



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 17 810 T2 2005.08.25**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 418 167 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 17 810.2**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **04 003 004.1**

(96) Europäischer Anmeldetag: **23.10.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **12.05.2004**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **26.01.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **25.08.2005**

(51) Int Cl.7: **C07C 59/42**

**C07C 59/46, A61K 31/202, A61P 27/02**

(30) Unionspriorität:

**164386 P 09.11.1999 US**

**164369 P 09.11.1999 US**

**164371 P 09.11.1999 US**

(73) Patentinhaber:

**Alcon Inc., Hünenberg, CH**

(74) Vertreter:

**Lederer & Keller, 80538 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**Falck, R., John, Dallas, US; Conrow, E., Raymond,  
Crowley, Texas 76036, US; Hellberg, R., Mark,  
Arlington, Texas 76017, US; Klimko, G., Peter, Fort  
Worth, US**

(54) Bezeichnung: **Hydroxyeicosatetraensäureanaloge und Verfahren zu deren Verwendung zur Behandlung des trockenen Auges**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung**

**[0001]** Die vorliegende Erfindung ist auf Zusammensetzungen, die Hydroxyeicosatetraensäureanaloga enthalten, und auf die Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von trockenem Auge gerichtet.

**Hintergrund der Erfindung**

**[0002]** Trockenes Auge, allgemein auch bekannt als Keratoconjunctivitis sicca, ist ein häufiges ophthalmologisches Leiden, das Millionen von Amerikanern jedes Jahr befällt (Schein et al., Prevalence of dry eye among the elderly. *American J. Ophthalmology*, 124:723–738 (1997)). Der Zustand ist besonders weit verbreitet unter Frauen nach der Menopause aufgrund hormoneller Veränderungen nach dem Ende der Fruchtbarkeit. Das trockene Auge kann den Einzelnen in verschiedenem Schweregrad befallen. In milden Fällen kann ein Patient Brennen, ein Gefühl der Trockenheit und eine persistierende Reizung empfinden, wie sie oft durch kleine Körper verursacht wird, die sich zwischen Augenlid und Augenoberfläche einnisten. In schweren Fällen kann die Sicht wesentlich beeinträchtigt sein. Andere Krankheiten, wie Sjögren's Krankheit und narbiger Pemphigus manifestieren Komplikationen mit trockenem Auge.

**[0003]** Obwohl es scheint, dass das trockene Auge durch eine Anzahl nicht verwandter pathogener Ursachen entsteht, hat jedes Auftreten der Komplikation den gleichen Effekt, d.h. das Zusammenbrechen des präokularen Tränenfilms, was zur Dehydratisierung der freigelegten äußeren Oberfläche und vielen der oben aufgeführten Symptome führt (Lemp, Report of the Nation Eye Institute/Industry Workshop on Clinical Trials in Dry Eyes, *The CLAO Journal*, Band 21, Nr. 4, Seiten 221–231 (1995)). Vier Ereignisse wurden gefunden, von denen angenommen wird, dass sie einzeln oder in Kombination zum Zustand des trockenen Auges führen: a) verringerte Tränenproduktion oder erhöhte Tränenverdampfung; b) verringerte Dichte von Becherzellen der Schleimhaut; c) erhöhte Abschälung der Hornhaut und d) Destabilisierung der Hornhaut-Tränen-Zwischenschicht (Gilbard, Dry eye: pharmacological approaches, effects and progress. *The CLAO Journal*, 22:141–145 (1996)). Ein weiteres größeres Problem ist die verminderte Mucinerzeugung durch Hornhautzellen und/oder Hornhautepithelzellen an Mucin, das die Augenoberfläche schützt und schmiert (Gipson und Inatomi, Mucin genes expressed by ocular surface epithelium, *Progress in Retinal and Eye Research*, 16:81–98 (1997)).

**[0004]** Praktiker haben verschiedene Ansätze zur Behandlung von trockenem Auge unternommen. Ein häufiger Ansatz besteht darin, den Augentränenfilm zu ergänzen und zu stabilisieren unter Verwendung so genannter künstlicher Tränen, die während des Tages eingetropfelt werden. Ein weiterer Ansatz besteht in der Verwendung von Augeneinlagen, die einen Tränenersatz liefern oder die endogene Tränenerzeugung stimulieren.

**[0005]** Beispiele für den Tränenersatzansatz schließen die Verwendung von gepufferten isotonischen Kochsalzlösungen und wässrigen Lösungen ein, die wasserlösliche Polymere enthalten, die die Lösungen viskoser machen und daher weniger leicht vom Auge abgestoßen werden. Die Tränenrekonstitution wird auch versucht, indem ein oder mehrere Komponenten des Tränenfilms bereitgestellt werden, wie Phospholipide und Öle. Beispiele für diese Behandlungsansätze werden in den U.S.-Patenten Nr. 4 131 651 (Shah et al.), 4 370 325 (Packman), 4 409 205 (Shively), 4 744 980 und 4 883 658 (Holly), 4 914 088 (Glonek), 5 075 104 (Gressel et al.) und 5 294 607 (Glonek et al.) offenbart.

**[0006]** U.S.-Patente, die die Verwendung von Augeneinlagen zur Behandlung von trockenem Auge offenbaren, schließen U.S.-Patent 3 991 759 (Urquhart) ein. Eine weitere halbfest-Therapie schließt die Verabreichung von Carrageenen (U.S.-Patent Nr. 5 403 841, Lang) ein, die bei Kontakt mit dem natürlich auftretenden Tränenfilm gelieren.

**[0007]** Ein weiterer Ansatz beinhaltet die Bereitstellung von schmierenden Substanzen anstelle von künstlichen Tränen. U.S.-Patent Nr. 4 818 537 (Guo) offenbart z.B. die Verwendung einer schmierenden auf Liposomen basierenden Zusammensetzung.

**[0008]** Außer den obigen Anstrengungen, die hauptsächlich auf die Linderung der mit dem trockenen Auge verbundenen Symptome gerichtet sind, wurden auch Methoden und Zusammensetzungen verfolgt, die auf die Behandlung des Zustandes des trockenen Auges gerichtet sind. Z.B. offenbart U.S.-Patent Nr. 5 041 434 (Lubkin) die Verwendung von Geschlechtssteroiden, wie konjugierten Östrogenen, um den Zustand des trockenen Auges bei Frauen in der Postmenopause zu behandeln; U.S.-Patent Nr. 5 290 572 (MacKeen) offenbart die Verwendung von fein verteilten Calciumionenzusammensetzungen, um den Präokulartränenfilm zu stimulieren und U.S.-Patent Nr. 4 966 773 (Gressel et al.) offenbart die Verwendung von mikrofeinen Teilchen von einem oder mehreren Retinoiden zur Normalisierung des Augengewebes.

**[0009]** Obwohl diese Ansätze einigen Erfolg zeigten, bleiben immer noch Probleme bei der Behandlung von trockenem Auge. Die Verwendung von Tränenersatz erfordert, obwohl zeitweise wirksam, im Allgemeinen eine wiederholte Anwendung im Verlauf der Wachzeit des Patienten. Es ist nicht ungewöhnlich, dass ein Patient die künstliche Tränenlösung 10 bis 20 Mal im Verlauf des Tages anwenden muss. Eine solche Unternehmung ist nicht nur lästig und zeitaufwändig, sondern auch möglicherweise sehr teuer. Es wurde berichtet, dass vorübergehende Symptome von trockenem Auge, die mit einem refraktiven chirurgischen Eingriff verbunden sind, in einigen Fällen 6 Wochen bis 6 Monate oder mehr nach dem chirurgischen Eingriff andauern.

**[0010]** Die Verwendung von Augeneinlagen ist auch problematisch. Außer den Kosten sind sie oft beschwerlich und unangenehm. Weiterhin können sie als Fremdkörper, die ins Auge eingeführt werden, eine Kontaminationsquelle sein, die zu Infektionen führt. In Situationen, in denen der Einsatz bzw. die Einlage nicht selbst einen Tränenfilm erzeugt und liefert, müssen künstliche Tränen immer noch regelmäßig und häufig zugeführt werden.

