.09; 24.90; 23.73.

### **EKSEMPEL 3**

**Syntese av [1R-[1 $\alpha$ (Z),2 $\beta$ (R\*),3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ]]-7-[3,5-dihydroksy-2-(3-hydroksy-5-fenylpentyl)cyklopentyl]-5-heptensyre 3-(nitrooksymetyl)fenylester (forbindelse 4)**

#### **1. Fremstilling av 3-[(Bromo)metyl]fenol**

3-[(Hydroksy)metyl]fenol løses i acetonitril (300 ml) og diklormetan (900ml) og den resulterende blandingen helles over i en kolbe holdt under argon; og magnetisk rører blir satt på. Løsningen blir deretter avkjølt med isbad og karbontetrabromid og trifenilfosfin tilsettes. Sistnevnte tilsettes i små porsjoner for å opprettholde temperaturen ved ca. 2-3°C.

Løsningen røres i 1 time ved 2-3°C og deretter i ytterligere en time ved romtemperatur.

Deretter blir reaksjonsomdanning (sjekket med TLC, ved anvendelse av EtOAc/petroleumeter 3/7 som eluent) fullstendig. Den oppnådde blandingen dampes under redusert trykk og 500 ml petroleumeter og 500 ml EtOAc tilsettes til den resulterende gule tykke oljen i en 2l rundkolbe. Et klebrig faststoff dannes.

Blandingens holdes under røring ved romtemperatur over natten og deretter blir den filtrert og konsentrert under redusert trykk som gir ca. 50 g av et oljeaktig residu. Oljen renses ved flashkromatografi over 600g

silikagel, ved anvendelse av EtOAc/petroleumeter 2/8 som eluent. Ytterligere rensing oppnås ved krystallisering av det resulterende bromidet fra petroleumeter. Et hvitt faststoff oppnås (24 g, 64%).

### Analyse

5 TLC: (EtOAc/Petroleumeter 3/7)  $R_f = 0,4$

HPLC renhet: > 98%

FT-IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3252, 1589, 1479, 1392, 1270, 1208, 1155, 952, 880, 791, 741, 686.

## 2. Fremstilling av 3-[(Nitrooksy)metyl]fenol

10

3-[(Bromo)metyl]fenol løses i 30 ml acetonitril og helles i kolben, som holdes unna lyskilder ved 0-5°C under argon; og magnetisk røring holdes på. Sølvnitrat tilsettes deretter under disse betingelsene mens temperaturen holdes under 5°C. Reaksjonsforløpet følges med TLC (EtOAc/Petroleumeter 3/7 som eluent). Etter 4 timer og 30 minutter var omdanningen fullstendig. Reaksjonsblandingen blir deretter filtrert, det presipiterte faste stoffet vasket med  $\text{Et}_2\text{O}$  og filtratet separert i to batcher. Den første batchen (15 ml) holdes

15

under argon og i acetonitrilløsning ved -20°C. Den andre batchen (15 ml) opparbeides som følger. Acetonitrilløsningen konsentreres under redusert trykk og den resulterende oljen løses i diklormetan (15 ml) og vaskes med saltvann (15 ml). Den organiske fase separeres og vannfasen ekstraheres to ganger med diklormetan (2 × 25 ml). De kombinerte organiske fasene blir deretter tørket over  $\text{MgSO}_4$ , filterert og

20

fordampet. Residuet renses ved flashkromatografi over 40 g silikagel ved anvendelse av EtOAc/Petroleumeter 2/8 som eluent. Nitratet oppnås som en olje (0,6 g, 67%).

### Analyse

TLC: (EtOAc/Petroleumeter 3/7)  $R_f = 0,35$

25

HPLC renhet: > 98%

MS (ESI-): 168 ( $\text{M}^+ - 1$ )

FT-IR ("neat" olje,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3365, 1632, 1599, 1459, 1282, 1160, 923, 867, 793, 757.

30

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  5.31 (2H, s), 5.45 (1H, br s), 6.78-6.84 (2H, m), 6.87-6.92 (1H, m), 7.17-7.24 (1H, m).

## 3. Fremstilling av [1R-[1 $\alpha$ (Z),2 $\beta$ (R\*),3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ]]-7-[3,5-dihydroksy-2-(3-hydroksy-5-fenylpentyl)cyklopentyl]-5-heptensyre 3-(nitrooksymetyl)fenylester

35

Til en løsning av latanoprostsyre (0,11 g, 0,28 mmol) i klorform (20ml), i inert atmosfære, blir 3-(nitrooksymetyl)fenol (0,01g, 0,56 mmol) og DMAP (katalytisk mengde) tilsatt. Reaksjonsblandingen avkjøles til 0°C og EDAC (0,08 g, 0,42 mmol) tilsettes. Reaksjonsblandingen røres ved romtemperatur i 24 timer. Løsningen behandles med vann, de organiske sjiktene tørkes med natriumsulfat og konsentreres under



reduisert trykk. Residuet renses ved flashkromatografi, eluent n-heksan/etylacetat 3/7. Produktet (0,1 g) oppnås.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.41 (1H, t, Ar); 7.31-7.10 (8H, m, Ar); 5.48 (2H, m, CH=CH); 5.43 (2H, s, CH<sub>2</sub>-ONO<sub>2</sub>); 4.16(1H, m, CH-OH); 3.95 (1H, m, CH-OH); 3.65 (1H, m, CH-OH); 2.75 (2H, m); 2.61 (2H, t); 2.48-2.20 (5H, m); 1.9-1.20 (11H, m).

#### EKSEMPEL 4

10 **Syntese av [1R-[1α(Z),2β(R\*),3α,5α]]-7-[3,5-dihydroksy-2-(3-hydroksy-5-fenylpentyl) cyklopentyl]-5-heptensyre 4-(nitrooksymetyl)benzyl ester (forbindelse 9)**

**A) [1R-[1α(Z),2β(R\*),3α,5α]]-7-[3,5-dihydroksy-2-(3-hydroksy-5-fenylpentyl) cyklopentyl]-5-heptensyre 4-(bromometyl)benzylester**

15

Til en løsning av latanoprostsyre (0,5 g, 1,2 mmol) i klorform (50ml), i inert atmosfære, blir 4-(bromometyl)benzylalkohol (0,4 g, 1,92 mmol) og DMAP (katalytisk mengde) tilsatt. Reaksjonsblandingen avkjøles til 0°C og EDAC (0,37 g, 1,92 mmol) tilsettes. Reaksjonsblandingen røres ved romtemperatur i 5 timer. Løsningen behandles med vann, de organiske sjiktene tørkes med natriumsulfat og konsentreres under  
20 redusert trykk. Residuet renses ved flashkromatografi, eluent n-heksan/etylacetat 3/7. Produktet (0,47 g) oppnås.

**B) [1R-[1α(Z),2β(R\*),3α,5α]]-7-[3,5-dihydroksy-2-(3-hydroksy-5-fenylpentyl) cyklopentyl]-5-heptensyre 4-(nitrooksymetyl)benzylester**

25

En løsning av forbindelse A (0,4 g, 0,7 mmol) og sølvnitrat (0,23 g, 1,4 mmol) i acetonitril (50 ml) røres ved 40°C, i mørke, i 4 timer. Presipitatet (sølvsalter) filtreres fra og løsemidlet fordampes under vakuum. Residuet renses ved flashkromatografi, eluent n-heksan/etylacetat 7/3. Produktet (0,15 g) oppnås som en olje.

30

<sup>1</sup>H-NMR δ: 7.39 (4H, s, Ar); 7.31-7.17 (5H, m, Ar); 5.44 (2H, m, CH=CH); 5.42 (2H, s, CH<sub>2</sub>-ONO<sub>2</sub>); 5.30 (2H, s, O-CH<sub>2</sub>-Ar); 4.15(1H, m, CH-OH); 3.95 (1H, m, CH-OH); 3.67 (1H, m, CH-OH); 2.75 (2H, m); 2.41 (2H, t); 2.48-1.20 (16H, m).

#### 35 EKSEMPEL 5

**Syntese av [1R-[1α(Z),2β(R\*),3α,5α]]-7-[3,5-dihydroksy-2-(3-hydroksy-5-fenylpentyl) cyklopentyl]-5-heptensyre 3-(nitrooksy)propyl ester (forbindelse 78).**

Forbindelsen syntetiseres ved anvendelse af fremgangsmåten beskrevet i eksempel 4 med udgangspunkt i latanoprostsyre og 3-bromopropanol.

**EKSEMPEL 6**

- 5 **Syntese av [1R-[1 $\alpha$ (Z),2 $\beta$ (R\*),3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ]]-7-[3,5-dihydroksy-2-(3-hydroksy-5-fenylpentyl) cyklopentyl]-5-heptensyre 2-(nitrooksy)etylester (forbindelse 77).**

Forbindelsen syntetiseres ved anvendelse af fremgangsmåten beskrevet i eksempel 4 med udgangspunkt i latanoprostsyre og 2-bromoetanol.

10

**EKSEMPEL 7**

- Syntese av [1R-[1 $\alpha$ (Z),2 $\beta$ (R\*),3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ]]-7-[3,5-dihydroksy-2-(3-hydroksy-5-fenylpentyl) cyklopentyl]-5-heptensyre 6-(nitrooksy)heksylester (forbindelse 79).**

- 15 Forbindelsen syntetiseres ved anvendelse af fremgangsmåten beskrevet i eksempel 4 med udgangspunkt i latanoprostsyre og 6-bromohexanol.

**EKSEMPEL 8**

Syntese av [1R-[1 $\alpha$ (Z),2 $\beta$ (R\*),3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ]]-7-[3,5-dihydroksy-2-(3-hydroksy-5-fenylpentyl) cyklopentyl]-5-heptensyre 2-(nitrooksy)-1-metyletylester (forbindelse 80).

- 5 Forbindelsen syntetiseres ved anvendelse av fremgangsmåten beskrevet i eksempel 4 med utgangspunkt i latanoprostsyre og 1-bromo-2-propanol.

**EKSEMPEL 9**

10 Syntese av [1R-[1 $\alpha$ (Z),2 $\beta$ (R\*),3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ]]-7-[3,5-dihydroksy-2-(3-hydroksy-5-fenylpentyl) cyklopentyl]-5-heptensyre 2-(nitrooksy)propylester (forbindelse 81).

Forbindelsen syntetiseres ved anvendelse av fremgangsmåten beskrevet i eksempel 4 med utgangspunkt i latanoprostsyre og 2-klor-1-propanol.

**EKSEMPEL 10**

15 Syntese av [1R-[1 $\alpha$ (Z),2 $\beta$ (R\*),3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ]]-7-[3,5-dihydroksy-2-(3-hydroksy-5-fenylpentyl) cyklopentyl]-5-heptensyre 2-(nitrooksy)-1-(nitrooksymetyl)etylester (forbindelse 82).