**[0011]** Im Hinblick auf das Vorhergehende gibt es einen eindeutigen Bedarf für eine wirksame Behandlung von trockenem Auge, die die Symptome lindern kann und auch die zugrunde liegenden physikalischen und physiologischen Mängel bei trockenem Auge behandeln kann und sowohl angenehm zu verabreichen als auch billig ist.

**[0012]** Mucine sind Proteine, die stark glycosyliert sind mit auf Glucosamin basierenden Anteilen. Mucine liefern für Epithelzellen schützende und gleitende bzw. schmierende Wirkungen, insbesondere für solche von Schleimhautmembranen. Es wurde gezeigt, dass Mucine von Vesikeln ausgeschieden werden und an die Oberfläche des Bindehautepithels von menschlichen Augen abgegeben werden (Greiner et al., *Mucus Secretory Vesicles in Conjunctival Epithelial Cells of Wearers of Contact Lenses*, *Archives of Ophthalmology*, Bd. 98, Seiten 1843–1846 (1980); und Dilly et al., *Surface Changes in the Anaesthetic Conjunctiva in Man, with Special Reference to the Production of Mucus from a Non-Goblet-Cell Source*, *British Journal of Ophthalmology*, Bd. 65, Seiten 833–842 (1981)). Eine Anzahl der vom Menschen stammenden Mucine, die sich in dem apicalen und subapicalen Hornhautepithel befinden, wurden gefunden und kloniert (Watanabe et al., *Human Corneal and Conjunctival Epithelia Produce a Mucin-Like Glycoprotein for the Apical Surface*, *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, Bd. 36, Nr. 2, Seiten 337–344 (1995)). Kürzlich entdeckte Watanabe ein neues Mucin, das über die apicalen und subapicalen Hornhautzellen ebenso wie über Bindehautepithel des menschlichen Auges ausgeschieden wird (Watanabe et al., *IOVS*, Bd. 36, Nr. 2, Seiten 337–344 (1995)). Diese Mucine liefern Schmierung und ziehen zusätzlich Feuchtigkeit und talgartiges Material zur Schmierung und zur Lichtbrechung der Hornhaut an und halten es.

**[0013]** Mucine werden auch in anderen Teilen des Körpers erzeugt und ausgeschieden, einschließlich der Lungenatemwege und genauer von Becherzellen, die zwischen Tracheal/Bronchialepithelzellen gestreut sind. Es wurde gezeigt, dass bestimmte Arachidonsäuremetaboliten die Mucinproduktion in diesen Zellen stimulieren. Yanni berichtete über die erhöhte Sekretion von Schleimhautglycoproteinen in Rattenlunge durch Hydroxyeicosatetraensäure-("HETE")-Derivate (Yanni et al., *Effect of Intravenously Administered Lipoxygenase Metabolites on Rat Tracheal Mucous Gel Layer Thickness*, *International Archives of Allergy And Applied Immunology*, Bd. 90, Seiten 307–309 (1989)). In ähnlicher Weise berichtete Marom über die Erzeugung von Schleimhautglycoproteinen in menschlicher Lunge durch HETE-Derivate (Marom et al., *Human Airway Monohydroxy-eicosatetraenoic Acid Generation and Mucus Release*, *Journal of Clinical Investigation*, Bd. 72, Seiten 122–127 (1983)). Nirgendwo im Stand der Technik wurde jedoch die Verwendung von HETE-Derivaten vorgeschlagen, um die Mucinproduktion in Augengewebe als Behandlung für trockenes Auge zu stimulieren.

**[0014]** Die übliche Behandlung für trockenes Auge schließt, wie oben diskutiert, die Verabreichung künstlicher Tränen in das Auge mehrere Male am Tag ein. Andere Mittel, von denen beansprucht wird, dass sie die Augenmucin- und/oder Tränenproduktion erhöhen, schließen gefäßaktives intestinales Polypeptid (Dartt et al., *Vasoactive intestinal peptide-stimulated glycoconjugate secretion from conjunctival goblet cells*, *Experimental Eye Research*, Bd. 63, Seiten 27–34 (1996)), Gefarnat (Nakamura et al., *Gefarnate stimulates secretion of mucin-like glycoproteins by corneal epithelium in vitro and protects corneal epithelium from dessication in vivo*, *Experimental Eye Research*, Bd. 65, Seiten 569–574 (1997)), und die Verwendung von Liposomen (U.S.-Patent Nr. 4 818 537), Androgenen (U.S.-Patent Nr. 5 620 921), Melanozyten stimulierenden Hormonen (U.S.-Patent Nr. 4 868 154), Phosphodiesteraseinhibitoren (U.S.-Patent Nr. 4 753 945), Retinoiden (U.S.-Patent Nr. 5 455 265) ein. Viele dieser Verbindungen oder Behandlungen leiden jedoch unter einem Mangel an Spezifität, Wirksamkeit und Potenz und keines dieser Mittel wurde bisher als therapeutisch nützlich Produkt zur Behandlung von trockenem Auge und verwandten Krankheiten der Augenoberfläche vermarktet. Von besonderer Relevanz für die vorliegende Erfindung ist die beanspruchte Verwendung von Hydroxyeicosatetraensäurederi-

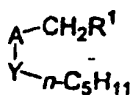
vaten, um trockenes Auge zu behandeln (U.S.-Patent Nr. 5 696 166). Es bleibt daher ein Bedarf für eine wirksame Therapie zur Behandlung von trockenem Auge und verwandten Leiden.

### Zusammenfassung der Erfindung

**[0015]** Die vorliegende Erfindung ist gerichtet auf Zusammensetzungen und die Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von trockenem Auge und anderen Leiden, die das Befeuchten oder Benetzen des Auges erfordern, einschließlich der Symptome von trockenem Auge, die mit refraktiver Chirurgie verbunden sind, wie LASIK-Chirurgie. Genauer betrifft die vorliegende Erfindung Analoga von (5Z,8Z,11Z,13E)-15-Hydroxyeicosa-5,8,11,14-tetraensäure (15-HETE) und deren Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Leiden des Typs trockenes Auge. Die Zusammensetzungen werden bevorzugt topisch in das Auge verabreicht.

### Detaillierte Beschreibung der Erfindung

**[0016]** Es wurde nun gefunden, dass bestimmte 15-HETE-Analoga nützlich sind zur Behandlung von trockenem Auge oder anderen Leiden, die das Benetzen oder Befeuchten des Auges erfordern. Es wird angenommen, dass diese Analoga die Mucinproduktion in menschlichem Hornhautepithel stimulieren. Diese Verbindungen haben die Formel I:



I

worin

$\text{R}^1$   $\text{CO}_2\text{R}$ ,  $\text{CONR}^2\text{R}^3$ ,  $\text{CH}_2\text{OR}^4$ ,  $\text{CH}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $\text{CH}_2\text{N}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Hal}$ ,  $\text{CH}_2\text{NO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{SR}^{20}$ ,  $\text{COSR}^{21}$  oder 2,3,4,5-Tetrazol-1-yl ist, wobei

R H oder ein pharmazeutisch annehmbares Kation ist oder  $\text{CO}_2\text{R}$  einen pharmazeutisch annehmbaren Esteranteil bildet;

$\text{NR}^2\text{R}^3$ ,  $\text{NR}^5\text{R}^6$  gleich oder verschieden sind und eine freie oder funktionell modifizierte Aminogruppe beinhalten;

$\text{OR}^4$  eine freie oder funktionell modifizierte Hydroxygruppe beinhaltet;

Hal F, Cl, Br oder I ist;

$\text{R}^{20}$  H, Alkyl, Acyl ist;

$\text{R}^{21}$  H oder ein pharmazeutisch annehmbares Kation ist oder  $\text{COSR}^{21}$  einen pharmazeutisch annehmbaren Thiosteranteil bildet;

A  $\text{L}_1\text{-A}_2\text{-L}_2$ ,  $\text{L}_3\text{-A}_2\text{-L}_4$  oder  $\text{L}_5\text{-A}_2\text{-L}_3$  ist,



$\text{L}_1$   $\text{CH}_2\text{-B-D}$  ist;

B und D gleich oder verschieden sind und  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}=\text{CH}$  oder  $\text{C}\equiv\text{C}$  bedeuten;

$\text{L}_2$   $\text{CH}_2\text{-K-CH}_2\text{CH}_2$  ist;

K  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}=\text{CH}$  oder  $\text{C}\equiv\text{C}$  ist;

$\text{L}_3$   $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ,  $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}$ ,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2$ ,  $\text{C}\equiv\text{CCH}_2$  oder  $\text{CH}=\text{C}=\text{CH}$  ist;

$\text{L}_4$  X- $\text{CH}_2\text{CH}_2$  ist;

X  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2$ ,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}=\text{CH}$  oder  $\text{CH}=\text{C}=\text{CHCH}_2$  ist;

$\text{L}_5$   $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-B-D}$  ist und

Y C(O) (d.h. eine Carbonylgruppe) ist oder Y



odcr

ist, wobei  $\text{R}^9\text{O}$  eine freie oder funktionell modifizierte Hydroxygruppe bildet.

**[0017]** Verbindung 1 (siehe Beispiel 1 unten) wurde als Arachidonsäuremetabolit in menschlichem Blut gefunden [Evans und Sprecher, Prostaglandins, 29:431 (1985)].

**[0018]** Die Verbindungen der Formel (I) können auch in Phospholipide als Glycerylester oder Sphingomyelinamide eingearbeitet werden. Phospholipidsphingomyelinamide der Verbindungen der Formel (I) weisen typischerweise eine Verbindung der Formel (I) auf, die über das Kohlenstoff-1-carboxylat mit der Aminogruppe des Sphingomyelingerüsts amidiert ist. Die Phospholipidester der Formel (I) enthalten verschiedene Phospholipide. Phospholipidester der Verbindungen der Formel (I) weisen typischerweise eine Verbindung der Formel (I) verestert über das Kohlenstoff-1-carboxylat mit dem Alkohol an Position sn-1 oder sn-2 des Glyceringerüsts des Phospholipids oder beiden auf. Wenn die sn-1- oder sn-2-Position der Glycerylesterklasse keinen Ester einer Verbindung der Formel (I) enthält, dann weisen die Kohlenstoffpositionen des Glyceringerüsts einen Methyl-, Ether- oder Esteranteil auf, der mit einem substituierten oder unsubstituierten C<sub>12</sub>-C<sub>30</sub>-Alkyl oder -alkenyl (die Alkenylgruppe enthält eine oder mehrere Doppelbindungen); Alkyl(cycloalkyl)alkyl; Alkyl(cycloalkyl); Alkyl(heteroaryl); Alkyl(heteroaryl)alkyl oder Alkyl-M-Q verbunden ist, wobei die Substitution Alkyl, Halogen, Hydroxy oder funktionell modifiziertes Hydroxy ist; M O oder S ist und Q H, Alkyl, Alkyl(cycloalkyl)alkyl, Alkyl(cycloalkyl), Alkyl(heteroaryl) oder Alkyl(heteroaryl)alkyl ist. Mindestens einer der Alkohole an Position sn-1 oder sn-2 des Glyceringerüsts muss jedoch einen Ester mit einer Verbindung der Formel (I) über das Kohlenstoff-1-carboxylat des letzteren bilden. Bevorzugte Phospholipid-Formel-(I)-Ester sind solche vom Typ Phosphatidylethanolamin, Phosphatidylcholin, Phosphatidylserin und Phosphatidylinosit. Die am meisten bevorzugten Phospholipid-Formel-(I)-Ester enthalten eine Verbindung der Formel (I) verestert über das Kohlenstoff-1-Carboxylat mit dem Alkohol an Position sn-2 von Phosphatidylcholin, Phosphatidylethanolamin oder Phosphatidylinosit. Die Phospholipid-Formel-(I)-Ester und Sphingomyelinamide können unter Verwendung verschiedener Phospholipidsynthesemethoden, die im Stand der Technik bekannt sind, synthetisiert werden, siehe z.B. Tsai et al., *Biochemistry*, Bd. 27, Seite 4619 (1988) und Dennis et al., *Biochemistry*, Bd. 32, Seite 10185 (1993).

**[0019]** Im Schutzbereich der Erfindung sind auch einzelne Enantiomere der Titelverbindungen der vorliegenden Erfindung enthalten, ebenso wie deren racemische und nicht racemische Mischungen. Die einzelnen Enantiomere können enantioselektiv aus dem geeigneten enantiomerreinen oder angereicherten Ausgangsmaterial synthetisiert werden, wie unten beschrieben. Alternativ können sie enantioselektiv aus racemischen/nicht racemischen oder achiralen Ausgangsmaterialien synthetisiert werden (*Asymmetric Synthesis*; J.D. Morrison und J.W. Scott, Herausgeber; Academic Press Publishers: New York, 1983–1985, Bd. 1 bis 5; *Principles of Asymmetric Synthesis*; R.E. Gawley und J. Aube, Herausgeber; Elsevier Publishers: Amsterdam 1996). Sie können auch aus racemischen und nicht racemischen Mischungen mit einer Anzahl bekannter Methoden isoliert werden, z.B. durch Reinigung einer Probe mit chiraler HPLC (*A Practical Guide to Chiral Separations by HPLC*; G. Subramanian, Herausgeber; VCH Publishers: New York 1994; *Chiral Separations by HPLC*; A.M. Krstulovic, Herausgeber; Ellis Horwood Ltd. Publishers, 1989) oder durch enantioselektive Hydrolyse einer Carbonsäureesterprobe durch ein Enzym (M. Ohno; M. Otsuka, *Organic Reactions*, Bd. 37, Seite 1 (1989)). Der Fachmann auf diesem Gebiet erkennt, dass racemische und nicht racemische Mischungen mit verschiedenen Mitteln erhalten werden können, unter anderem durch nicht-enantioselektive Synthese, teilweise Auftrennung oder sogar das Vermischen von Proben mit verschiedenen enantiomeren Verhältnissen, ohne darauf beschränkt zu sein. Im Schutzbereich enthalten sind auch die einzelnen Isomere, die im wesentlichen frei von den jeweiligen Enantiomeren sind.

**[0020]** Die Ausdrücke "pharmazeutisch annehmbares Salz" und "pharmazeutisch annehmbarer Ester", wie sie hier verwendet werden, bedeuten jedes Salz bzw. jeden Ester, das/der für die therapeutische Verabreichung ein einen Patienten mit jedem üblichen Mittel geeignet wäre, ohne erhebliche schädliche Folge für die Gesundheit und "ophthalmisch annehmbares Salz" und "ophthalmisch annehmbarer Ester" bedeutet jedes pharmazeutisch annehmbare Salz bzw. jeden Ester, das/der geeignet wäre für eine ophthalmische Anwendung, d.h. nicht toxisch und nicht reizend.

**[0021]** Der Ausdruck "freie Hydroxygruppe" bedeutet ein OH. Der Ausdruck "funktionell modifizierte Hydroxygruppe" bedeutet ein OH, das funktionalisiert wurde, um einen Ether, bei dem eine Alkyl-, Aryl-, Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Alkenyl-, Cycloalkenyl-, Heterocycloalkenyl-, Alkyl- oder Heteroarylgruppe den Wasserstoff ersetzt; einen Ester, bei dem eine Acylgruppe den Wasserstoff ersetzt; ein Carbamat, bei dem eine Aminocarbonylgruppe den Wasserstoff ersetzt, oder ein Carbonat, bei dem eine Aryloxy-, Heteroaryloxy-, Alkoxy-, Cycloalkoxy-, Heterocycloalkoxy-, Alkenyloxy-, Cycloalkenyloxy-, Heterocycloalkenyloxy- oder Alkylloxycarbonylgruppe den Wasserstoff ersetzt, zu bilden. Bevorzugte Anteile schließen OH, OCH<sub>2</sub>C(O)CH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>C(O)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OC(O)CH<sub>3</sub> und OC(O)C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> ein.