- 20 Forbindelsen syntetiseres ved anvendelse av fremgangsmåten beskrevet i eksempel 4 med utgangspunkt i latanoprostsyre og 1,3-dibromo-2-propanol.

**EKSEMPEL 11**

25 Syntese av [1R-[1 $\alpha$ (Z),2 $\beta$ (R\*),3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ]]-7-[3,5-dihydroksy-2-(3-hydroksy-5-fenylpentyl) cyklopentyl]-5-heptensyre [2-metoksy-4-[2-propenoyloksy(2-nitrooksyetyl)]]fenylester (forbindelse 83).

Forbindelsen syntetiseres ved anvendelse av fremgangsmåten beskrevet i eksempel 2 med utgangspunkt i latanoprostsyre og ferulsyre 2-(nitrooksy)etylester.

**EKSEMPEL 12**

30 Syntese av [1R-[1 $\alpha$ (Z),2 $\beta$ (R\*),3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ]]-7-[3,5-dihydroksy-2-(3-hydroksy-5-fenylpentyl) cyklopentyl]-5-heptensyre 2-metoksy-4-[2-propenoyloksy(3-nitrooksmetylfenyl)]]fenylester (forbindelse 84).

Forbindelsen syntetiseres ved anvendelse av fremgangsmåten beskrevet i eksempel 2 med utgangspunkt i latanoprostsyre og ferulsyre 3-(nitrooksymetyl)fenylester.

35

**EKSEMPEL 13**

Syntese av [1R-[1 $\alpha$ (Z),2 $\beta$ (R\*),3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ]]-7-[3,5-dihydroksy-2-(3-hydroksy-5-fenylpentyl) cyklopentyl]-5-heptensyre 2-metoksy-4-[2-propenoyloksy(4-nitrooksmetylbenzyl)]]fenylester (forbindelse 85).

Forbindelsen syntetiseres ved anvendelse af fremgangsmåten beskrevet i eksempel 2 med udgangspunkt i latanoprostsyre og ferulsyre 4-(nitrooksymetyl)benzylester.

#### **EKSEMPEL 14**

- 5 **Syntese av [1R-[1 $\alpha$ (Z),2 $\beta$ (R\*),3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ]]-7-[3,5-dihydroksy-2-(3-hydroksy-5-fenylpentyl) cyklopentyl]-5-heptensyre (4-nitrooksmetyl)fenylester (forbindelse 6).**

Forbindelsen syntetiseres ved anvendelse af fremgangsmåten beskrevet i eksempel 4 med udgangspunkt i latanoprostsyre 4-(klormetyl)fenylester.

10

#### **EKSEMPEL 15**

**Syntese av [1R-[1 $\alpha$ (Z),2 $\beta$ (R\*),3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ]]-7-[3,5-dihydroksy-2-(3-hydroksy-5-fenylpentyl) cyklopentyl]-5-heptensyre (3-nitrooksmetyl)benzylester (forbindelse 8).**

- 15 Forbindelsen syntetiseres ved anvendelse af fremgangsmåten beskrevet i eksempel 4 med udgangspunkt i latanoprostsyre 4-(bromometyl)benzylester.

#### **EKSEMPEL 16**

- 20 Fremstilling av en oftalmisk sammensetning ved anvendelse av [1R-[1 $\alpha$ (Z),2 $\alpha$ (R\*),3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ]]-7-[3,5-dihydroksy-2-(3-hydroksy-5-fenylpentyl)cyklopentyl]-5-heptensyre 4-(nitrooksy)butylester (forbindelse 1)

<b>Ingrediens</b>	<b>Mengde (mg/ml)</b>
Forbindelse 1	0,1
Tween 80	5
Benzalkoniumklorid	0,2
Buffer	q.s.

Buffer:

- 5 NaCl                    4,1 mg/ml  
 NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (vannfri)    4.74 mg/ml  
 NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (monohydrat) 4.6 mg/ml  
 vann for injeksjon qs.

## 10 EKSEMPEL 17

### Evaluering av nitrogenoksid-mediert aktivitet

Dannelse av cyklisk guanosin-3',5' monofosfat (cGMP) i celler i øyet er involvert i regulering av vandig humorstrøm. Således hører heving av cGMP nivåer til redusert vandig humorproduksjon og reduksjon av  
 15 intraokkulært trykk.

Det ble målt effekter av testlegemidler på cGMP dannelse i en godt etablert celleundersøkelse.

Ikke-differensierte feokromocytomceller (PC12) ble anvendt. Monolagsceller ble inkubert i 45 minutter i  
 20 Hank's balanserte saltløsning anriket med 10 mM HEPES, 5 mM MgCl<sub>2</sub> og 0,05% askorbinsyre til en endelig pH-verdi på 7,4 og som inneholder 100 µM av fosfodiesteraseinhibitoren, isometyl-butyl-xantin (IBMX), 30 µM av guanylylcyklaseinhibitoren, YC-1, og testlegemidlene ved passende konsentrasjoner.

Reaksjonsblandingen ble terminert ved fjerning av inkuberingsbufferen fulgt av tilsetning av 50 L 100%  
 25 iskald etanol. Platen ble deretter tørket under varm luftstrøm og residuet løst opp, ekstrahert og analysert ved anvendelse av kommersielt tilgjengelig cyklisk cGMP enzym immunundersøkelseskit.

Resultatene er rapportert i tabell 1. Samtidig anvendelse av forskjellige konsentrasjoner av forskjellige  
 Latanoprost nitroderivater (1-50 µM) viste cGMP akkumulering på konsentrasjonsavhengig måte.

- 30 Disse effektene deles ikke av morlegemidlet Latanoprost som viser at slike effekter er avhengig av frigivelsen av eksogent NO.

**Tabell 1**

**Potens og effektivitet til latanoprost og respektive nitroderivater på cGMP akkumulering i rottefeokromocytomceller.**

<b>Legemidler</b>	<b>EC<sub>50</sub> (<math>\mu</math>M)</b>	<b>E<sub>maks</sub> (% over vehikkel)</b>
Latanoprost	Ikke effektiv	Ikke effektiv
Forbindelse 1 (eks.1)	2,4	290
Forbindelse 4 (eks.3)	4,4	450
Forbindelse 11 (eks.2)	1,5	480

5

**EC<sub>50</sub>** = effektiv konsentrasjon som gir halvmaksimal respons

**E<sub>maks</sub>** = maksimal effekt

## 10 EKSEMPEL 18

Evaluerer av effekt av Latanoprostnitroderivat på intraokkulært trykk.

Hann NZW kaniner varierende fra 3-5 kg i kroppsvekt ble anvendt i denne studien. Kort fortalt ble evnen til latanoprostnitroderivat (forbindelse 4, eksempel 3) når det gjelder å redusere intraokkulært trykk (IOP) testet på dyr på forhånd behandlet med intrakameral injeksjon av 0,25% karbomerløsningsinstallasjon til etter en stabil økning av intraokkulært trykk ble oppnådd. I denne bestemte studien ble testlegemidler administrert til et øye med doseringsprotokoll på 1 dråpe/øye/dag i 5 dager pr. uke med en fysiologisk løsning som inneholder 0,005% kontroll eller testforbindelser. IOP ble overvåket 3 timer etter legemiddelanvendelse, to-tre ganger ukentlig i totalt 4 uker. Denne konsentrasjonen ble valgt idet den reflekterer den av latanoprostisopropylester samtidig anvendt klinisk for å behandle økning av IOP observert hos glaukomapasienter. Videre, ved hver visitt, ble ca. 200  $\mu$ l vandig humor samlet opp ved anvendelse av en 30 størrelsesnål fra begge øynene under lidokainanestesi for ytterligere biokjemisk evaluering av cGMP, camp og nitritt/nitratinnhold.

25 Installasjon av 0,25% karbomerløsning på øyet resulterte i en uttalt økning av IOP til ca. 40 mmHg som holdt seg stabil etterpå. Imidlertid reduserte administrasjon av forbindelse 4 (eks. 3) med doseprogrammet angitt i fremgangsmåtedelen det intraokkulære trykket til disse dyrene med ca. 50% i løpet av 7 dager med repeterende behandlinger og over 65% ved slutten av studien (se tabell 2). Til forskjell fra dette fremviste hverken latanoprostsyre (data ikke vist) eller dens isopropylderivat noen synlig forandring (se tabell 2). Gitt 30 literaturtilgjengelig dokumentasjon om at latanoprost i virkeligheten ikke er effektiv hos kaniner, er de

observerte effektene trolig på grunn av tilstedeværelsen av nitrogenoksid (NO) bestanddelen på latanoprostnitroderivatet snarere enn morforbindelsen.

Biokjemiske målinger av cGMP, cAMP og NO<sub>x</sub> i den intraokkulære vandige moren støtter videre rollen til NO når det gjelder å redusere IOP hos disse dyrene. I virkeligheten, som vist i tabell 3, økte omfanget av cGMP og NO<sub>x</sub> etterfølgende anvendelse av forbindelse 4 (eks. 3) over 4 ukers behandlingen. Disse effektene synes å være svært spesifikke idet mengden av intraokkulær cAMP holdt seg uforandret hos disse dyrene. Latanoprostisopropylester berørte ikke signifikantnivåene av hverken cGMP, cAMP eller nitriler når gitt ekvimolare doser med det til respektive nitroderivatet (se tabell 3).

**Tabell 2**

**Reversering av stimuli karbomer-avledet økning i IOP før (forhåndsbehandling) og etter øyeinstallasjon av ekvimolar latanoprostisopropylester eller det respektive nitroderivatet**

IOP mmHg	Forhåndsbehandling*	Dag2	Dag7	Dag10	Dag15	Dag17	Dag23	Dag25
Latanoprostisopropylester	37 <sub>±2</sub>	34 <sub>±2</sub>	33 <sub>±3</sub>	30 <sub>±1</sub>	31 <sub>±2</sub>	30 <sub>±2</sub>	32 <sub>±2</sub>	30 <sub>±2</sub>
Forbindelse 4 (eks. 3)	42 <sub>±2</sub>	31 <sub>±1</sub>	26 <sub>±1</sub>	20 <sub>±1</sub>	18 <sub>±2</sub>	16 <sub>±1</sub>	15 <sub>±1</sub>	14 <sub>±1</sub>

\* Forhåndsbehandlingsverdier korresponderer til grunnlinje IOP avdekket etterfølgende intrakameral installasjon av 0,25% karbomerløsning.