**[0022]** Der Ausdruck "freie Aminogruppe" bedeutet ein NH<sub>2</sub>. Der Ausdruck "funktionell modifizierte Aminogruppe" bedeutet ein NH<sub>2</sub>, das funktionalisiert wurde, um eine Aryloxy-, Heteroaryloxy-, Alkoxy-, Cycloalkoxy-, Heterocycloalkoxy-, Alkenyl-, Cycloalkenyl-, Heterocycloalkenyl-, Alkyl- oder Hydroxyaminogruppe, wobei

die geeignete Gruppe eines der Wasserstoffatome ersetzt; eine Aryl-, Heteroaryl-, Alkyl-, Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Alkenyl-, Cycloalkenyl-, Heterocycloalkenyl- oder Alkinyllaminogruppe, wobei die geeignete Gruppe ein oder beide Wasserstoffatome ersetzt; ein Amid, wobei eine Acylgruppe eines der Wasserstoffatome ersetzt; ein Carbamat, wobei eine Aryloxy-, Heteroaryloxy-, Alkoxy-, Cycloalkoxy-, Heterocycloalkoxy-, Alkenyl-, Cycloalkenyl-, Heterocycloalkenyl- oder Alkinyllaminogruppe eines der Wasserstoffatome ersetzt oder einen Harnstoff bei dem eine Aminocarbonylgruppe eines der Wasserstoffatome ersetzt, zu bilden. Kombinationen dieser Substitutionsmuster, z.B. ein  $\text{NH}_2$ , bei dem eines der Wasserstoffatome durch eine Alkylgruppe ersetzt ist und das andere Wasserstoffatom durch eine Alkoxy-carbonylgruppe ersetzt ist, fallen auch unter die Definition einer funktionell modifizierten Aminogruppe und sind im Schutzbereich der vorliegenden Erfindung enthalten. Bevorzugte Anteile schließen  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NHCH}_3$ ,  $\text{NHC}_2\text{H}_5$ ,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $\text{NHOH}$  und  $\text{NH}(\text{OCH}_3)$  ein.

**[0023]** Der Ausdruck "freie Thiolgruppe" bedeutet ein SH. Der Ausdruck "funktionell modifizierte Thiolgruppe" bedeutet ein SH, das funktionalisiert wurde, um einen Thioether, bei dem eine Alkyl-, Aryl-, Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Alkenyl-, Cycloalkenyl-, Heterocycloalkenyl-, Alkinyllaminogruppe den Wasserstoff ersetzt; oder einen Thioester, bei dem eine Acylgruppe den Wasserstoff ersetzt, zu bilden. Bevorzugte Anteile schließen SH,  $\text{SC}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $\text{SCH}_3$ ,  $\text{SC}_2\text{H}_5$ ,  $\text{SCH}_2\text{C}(\text{O})\text{C}_2\text{H}_5$  und  $\text{SCH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$  ein.

**[0024]** Der Ausdruck "Acyl" bedeutet eine Gruppe, die mit einem Kohlenstoffatom verbunden ist, das eine Doppelbindung zu einem Sauerstoffatom und eine Einfachbindung zu einem anderen Kohlenstoffatom aufweist.

**[0025]** Der Ausdruck "Alkyl" schließt geradkettige oder verzweigte aliphatische Kohlenwasserstoffgruppen ein, die gesättigt sind und 1 bis 15 Kohlenstoffatome haben. Die Alkylgruppen können durch ein oder mehrere Heteroatome, wie Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel unterbrochen sein, und können mit anderen Gruppen substituiert sein, wie Halogen, Hydroxyl, Aryl, Cycloalkyl, Aryloxy oder Alkoxy. Bevorzugte geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen schließen Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl und t-Butyl ein.

**[0026]** Der Ausdruck "Cycloalkyl" schließt geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte aliphatische Kohlenwasserstoffgruppen ein, die verbunden sind, um einen oder mehrere Ringe zu bilden, die kondensiert oder isoliert sein können. Die Ringe können mit anderen Gruppen substituiert sein, wie Halogen, Hydroxyl, Aryl, Aryloxy, Alkoxy oder Niedrigalkyl. Bevorzugte Cycloalkylgruppen schließen Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl ein.

**[0027]** Der Ausdruck "Heterocycloalkyl" bezieht sich auf Cycloalkylringe, die mindestens ein Heteroatom, wie O, S oder N im Ring enthalten und können kondensiert oder isoliert sein. Die Ringe können mit anderen Gruppen substituiert sein, wie Halogen, Hydroxyl, Aryl, Aryloxy, Alkoxy oder Niedrigalkyl. Bevorzugte Heterocycloalkylgruppen schließen Pyrrolidinyl, Tetrahydrofuranlyl, Piperazinyl und Tetrahydropyranlyl ein.

**[0028]** Der Ausdruck "Alkenyl" schließt geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffgruppen mit 1 bis 15 Kohlenstoffatomen mit mindestens einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung ein, wobei die Kette gegebenenfalls durch ein oder mehrere Heteroatome unterbrochen ist. Die Kohlenwasserstoffe können durch andere Gruppen, wie Halogen, ersetzt sein. Bevorzugte geradkettige oder verzweigte Alkenylgruppen schließen Alkyl, 1-Butenyl, 1-Methyl-2-propenyl und 4-Pentenyl ein.

**[0029]** Der Ausdruck "Cycloalkenyl" schließt geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte aliphatische Kohlenwasserstoffgruppen ein, die verbunden sind, um einen oder mehrere nicht aromatische Ringe zu bilden, die eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung enthalten, die kondensiert oder isoliert sein können. Die Ringe können mit anderen Gruppen substituiert sein, wie Halogen, Hydroxyl, Alkoxy oder Niedrigalkyl. Bevorzugte Cycloalkenylgruppen schließen Cyclopentenyl und Cyclohexenyl ein.

**[0030]** Der Ausdruck "Heterocycloalkenyl" bezieht sich auf Cycloalkenylringe, die ein oder mehrere Heteroatome, wie O, N oder S im Ring enthalten und kondensiert oder isoliert sein können. Die Ringe können mit anderen Gruppen substituiert sein, wie Halogen, Hydroxyl, Aryl, Aryloxy, Alkoxy oder Niedrigalkyl. Bevorzugte Heterocycloalkenylgruppen schließen Pyrrolidinyl, Dihydropyranlyl und Dihydrofuranlyl ein.

**[0031]** Der Ausdruck "Carbonylgruppe" bedeutet ein an ein Sauerstoffatom doppelt gebundenes Kohlenstoffatom, wobei das Kohlenstoffatom zwei freie Valenzen hat.

**[0032]** Der Ausdruck "Aminocarbonyl" bedeutet eine freie oder funktionell modifizierte Aminogruppe, die mit ihrem Stickstoffatom an das Kohlenstoffatom einer Carbonylgruppe gebunden ist, wobei die Carbonylgruppe

selbst an ein weiteres Atom über sein Kohlenstoffatom gebunden ist.

**[0033]** Der Ausdruck "Niedrigalkyl" bedeutet Alkylgruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen ( $C_1-C_6$ ).

**[0034]** Der Ausdruck "Halogen" bedeutet Fluor, Chlor, Brom oder Iod.

**[0035]** Der Ausdruck "Aryl" bedeutet auf Kohlenstoff basierende Ringe, die aromatisch sind. Die Ringe können isoliert sein, wie Phenyl, oder kondensiert, wie Naphthyl. Die Ringwasserstoffatome können durch andere Gruppen ersetzt sein, wie Niedrigalkyl, Halogen, freies oder funktionalisiertes Hydroxy, Trihalogenmethyl, etc. Bevorzugte Arylgruppen schließen Phenyl, 3-(Trifluormethyl)phenyl, 3-Chlorphenyl und 4-Fluorphenyl ein.

**[0036]** Der Ausdruck "Heteroaryl" bezieht sich auf aromatische Kohlenwasserstoffringe, die mindestens ein Heteroatom, wie O, S oder N, im Ring enthalten. Heteroarylringe können isoliert sein, mit 5 oder 6 Ringatomen, oder kondensiert, mit 8 bis 10 Atomen. Die Heteroarylring-Wasserstoffatome oder Heteroatome mit offener Valenz können mit weiteren Gruppen substituiert sein, wie Niedrigalkyl oder Halogen. Beispiele für Heteroarylgruppen schließen Imidazol, Pyridin, Indol, Chinolin, Furan, Thiophen, Pyrrol, Tetrahydrochinolin, Dihydrobenzofuran und Dihydrobenzindol ein.

**[0037]** Die Ausdrücke "Aryloxy", "Heteroaryloxy", "Alkoxy", "Cycloalkoxy", "Heterocycloalkoxy", "Alkenyloxy", "Cycloalkenyloxy", "Heterocycloalkenyloxy" und "Alkinyloxy" bedeuten eine Aryl-, Heteroaryl-, Alkyl-, Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Alkenyl-, Cycloalkenyl-, Heterocycloalkenyl- oder Alkinylgruppe, die über eine Sauerstoffbindung gebunden ist.