**Tabell 3**

**Effekter av latanoprostisopropylester og det respektive nitroderivatet på cGMP, cAMP og NO<sub>x</sub> innhold i karbomerbehandlede kaniner.**

IOP mmHg	Forhåndsbehandling *	I Uke	II Uke	III Uke	IV Uke
<b>cGMP (fmol/mg prot)</b>					
Latanoprostisopropylesterforbindelse 4 (eks.3)	87 <sub>±6</sub> 88 <sub>±5</sub>	88 <sub>±6</sub> 102 <sub>±5</sub>	98 <sub>±6</sub> 125 <sub>±5</sub>	99 <sub>±6</sub> 140 <sub>±5</sub>	100 <sub>±6</sub> 160 <sub>±5</sub>
<b>cAMP (fmol/mg prot)</b>					

<b>Latanoprostisopropyl- esterforbindelse 4 (eks.3)</b>	510 <sub>+18</sub>	550 <sub>+22</sub>	600 <sub>+30</sub>	620 <sub>+31</sub>	625 <sub>+31</sub>
	520 <sub>+20</sub>	600 <sub>+25</sub>	650 <sub>+31</sub>	680 <sub>+28</sub>	660 <sub>+22</sub>
<b>NOx (nmol/mg prot)</b>					
<b>Latanoprostisopropyl- esterforbindelse 4 (eks.3)</b>	16 <sub>+1</sub>	18 <sub>+2</sub>	18 <sub>+1</sub>	19 <sub>+2</sub>	19 <sub>+2</sub>
	17 <sub>+1</sub>	22 <sub>+2</sub>	25 <sub>+3</sub>	26 <sub>+3</sub>	28 <sub>+3</sub>

\* Forhåndsbehandlingsverdier korresponderer til grunnlinje IOP avdekket etterfølgende intrakameral installasjon av 0,25% karbomerløsning.

5

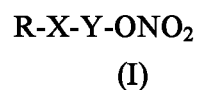
10



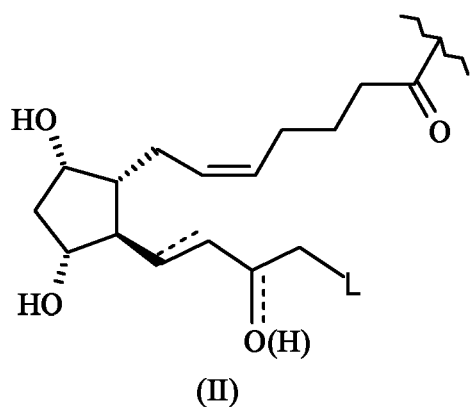
P a t e n t k r a v

1.

5 Forbindelse, k a r a k t e r i s e r t v e d generell formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller stereoisomer derav



10 hvori R er prostaglandinresiduet med formel (II):

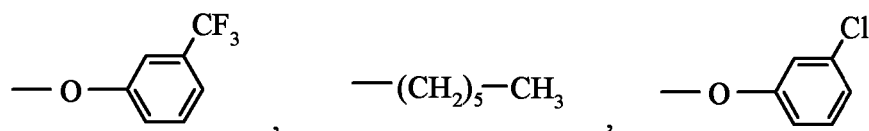


15

hvori

symbolet --- representerer en enkeltbinding eller en dobbeltbinding;

20 L er valgt fra følgende grupper:



X er -O- eller -S- ;

25

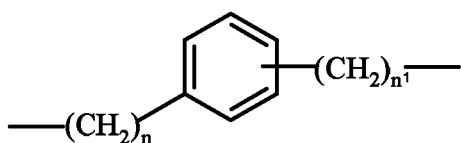
Y er et bivalent radikal som har følgende betydning:

30 a)

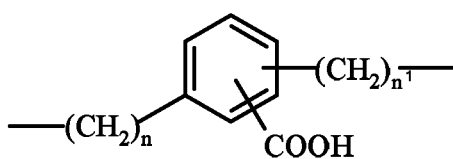
- rett eller forgrenet  $C_1$ - $C_{20}$  alkylen, som eventuelt er substituert med en eller flere av substituentene valgt fra gruppen som består av: halogenatomer, hydroksy,  $-ONO_2$  eller T, hvori T er  $-OC(O)(C_1-C_{10} \text{ alkyl})-ONO_2$  eller  $-O(C_1-C_{10} \text{ alkyl})-ONO_2$ ;

- 5 - cykloalkylen med 5 til 7 karbonatomer i cykloalkylenringen, ringen er eventuelt substituert med sidekjeder  $T_1$ , hvori  $T_1$  er rett eller forgrenet  $C_1$ - $C_{10}$  alkyl;

b)

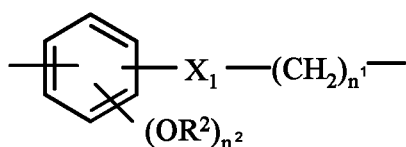


c)



15 hvori n er et heltall fra 0 til 20, og  $n^1$  er et heltall fra 1 til 20;

d)

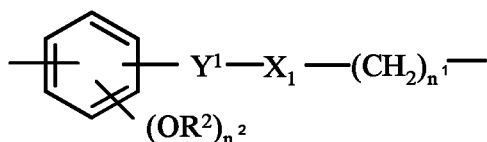


hvori

$n^1$  er som definert ovenfor og  $n^2$  er et heltall fra 0 til 2;

- 25  $X_1 = -OCO-$  eller  $-COO-$  og  $R^2$  er H eller  $CH_3$ ;

e)



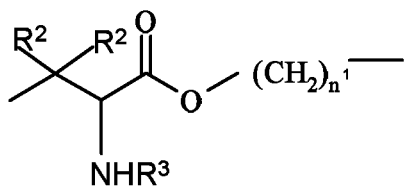
hvor:

$n^1, n^2, R^2$  og  $X_1$  er som defineret ovenfor;

$Y^1$  er  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  eller  $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{n^2}-$ ;

5

f)



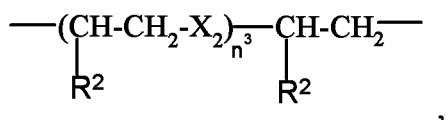
10 hvor:

$n^1$  og  $R^2$  er som defineret ovenfor,  $R^3$  er H eller  $-\text{COCH}_3$ ;

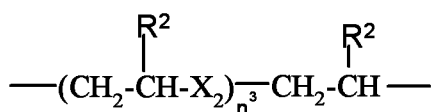
med den betingelse at når Y er valgt fra bivalente radikaler nevnt under b)-f), er

15  $-\text{ONO}_2$  gruppen bundet til  $-(\text{CH}_2)_{n^1}$ ;

g)

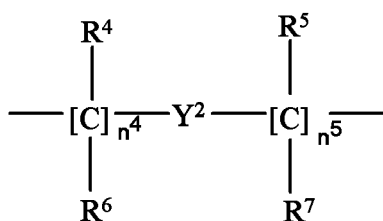


20



25 hvor  $X_2$  er  $-\text{O}-$  eller  $-\text{S}-$ ,  $n^3$  er et heltall fra 1 til 6 og  $R^2$  er som defineret ovenfor;

h)



hvor:

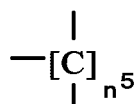
5  $n^4$  er et heltall fra 0 til 10;

$n^5$  er et heltall fra 1 til 10;

$\text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7$  er like eller forskjellige, og er H eller rett eller forgrenet  $\text{C}_1\text{-C}_4$  alkyl;

10

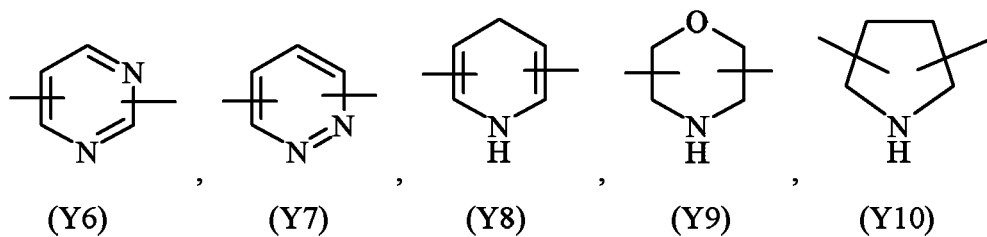
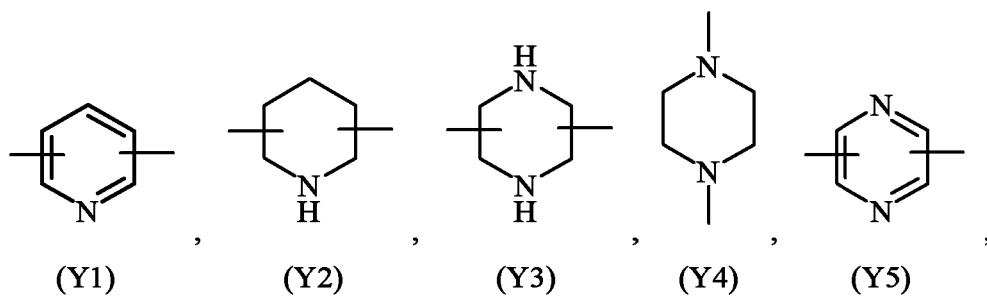
hvor  $-\text{ONO}_2$  gruppen er bundet til



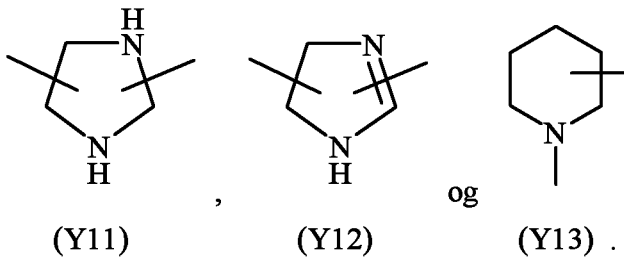
15 hvor  $n^5$  er som definert ovenfor;

$\text{Y}^2$  er en heterocyklisk mettet, umettet eller aromatisk 5- eller 6-leddet ring, inneholdende en eller flere heteroatomer valgt fra nitrogen, oksygen, svovel, og er valgt fra

20



25



2.

5 Forbindelse med generell formel (I) ifølge krav 1,

k a r a k t e r i s e r t v e d at residuet R er valgt fra gruppen som består av travoprost, unoproston og cloprostenol.

3.

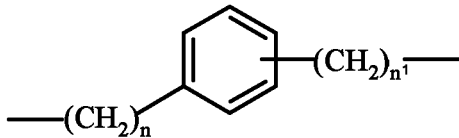
10 Forbindelse med generell formel (I) ifølge krav 1 eller 2,

k a r a k t e r i s e r t v e d at Y er et bivalent radikal som har følgende betydning:

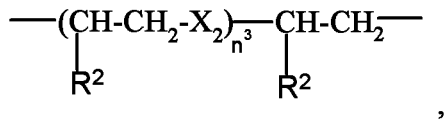
a) rett eller forgrenet C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkylen, som eventuelt er substituert med -ONO<sub>2</sub> eller T, hvori T er er som definert i krav 1;

15

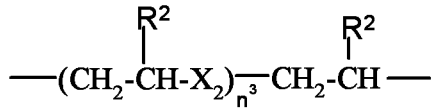
b)

20 hvori n er et heltall fra 0 til 5, og n<sup>1</sup> er et heltall fra 1 til 5;

g)



5



hvor  $X_2$  er  $-\text{O}-$  eller  $-\text{S}-$ ,  $n^3$  er 1,  $\text{R}^2$  er som defineret i krav 1.