**[0038]** Die Ausdrücke "Alkoxy-carbonyl", "Aryloxy-carbonyl", "Heteroaryloxy-carbonyl", "Cycloalkoxy-carbonyl", "Heterocycloalkoxy-carbonyl", "Alkenyloxy-carbonyl", "Cycloalkenyloxy-carbonyl", "Heterocycloalkenyloxy-carbonyl" und "Alkinyloxy-carbonyl" bedeuten eine Alkoxy-, Aryloxy-, Heteroaryloxy-, Cycloalkoxy-, Heterocycloalkoxy-, Alkenyloxy-, Cycloalkenyloxy-, Heterocycloalkenyloxy- oder Alkinyloxygruppe, die von ihrem Sauerstoffatom an das Kohlenstoffatom einer Carbonylgruppe gebunden ist, wobei die Carbonylgruppe selbst an ein weiteres Atom über ein Kohlenstoffatom gebunden ist.

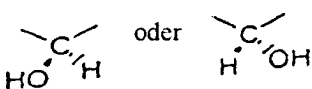
**[0039]** Bevorzugte Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind solche der Formel (I), worin  $R^1 CO_2R$  ist, wobei R H ist oder ein ophthalmisch annehmbares Salz oder  $CO_2R$  einen ophthalmisch annehmbaren Esteranteil bildet;

A  $L_1-A_2-L_2$  ist;

B  $C\equiv C$  oder cis- $CH=CH$  ist und D  $C\equiv C$  oder trans- $CH=CH$  ist;

K cis- $CH=CH$  ist und

Y



ist.

**[0040]** Weitere bevorzugte Verbindungen der vorliegenden Erfindung schließen solche der Formel (I) ein, worin

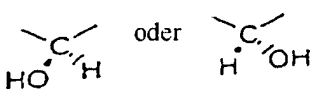
$R^1 CO_2R$  ist, wobei R H ist oder ein ophthalmisch annehmbares Salz oder  $CO_2R$  einen ophthalmisch annehmbaren Esteranteil bildet;

A  $L_3-A_2-L_4$  ist;

$L_3$  trans- $CH_2CH=CH$ , trans- $CH=CHCH_2$  oder  $CH_2C\equiv C$  ist;

X trans- $CH_2CH_2CH=CH$ ,  $CH_2CH_2C\equiv C$ , trans- $CH_2CH=CHCH_2$  oder trans- $CH=CHCH_2CH_2$  ist und

Y



ist.

**[0041]** Noch weitere bevorzugte Verbindungen der vorliegenden Erfindung schließen solche der Formel (I) ein, worin

$R^1$   $\text{CO}_2R$  ist, wobei R H ist oder ein ophthalmisch annehmbares Salz oder  $\text{CO}_2R$  einen ophthalmisch annehmbaren Esteranteil bildet;

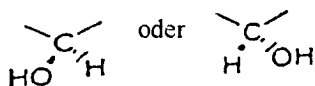
A  $\text{L}_5\text{-A}_2\text{-L}_3$  ist

L; trans- $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ , trans- $\text{CH}=\text{CHCH}_2$ , oder  $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}$  ist;

B cis- $\text{CH}=\text{CH}$  oder  $\text{C}\equiv\text{C}$  ist;

D trans- $\text{CH}=\text{CH}$  oder  $\text{C}\equiv\text{C}$  ist und

Y



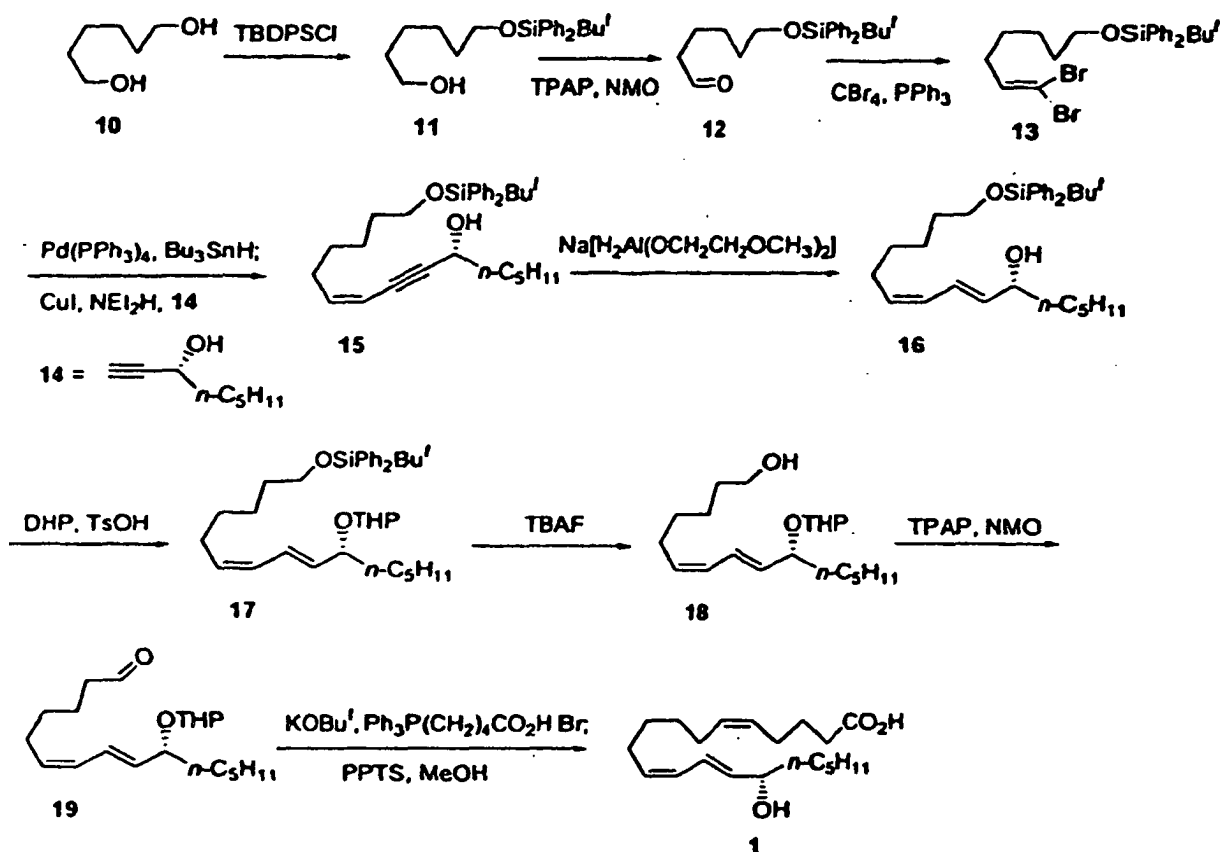
ist.

**[0042]** Zu den von den vorhergehenden Verbindungen besonders bevorzugten gehören solche, deren Formulierungen im Detail in den folgenden Beispielen 2, 3, 5, 6, 8 – 10 und 12 – 19 angegeben ist.

**[0043]** Die anderen Beispiele sind Referenzbeispiele, die die Herstellung von HETE-Derivaten erläutern.

### Referenzbeispiel 1

#### Synthese von 1



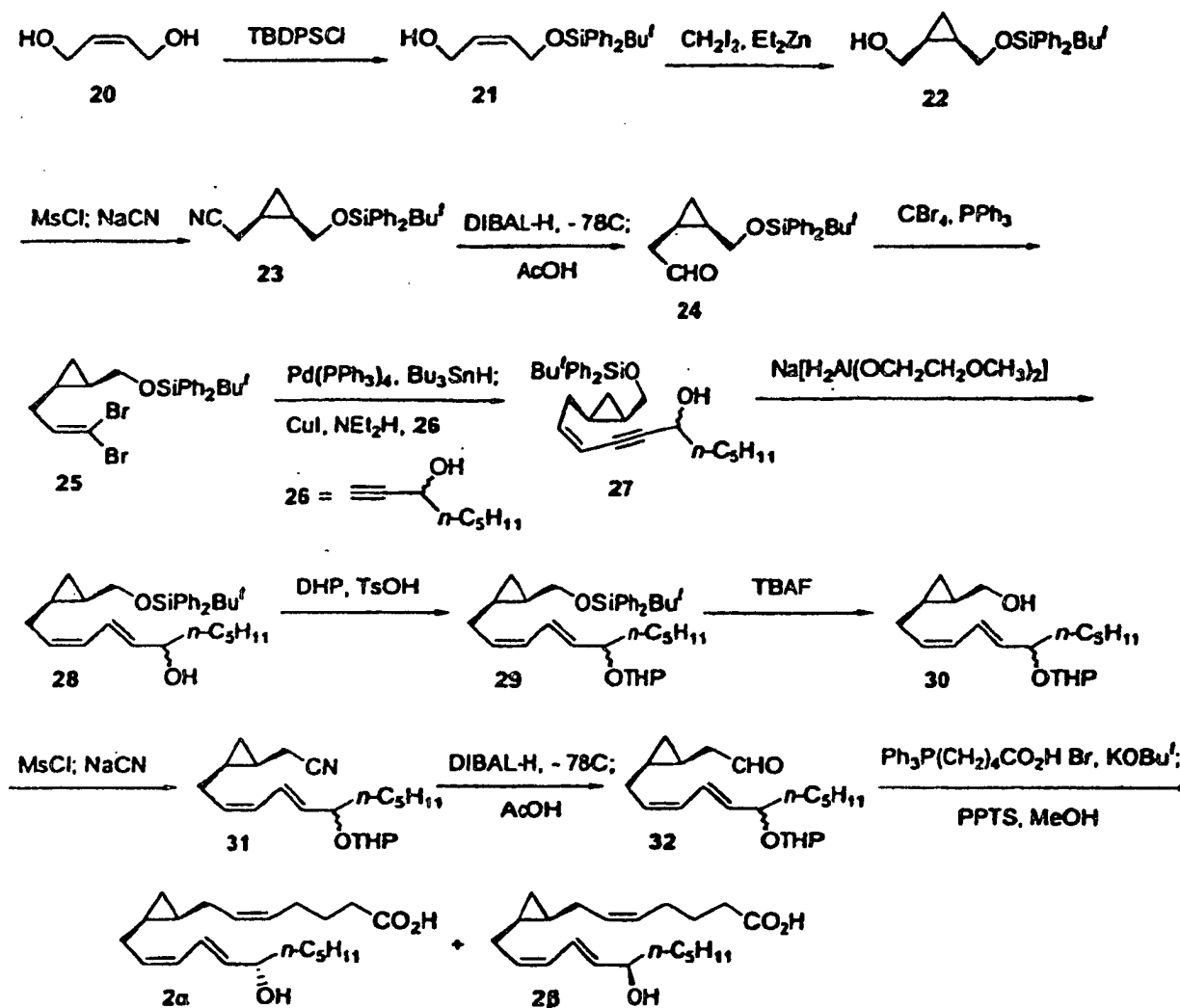
#### Verbindung 1

**[0044]** Die Behandlung von 1,6-Hexandiol (10) mit 0,9 Äquivalenten t-Butylchlorodiphenylsilan (TBDPSCl) in Gegenwart von Imidazol und 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP) in N,N-Dimethylformamid (DMF) liefert Mono-silylether 11, der mit einer stöchiometrischen Menge an N-Methylmorpholin-N-oxid (NMO) in Gegenwart einer katalytischen Menge von Tetra-n-propylammoniumperruthenat (TPAP) oxidiert wird, was Aldehyd 12 liefert. Die Dibromolefinierung von 12 unter Verwendung von  $\text{CBr}_4$  und  $\text{PPh}_3$  ergibt 13. Die Umwandlung von 13 zu dem Eninol 15 wird in zwei Stufen erreicht: Zuerst Behandlung von 13 mit einem Äquivalent  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  in Toluol in Gegenwart einer katalytischen Menge von  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , was das entsprechende cis-Vinylbromid liefert, gefolgt von der Zugabe von  $\text{CuI}$ ,  $\text{HNEt}_2$  und chiraalem enantioerem Propargylalkohol 14 [bezüglich der Herstellung von 14 siehe: Midland et al., Tetrahedron, 40:1371 (1984)]. Die Reduktion von 15

Na[H<sub>2</sub>Al(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] liefert Dien 16, das mit 3,4-Dihydro-H-pyran (DHP) und einer katalytischen Menge p-Toluolsulfonsäuremonohydrat (TsOH) versetzt wird, was Ether 17 ergibt. Die Desilylierung von 17 mit Tetra-n-butylammoniumfluorid (TBAF) liefert Alkohol 18, der mit TPAP/NMO oxidiert wird, was Aldehyd 19 liefert. Die Kondensation von 19 mit Ph<sub>3</sub>P(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>HBr in Gegenwart von KOBu<sup>t</sup> gefolgt von der Behandlung der entstehenden Ensäure mit Pyridinium-p-toluolsulfonat (PPTS) in warmem Methanol, liefert 1.