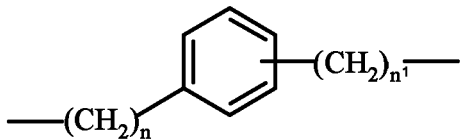
10 4.

Forbindelse med generell formel (I) ifølge krav 3,

karakteriseret ved at Y er et bivalent radikal som har følgende betydning:

15 a) rett eller forgrenet  $\text{C}_2\text{-C}_6$  alkylen som eventuelt er substituert med  $-\text{ONO}_2$  eller T, hvor T er som defineret i krav 1;

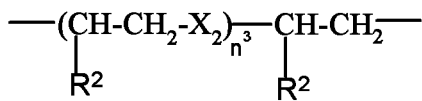
b)



20

hvor  $n$  er 0, og  $n^1$  er 1;

g)



25

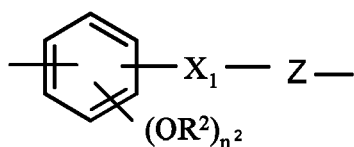
hvor  $X_2$  er  $-\text{O}-$  eller  $-\text{S}-$ ,  $n^3$  er 1,  $\text{R}^2$  er hydrogen.

5.

Forbindelse med formel (I) ifølge krav 1 eller 2,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t Y er et bivalent radikal som har følgende betydning:

5 d)



hvor

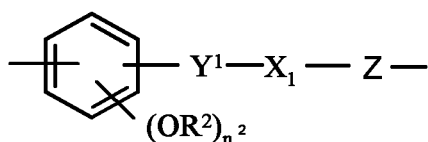
10

$\text{X}_1 = \text{---OCO---}$  eller  $\text{---COO---}$  og  $\text{R}^2$  er H eller  $\text{CH}_3$ ;

$\text{Z}$  er  $\text{---(CH)}_{n^1}\text{---}$  eller det bivalente radikalet defineret i krav 1 under b) hvor  $n$  er et heltall fra 0 til 5;

15  $n^1$  er et heltall fra 1 til 5 og  $n^2$  er et heltall fra 0 til 2;

e)



20

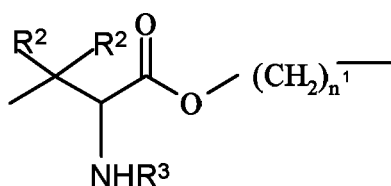
hvor:

$\text{Y}^1$  er  $\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---(CH}_2\text{)}_{n^2}\text{---}$ ; eller  $\text{---CH=CH---(CH}_2\text{)}_{n^2}\text{---}$ ;

25  $\text{Z}$  er  $\text{---(CH)}_{n^1}\text{---}$  eller det bivalente radikalet defineret ovenfor under b)

$n^1$ ,  $n^2$ ,  $\text{R}^2$  og  $\text{X}_1$  er som defineret ovenfor;

f)



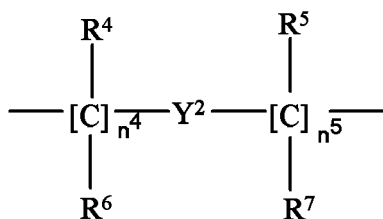
5 hvori:

$n^1$  og  $\text{R}^2$  er som definert ovenfor,  $\text{R}^3$  er H eller  $\text{COCH}_3$ ;

med den betingelsen at når Y er valgt fra de bivalente radikalene nevnt under b)-f), er

10  $-\text{ONO}_2$  gruppen bundet til  $-(\text{CH}_2)_{n^1}$ ;

h)



15

hvori:

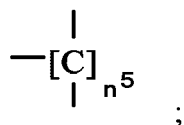
$n^4$  er et heltall fra 0 til 3;

20  $n^5$  er et heltall fra 1 til 3;

$\text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{R}^7$  er de samme og er H;

og hvori  $-\text{ONO}_2$  gruppen er bundet til

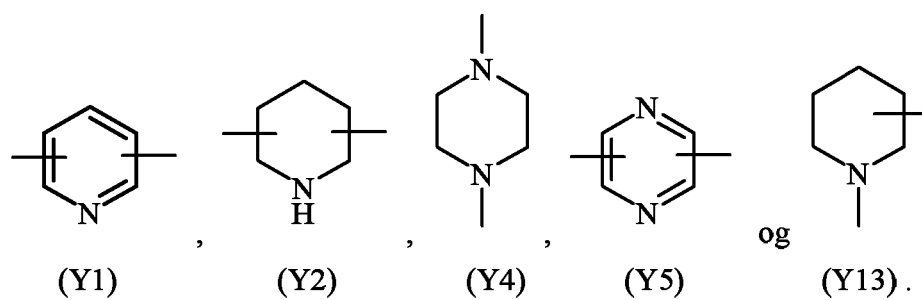
25



$\text{Y}^2$  er en 6-leddet mettet, umettet eller aromatisk heterocyklisk ring, inneholdende ett eller to atomer med nitrogen og valgt for eksempel fra

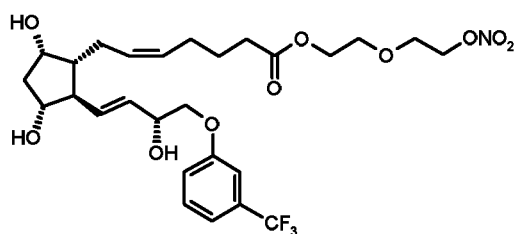
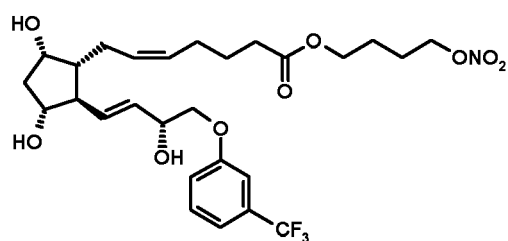
30



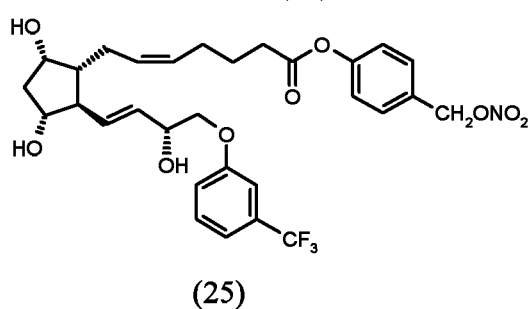
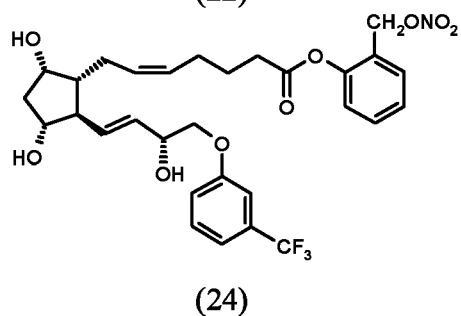
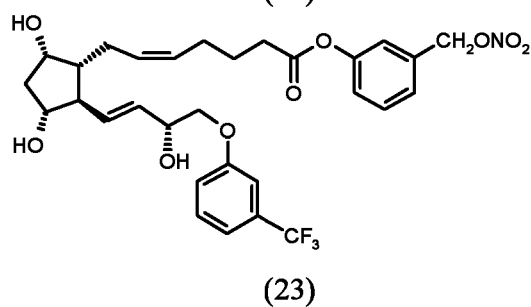
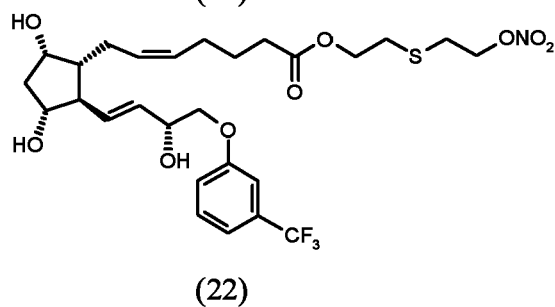


5 6.

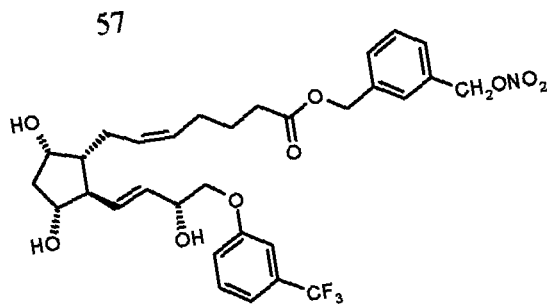
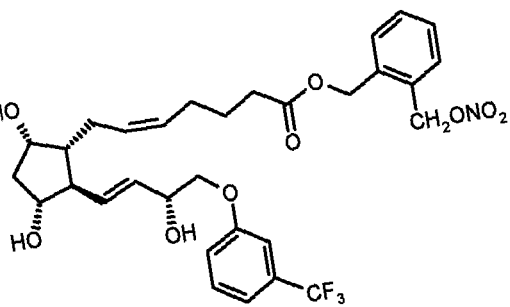
Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den er valgt fra gruppen som består av:



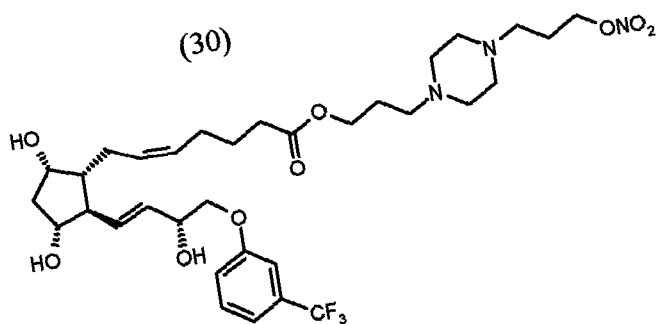
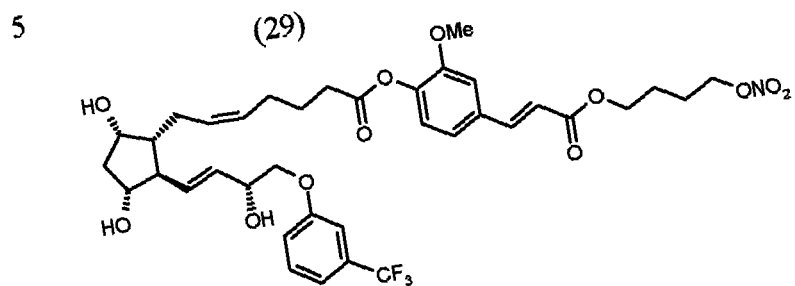
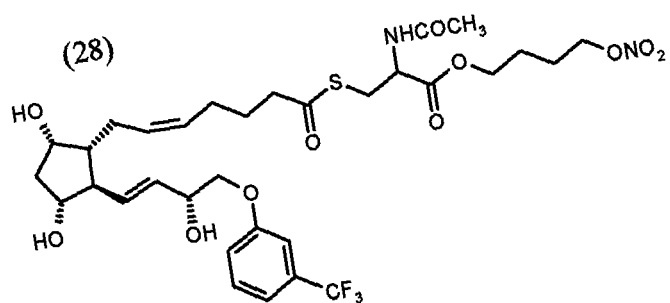
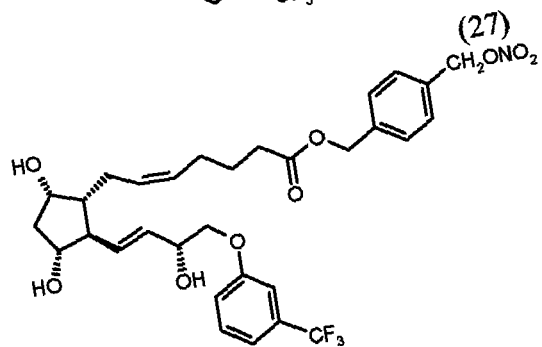
10