## Beispiel 2

## Herstellung von 2α und 2β

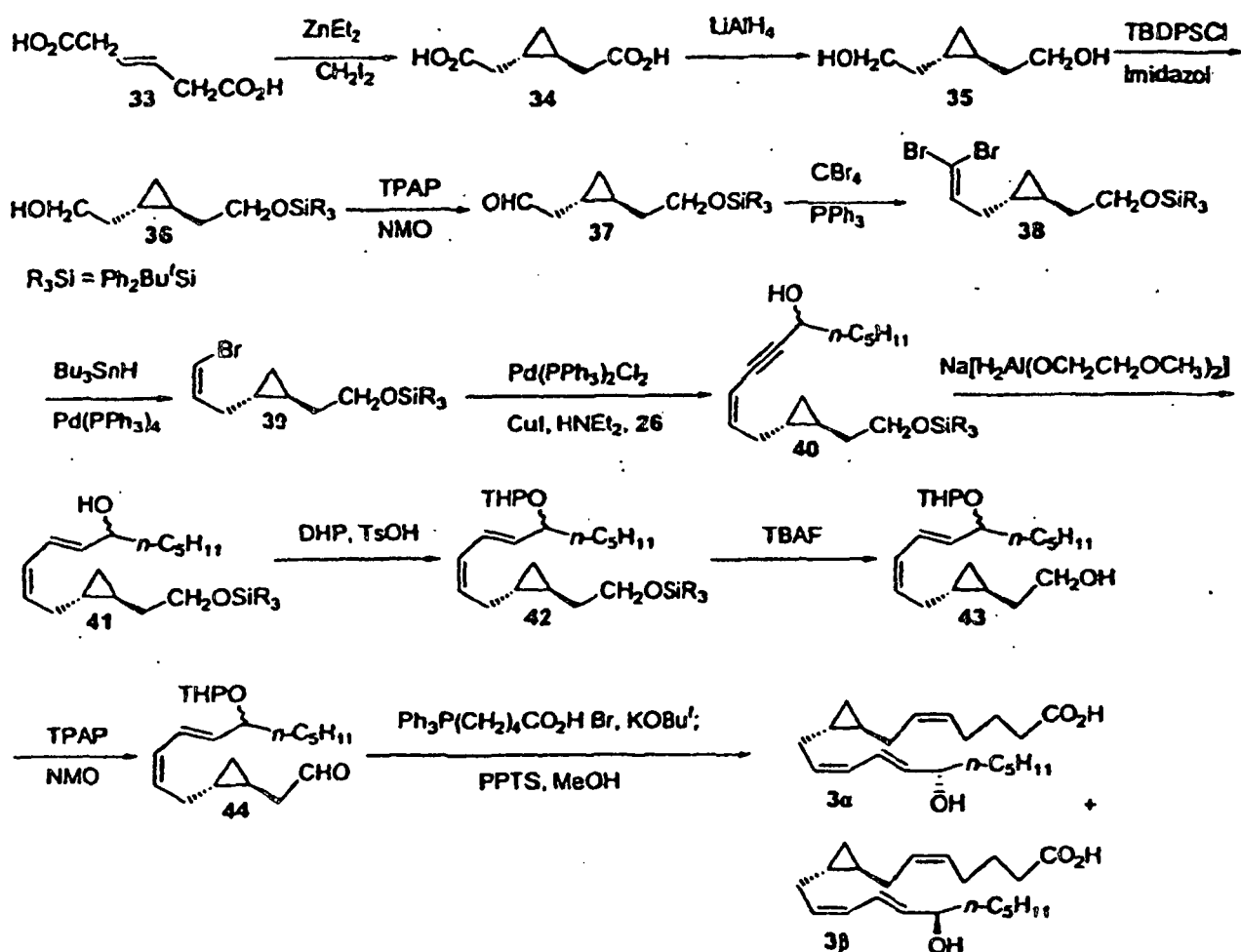


## Verbindungen 2α und 2β

**[0045]** Monosilylierung von (Z)-2-Buten-1,4-diol (20) mit TBDPSC1 liefert Silylether 21, der mit Diiodmethan und Diethylzink umgesetzt wird, was Cyclopropan 22 liefert. Die aufeinander folgende Reaktion mit Methylchlorid und NaCl liefert Nitril 23. 23 wird mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL-H) bei niedriger Temperatur reduziert und das Imin-Zwischenprodukt wird mit wässriger Essigsäure hydrolysiert, was Aldehyd 24 liefert. Die Kondensation von 24 mit CBr<sub>4</sub> und PPh<sub>3</sub> ergibt Dibromolefin 25. Die Monoreduktion von 25 unter Verwendung von stöchiometrischem Bu<sub>3</sub>SnH und katalytischem Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> liefert als Zwischenprodukt Z-Vinylbromid, der im gleichen Gefäß umgesetzt wird mit 1-Octin-3-ol (im Handel erhältlich von Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI) in Gegenwart von CuI und Diethylamin, was Enin 27 liefert. Die Reduktion von 27 mit Natriumbis-(2-methoxyethoxy)aluminiumhydrid liefert Z,E-Dienylalkohol 28, der in den THP-Ether 29 umgewandelt wird unter Verwendung von DHP und TsOH. Die Desilylierung von 29 mit TBAF liefert Alkohol 30, der zu dem Cyanid 31 verlängert wird durch aufeinander folgende Behandlung mit Methylchlorid und NaCN. Die Umwandlung in den Aldehyd 32 wird durch Reduktion mit DIBAL-H bei -78°C bewirkt, gefolgt von der Hydrolyse des entstehenden Metalloenamins mit wässriger Essigsäure bei 0°C. Die Wittig-Kondensation mit Ph<sub>3</sub>P(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>HBr in Gegenwart von KOBu<sup>t</sup> gefolgt von der Abspaltung der Schutzgruppen der entstehenden Ensäure mit PPTS in MeOH liefert 2α und 2β nach Auftrennung der beiden C<sub>15</sub>-Diastereomere unter Verwendung von Silicagelchromato-

graphie.

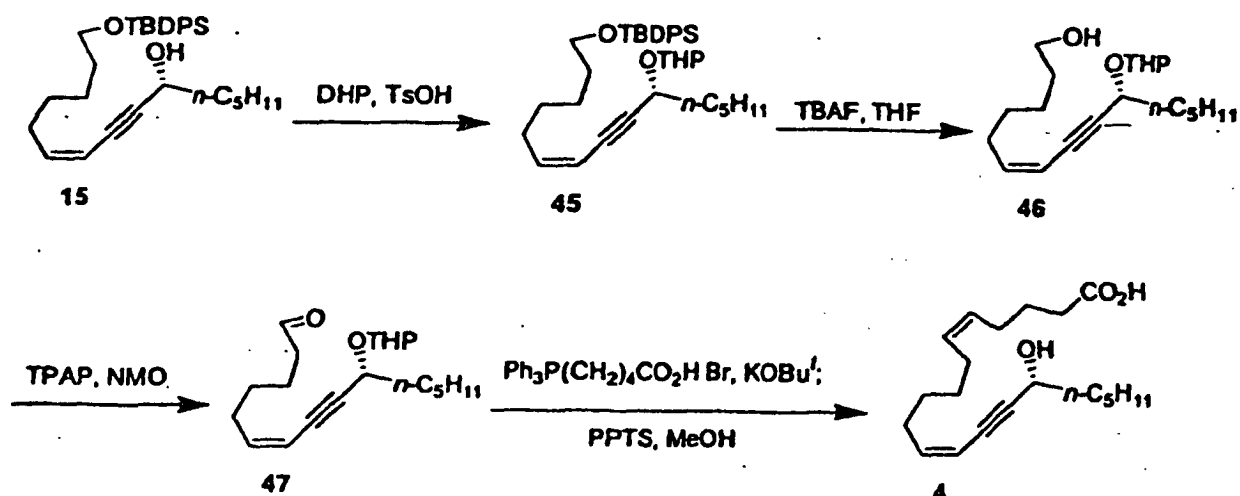
## Beispiel 3

Synthese von 3 $\alpha$  und 3 $\beta$ Verbindungen 3 $\alpha$  und 3 $\beta$ 

**[0046]** Die Behandlung von trans- $\beta$ -Hydroxymuconsäure (33) mit Diethylzink und Diiodmethan liefert Cyclopropan 34, das zu Diol 35 mit  $LiAlH_4$  reduziert wird. Die Monosilylierung mit TBDPSCl liefert den Silylether 36, der zu dem Aldehyd 37 oxidiert wird unter Verwendung von TPAP/NMO. Die Reaktion von 37 mit  $CBr_4$  und  $PPh_3$  ergibt Dibromolefin 38, das in Z-Vinylbromid 39 umgewandelt wird unter Verwendung von stöchiometrischem  $Bu_3SnH$  in Gegenwart von katalytischem  $Pd(PPh_3)_4$ . Sonogishira-Kupplung von 39 mit 1-Octin-3-ol in Gegenwart von  $CuI$ ,  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$  und  $HNEt_2$  liefert Enin 40, das zu dem entsprechenden E-Allylalkohol 41 reduziert wird mit  $Na[H_2Al(CH_2CH_2OCH_3)_2]$ . Die Behandlung von 41 mit DHP und TsOH liefert THP-Ether 42, der zu dem Alkohol 43 desilyliert wird mit TBAF in THF. Die Oxidation von 43 mit Aldehyd 44 wird erreicht unter Verwendung von TPAP/NMO. Dieser Aldehyd wird mit  $Ph_3P(CH_2)_4CO_2HBr$  in Gegenwart von  $KOBu^t$  umgesetzt und bei dem Ensäure-Zwischenprodukt werden die Schutzgruppen abgespalten mit PPTS in MeOH, was die Zielverbindungen 3 $\alpha$  und 3 $\beta$  liefert nach Auftrennung der beiden  $C_{15}$ -Diastereomere unter Verwendung von Silicagelchromatographie.