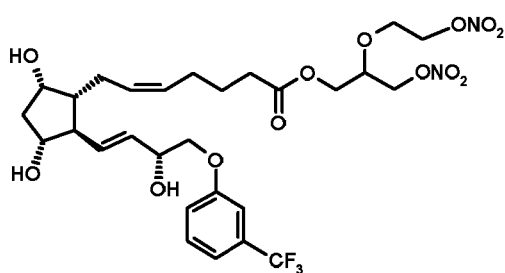
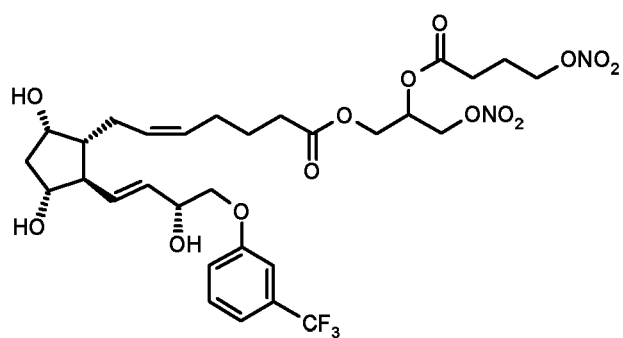
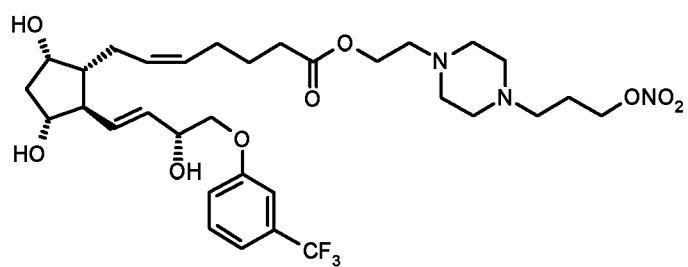
15



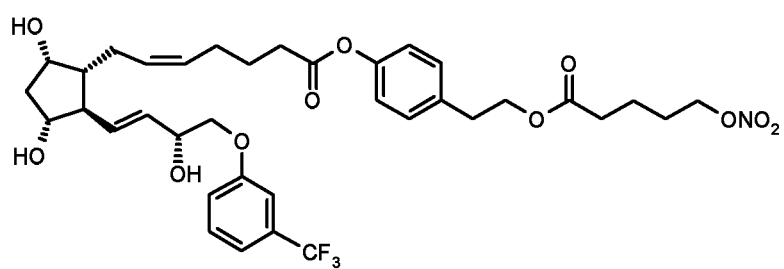
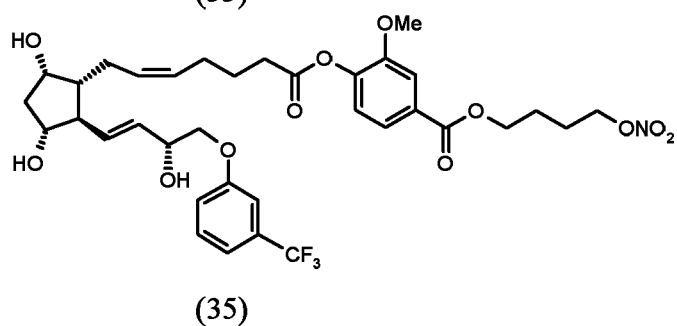
(26)



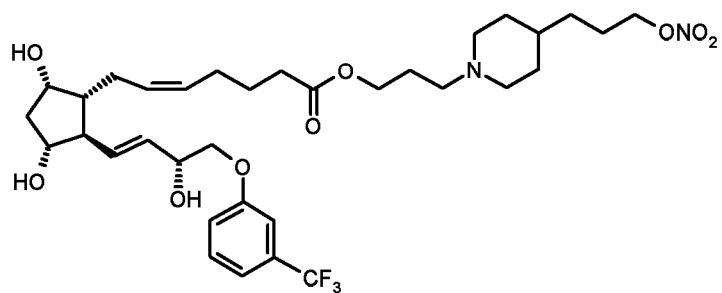
(31)

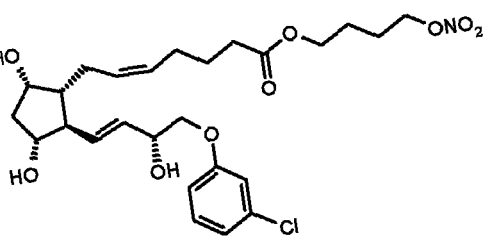


5

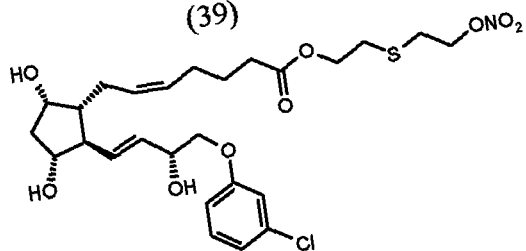


10

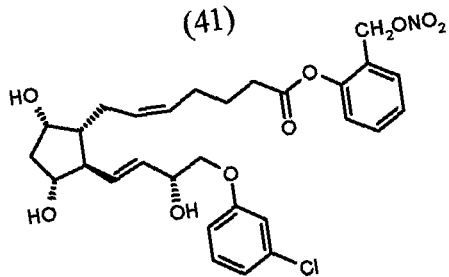




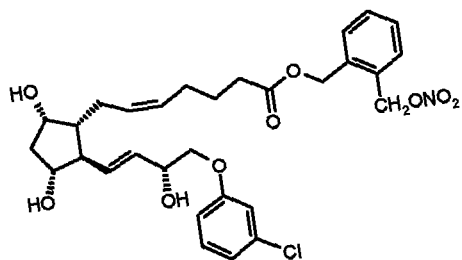
(39)



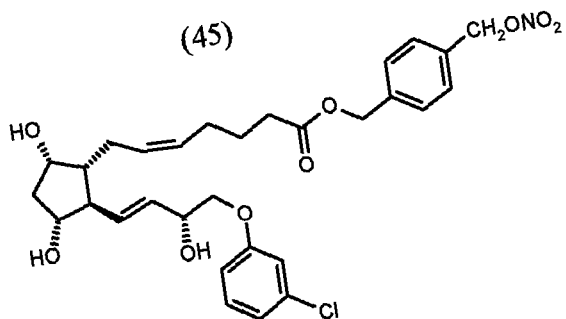
(41)



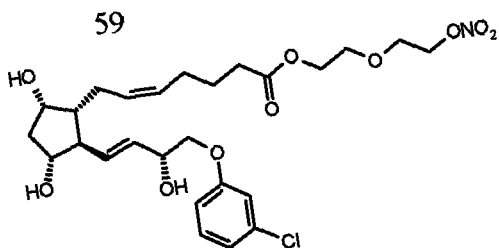
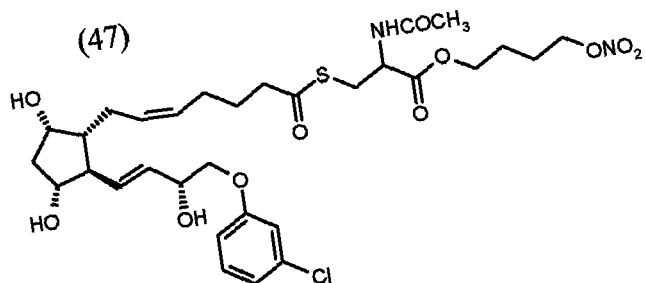
(43)



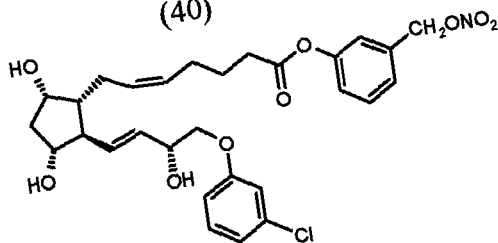
(45)



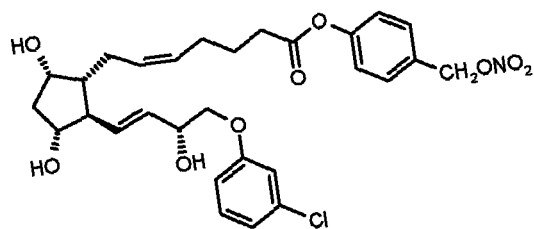
(47)



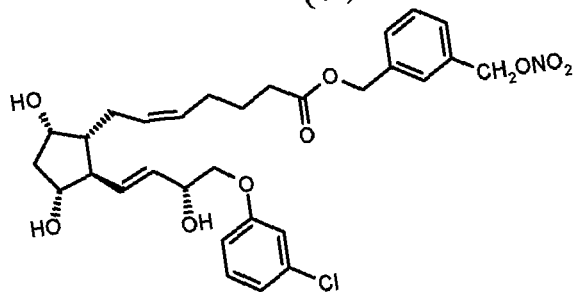
(40)



(42)



(44)

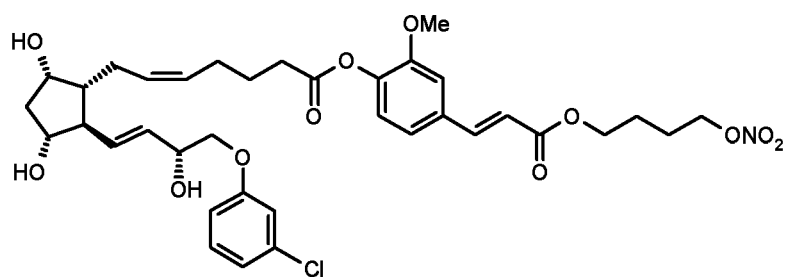


(46)

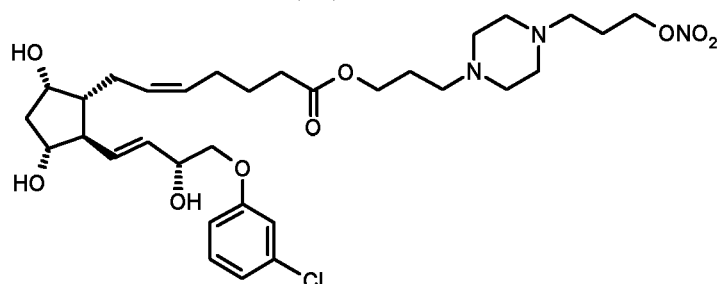
5

10

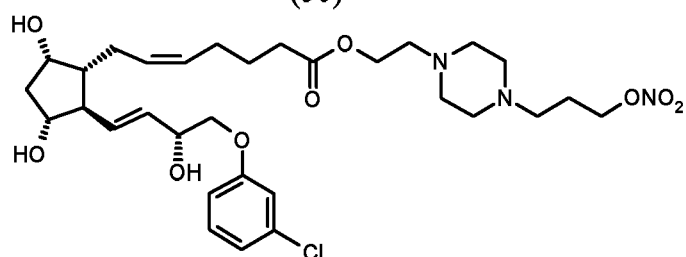
(48)



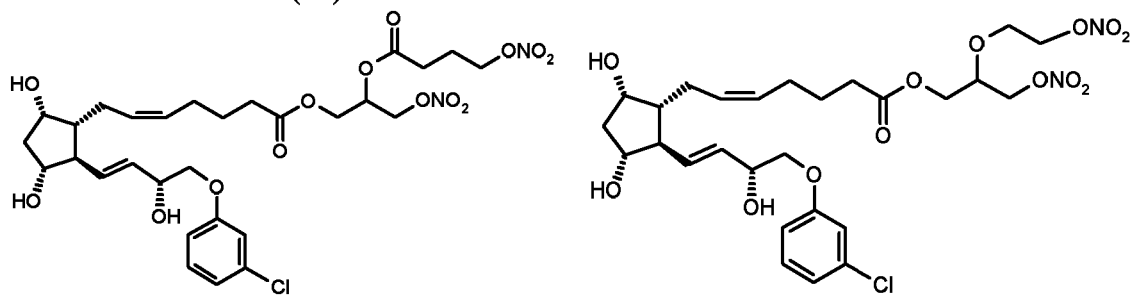
(49)



(50)



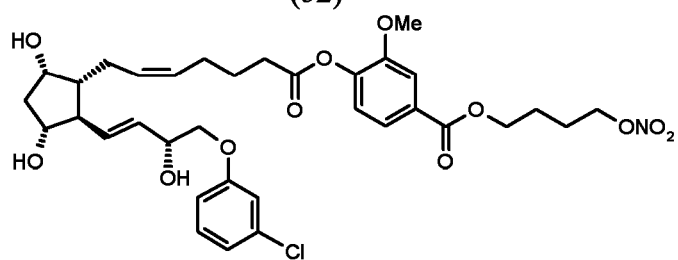
(51)



(52)

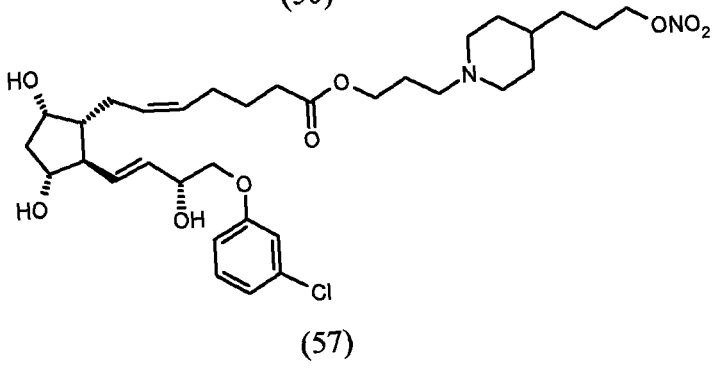
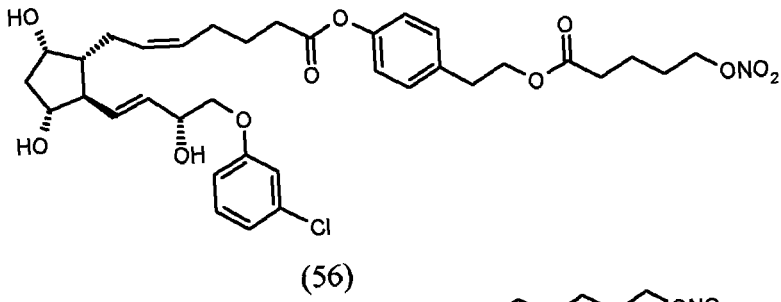
(53)

10

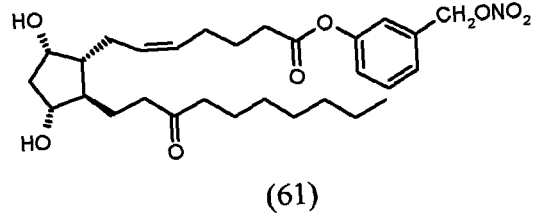
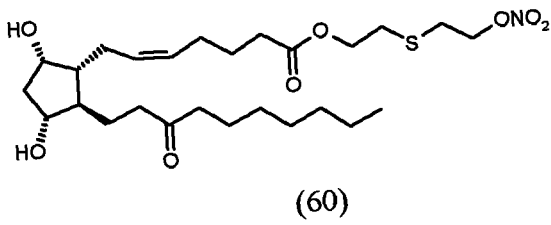
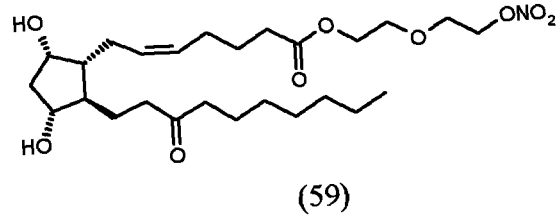
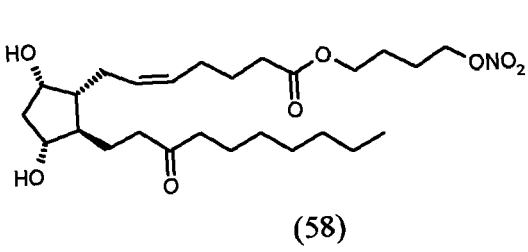


(54)

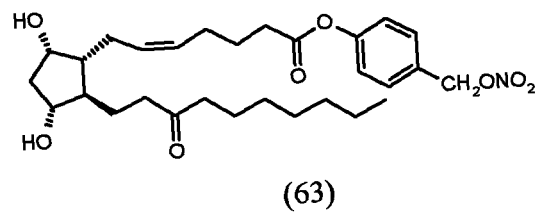
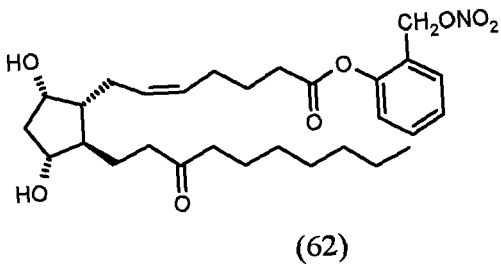
61



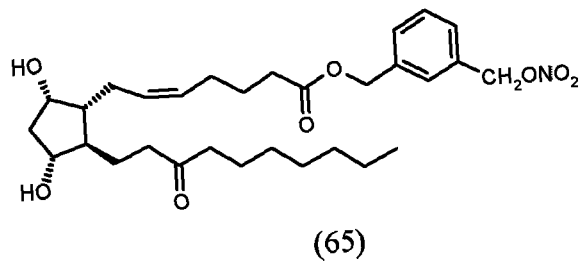
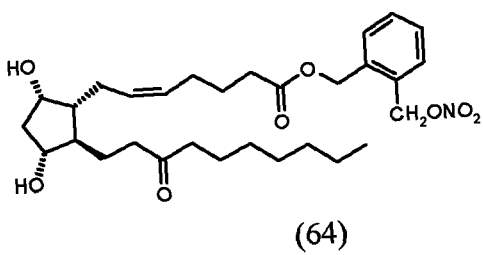
5

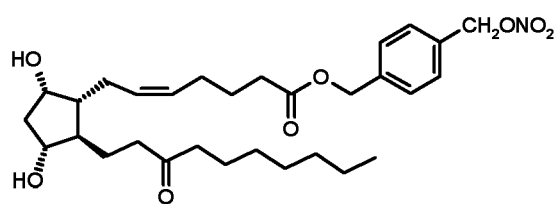


10

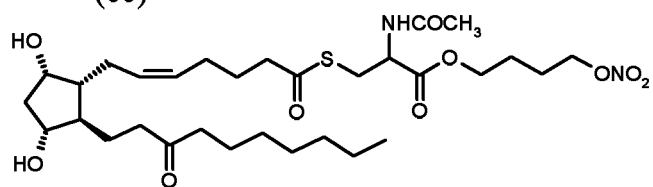


15

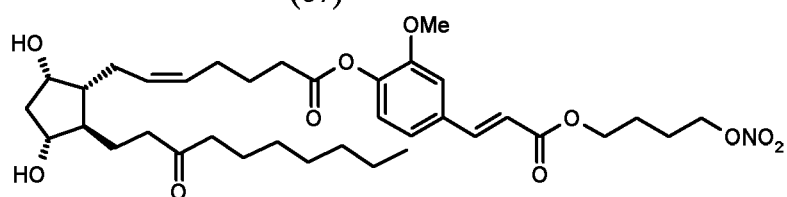




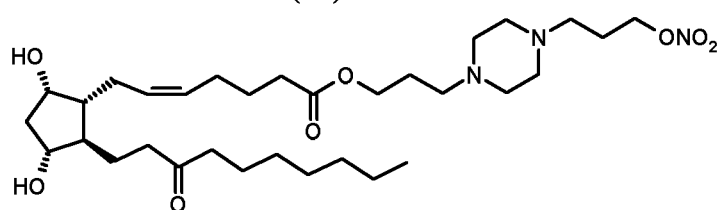
(66)



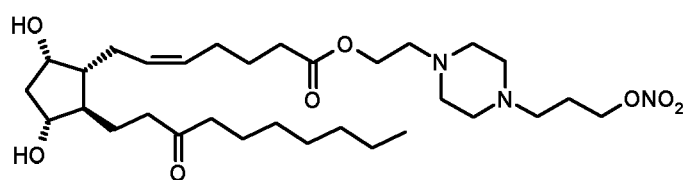
(67)



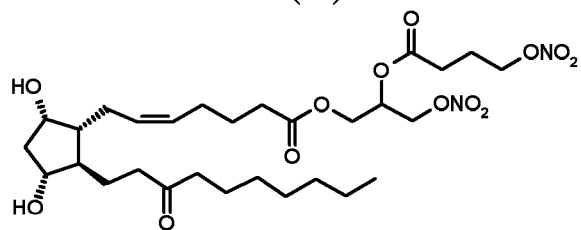
(68)



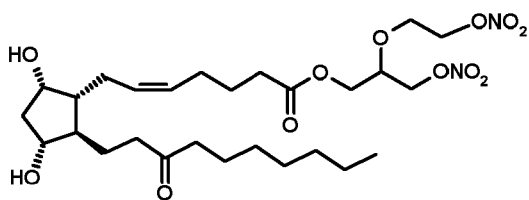
(69)



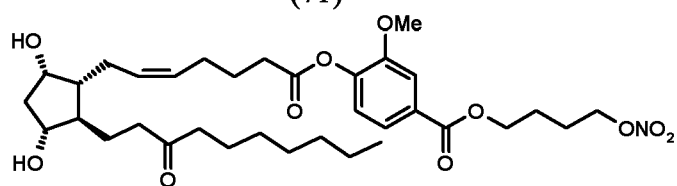
(70)



(71)



(72)



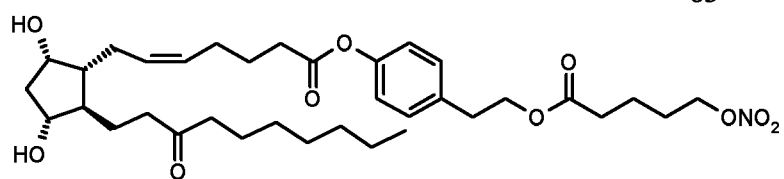
(73)

5

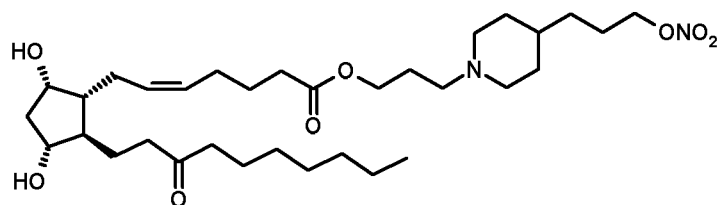
10

15

63

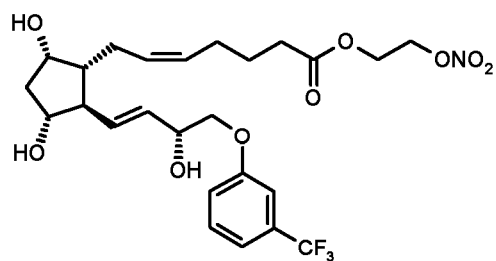


(75)

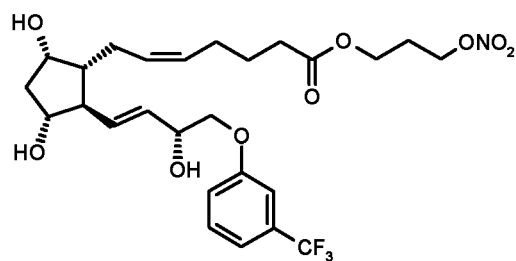


(76)

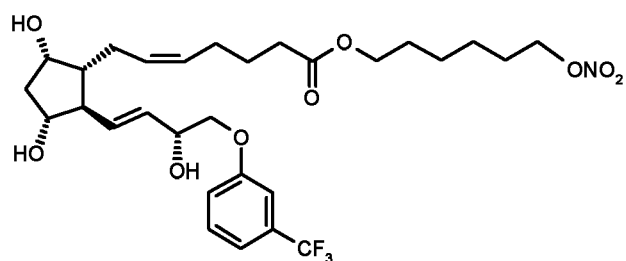
5



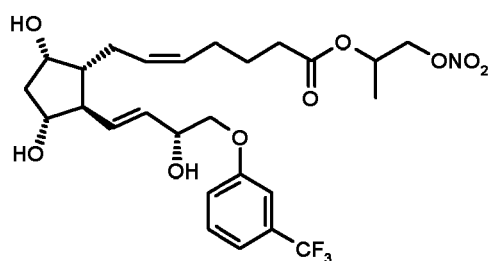
(87)



(88)

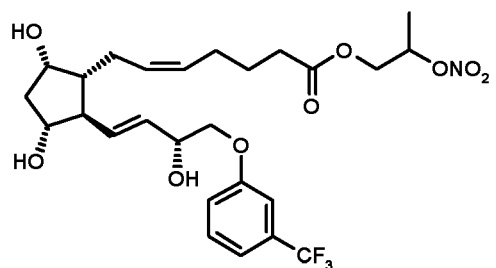


(89)

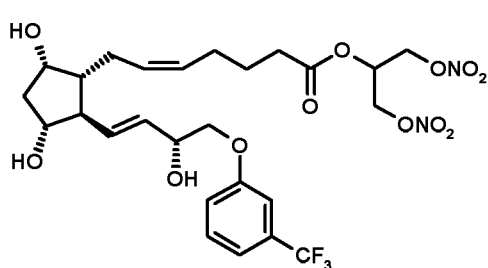


(90)

10

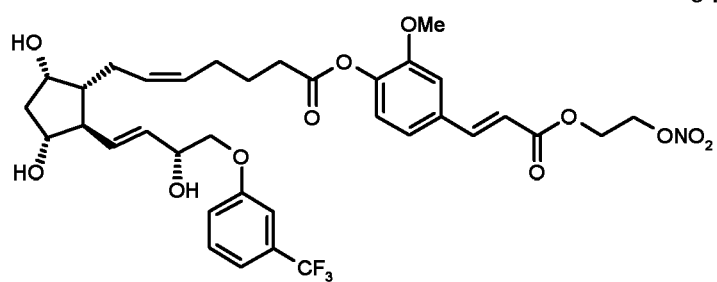


(91)

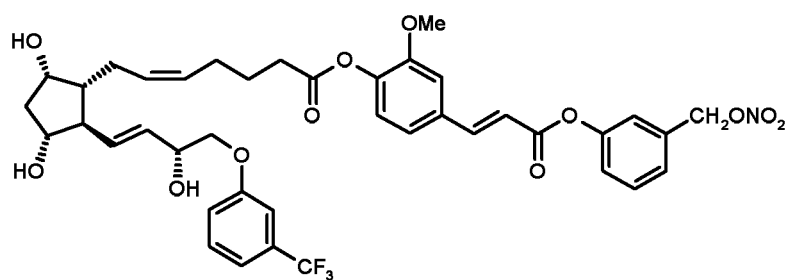


(92)



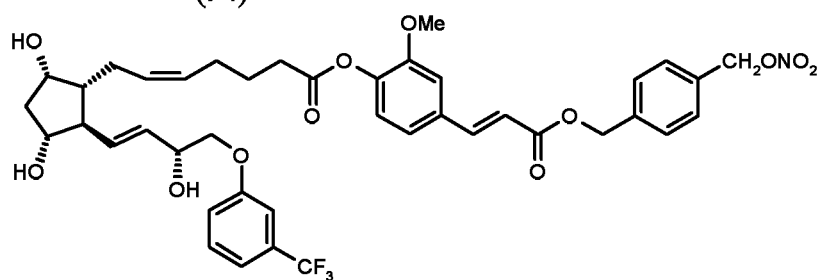


(93)

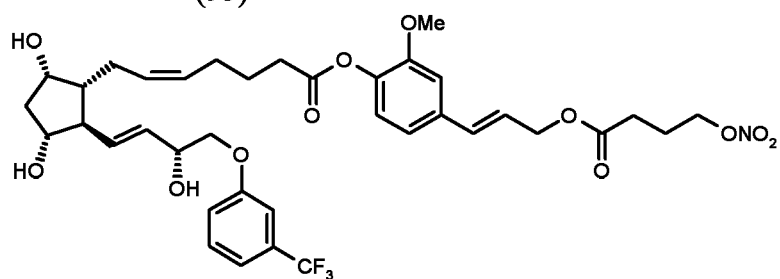


(94)

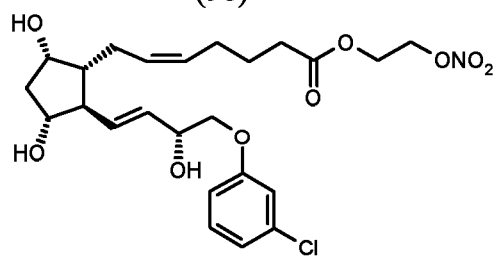
5



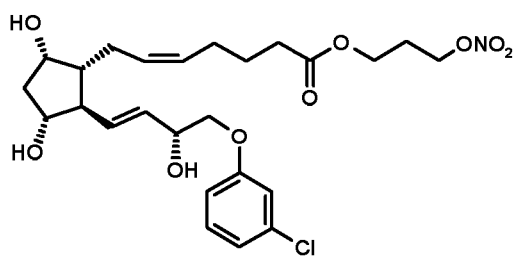
(95)



(96)

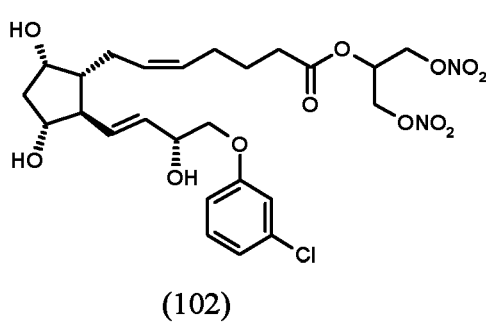
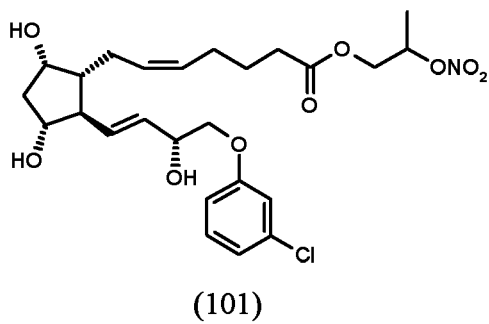
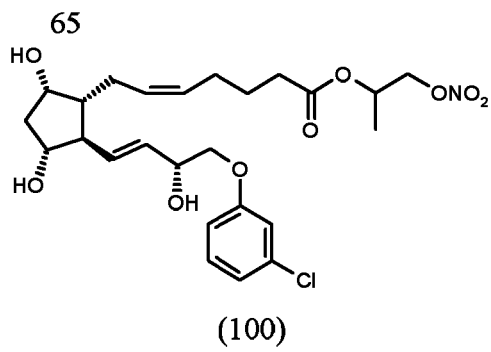
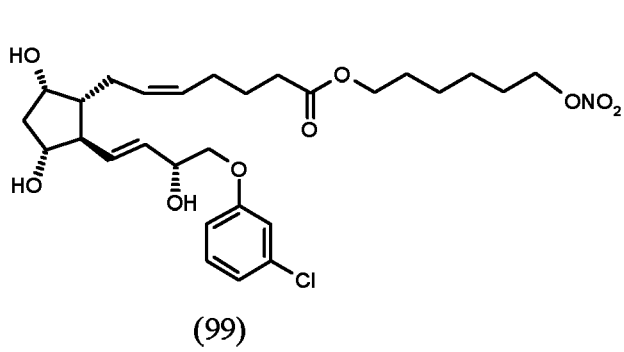


(97)

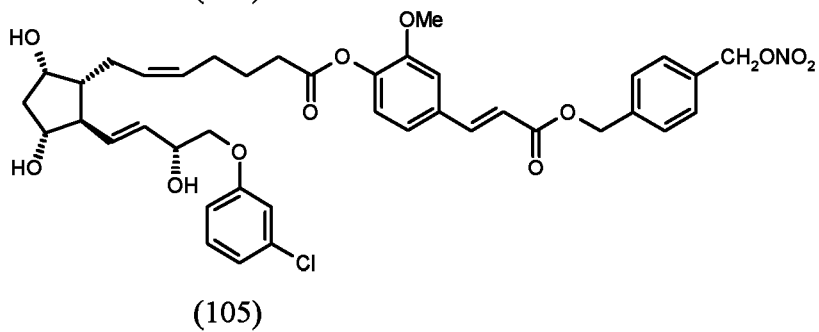
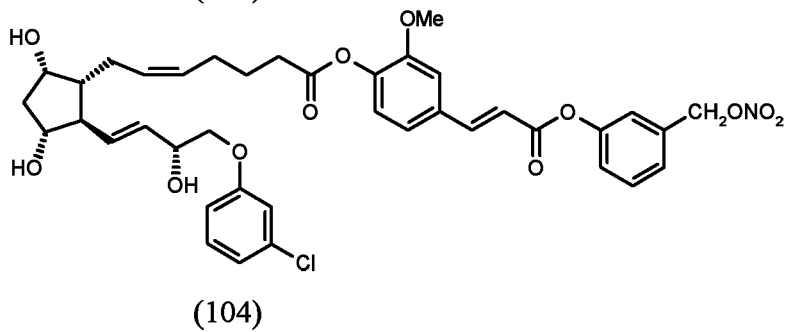
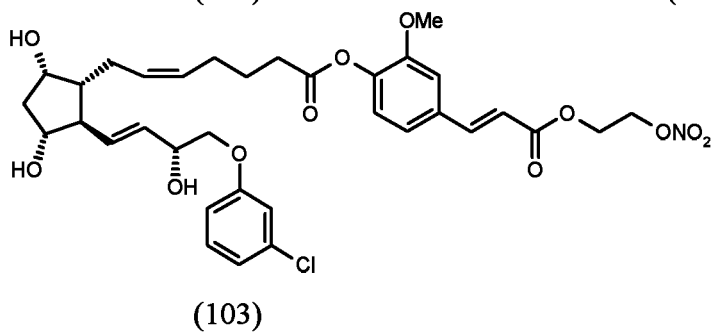


(98)

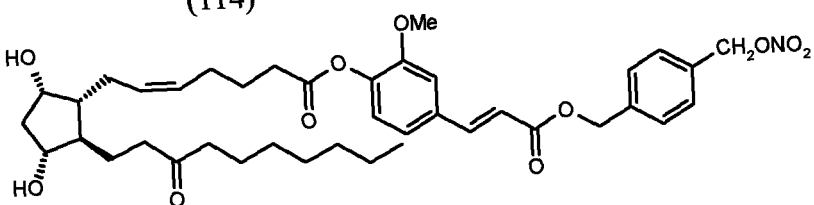
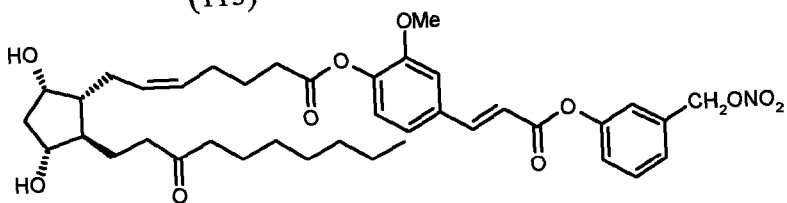
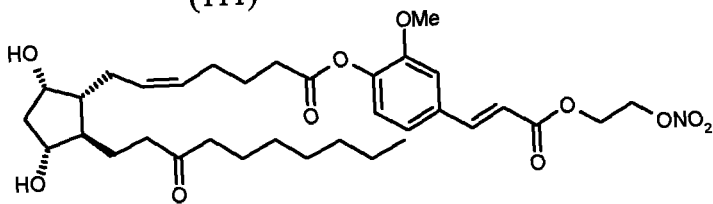
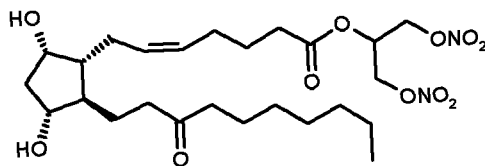
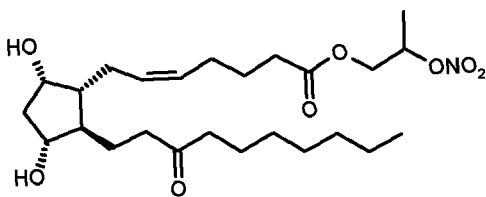
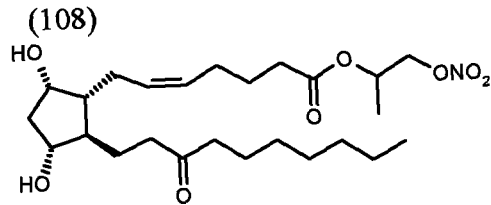
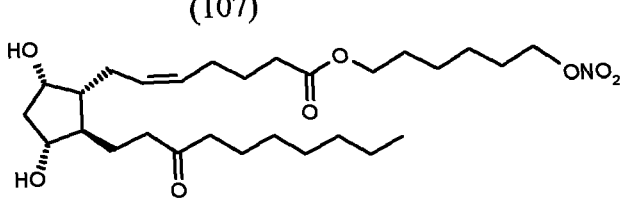
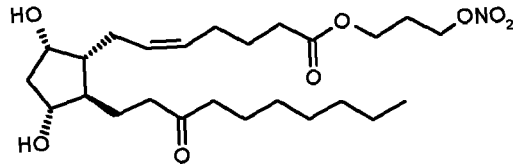
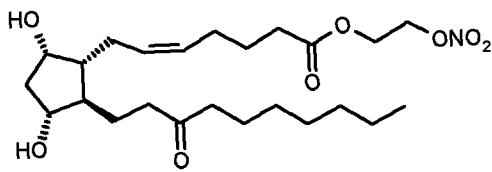
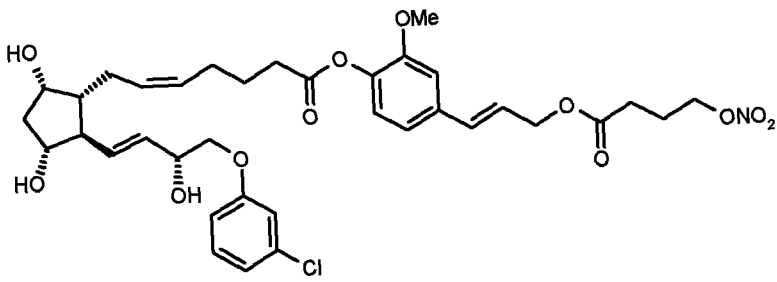
10



5



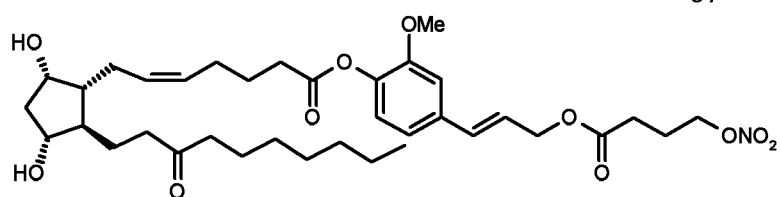
10



5

10

15

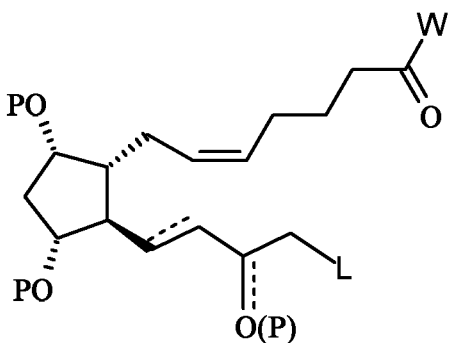


(116)

7.

5 Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med generell formel (I) som definert i krav 1, k a r - a k t e r i s e r t v e d at fremgangsmåten innbefatter:

i) omsette en forbindelse med formel (III)



(III)

10 hvori

L er er som definert i krav 1;

15

P er H eller en hydroksylbeskyttende gruppe og W er -OH, Cl, eller -OC(O)R<sub>1</sub> hvori R<sub>1</sub> er et lineært eller forgrenet C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> alkyl;

20

med en forbindelse med formel (IV) Z-Y-Q hvori Y er er som definert i krav 1, Z er HX eller Z<sub>1</sub>, X er som definert i krav 1 og Z<sub>1</sub> er valgt fra gruppen som består av:

klor, brom, jod, mesyl, tosyl;

Q er -ONO<sub>2</sub> eller Z<sub>1</sub> og

25

ii) når Q er Z<sub>1</sub>, omdanne forbindelsen oppnådd i trinn i) til nitroderivatet ved reaksjon med en nitratkilde og

iii) eventuelt avbeskytte forbindelsene oppnådd i trinn i) eller ii).

30

8.

Forbindelse med generell formel (I) ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 6, for bruk som et medikament.

9.

5 Anvendelse av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 6, for bruk ved behandling av glaukom og okkulær hypertensjon.

10.

10 Farmasøytisk sammensetning, k a r a k t e r i s e r t v e d at den innbefatter en farmasøytisk akseptabel bærer og en farmasøytisk effektiv mengde av en forbindelse med generell formel (I) og/eller et salt eller stereoisomer derav som definert i krav 1 til 6.

11.

15 Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 10, k a r a k t e r i s e r t v e d at den er i en egnet form for topisk administrasjon.

12.

20 Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 10 eller 11, k a r a k t e r i s e r t v e d at forbindelsen med generell formel (I) administreres som en løsning, suspensjon eller emulsjon i en oftalmisk akseptabel vehikkel.

13.

Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 10 eller 11, for behandling av glaukom og okkulær hypertensjon.

14.

25 Farmasøytisk sammensetning, k a r a k t e r i s e r t v e d at den innbefatter en blanding av en forbindelse med formel (I) som definert i krav 1 og (i) en beta-blokker eller (ii) en karbonanhydraseinhibitor eller (iii) en adrenergisk agonist eller et nitrooksyderivat derav.

15.

30 Farmasøytisk sammensetning, k a r a k t e r i s e r t v e d at den innbefatter en blanding av en forbindelse med formel (I) som definert i krav 1 og timolol eller et nitrooksyderivat derav.