## Referenzbeispiel 4

## Synthese von 4

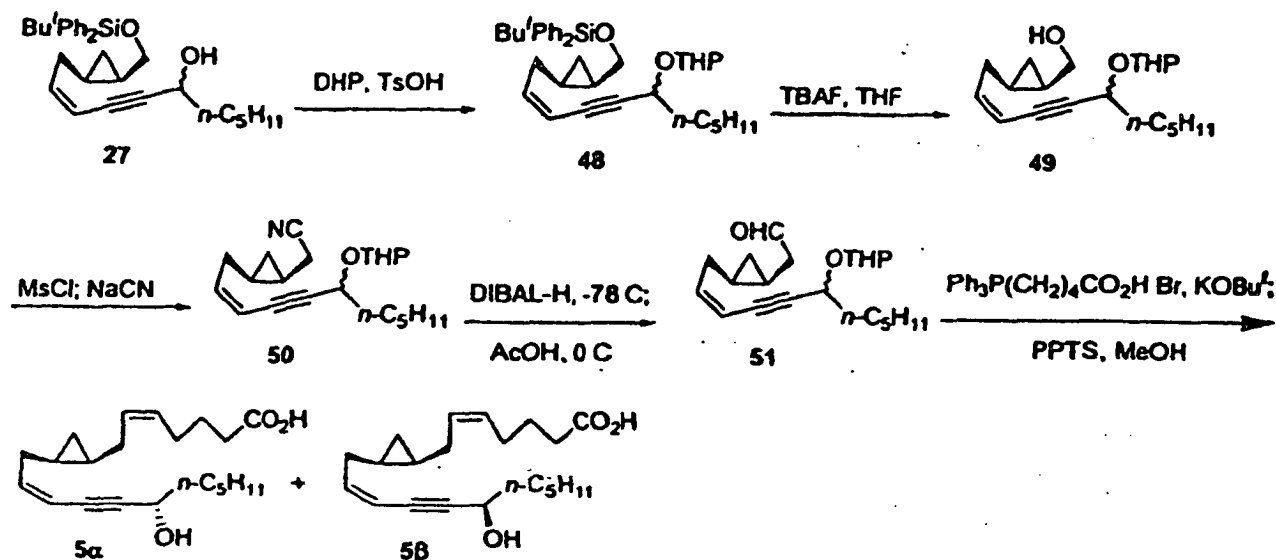


## Verbindung 4

[0047] Alkohol 15 wird als THP-Ether 45 geschützt durch Behandlung mit DHP und TsOH. Die Desilylierung von 45 mit TBAF in THF liefert Alkohol 46, der zu Aldehyd 47 oxidiert wird mit TPAP und NMO. Die Wittig-Reaktion 47 mit Ph<sub>3</sub>P(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>HBr in Gegenwart von KOBu<sup>t</sup> liefert eine Ensäure als Zwischenprodukt, bei der die Schutzgruppen abgespalten werden zu 4 unter Verwendung von PPTS in MeOH.

## Referenzbeispiel 5

## Herstellung von 5α und 5β

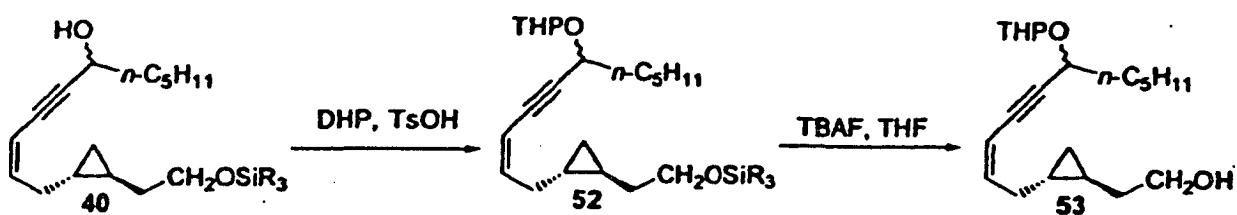


## Verbindungen 5α und 5β.

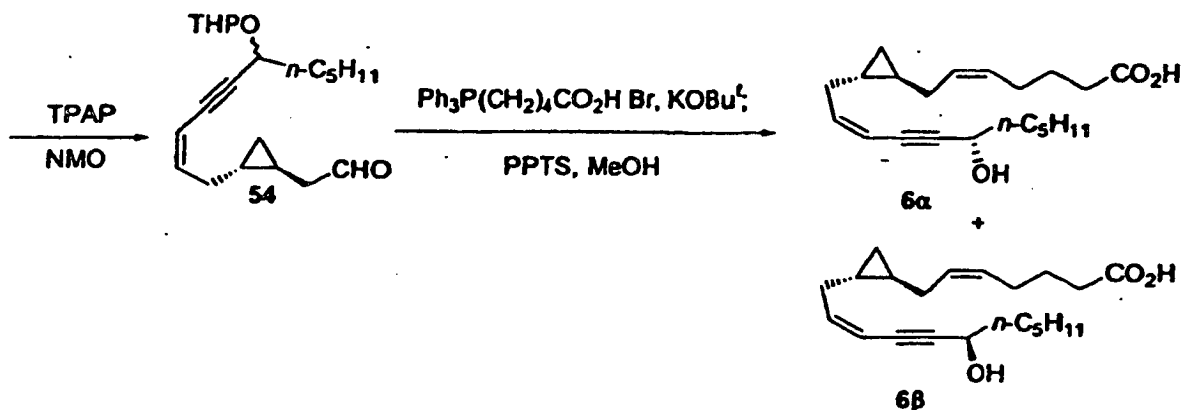
[0048] Die Behandlung des Enynols 27 mit DHP und TsOH liefert THP-Ether 48, der desilyliert wird unter Verwendung von TBAF in THF, was den Alkohol 49 liefert. Die aufeinander folgende Behandlung von 49 mit Methylchlorid und dann NaCN liefert Nitril 50, das zu Aldehyd 51 reduziert wird durch Reaktion mit DIBAL-H bei -78°C und mit Essigsäure bei 0°C. Die Wittig-Kondensation von 51 mit Ph<sub>3</sub>P(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>HBr in Gegenwart von KOBu<sup>t</sup>, gefolgt von der Behandlung des Ensäure-Zwischenprodukts mit PPTS in MeOH liefert 5α und 5β nach Auftrennung der beiden C<sub>15</sub>-Diastereomere unter Verwendung von Silicagelchromatographie.

## Beispiel 6

## Synthese von 6



$R_3\text{Si} = \text{Ph}_2\text{Bu}^t\text{Si}$

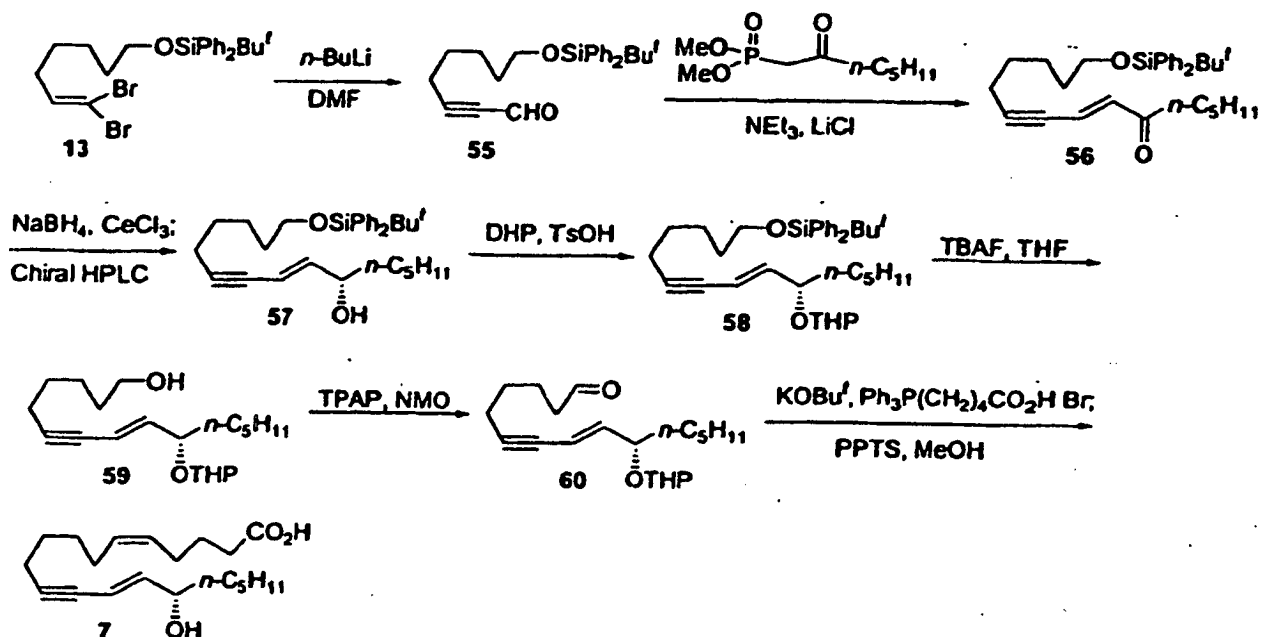


Verbindungen 6α und 6β

[0049] Die Reaktion des Eninols 40 mit DHP und TsOH liefert THP-Ether 52, der desilyliert wird unter Verwendung von TBAF in THF, was Alkohol 53 liefert. Die Oxidation von 53 unter Verwendung von TPAP und NMO liefert Aldehyd 54, der einer Wittig-Kondensation mit  $\text{Ph}_3\text{P}(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{H Br}/\text{KOBu}^t$  unterzogen wird, wobei die Schutzgruppen mit PPTS in MeOH abgespalten werden, was die Verbindungen 6α und 6β nach Auftrennung der beiden  $\text{C}_{15}$ -Diastereomere unter Verwendung von Silicagelchromatographie ergibt.

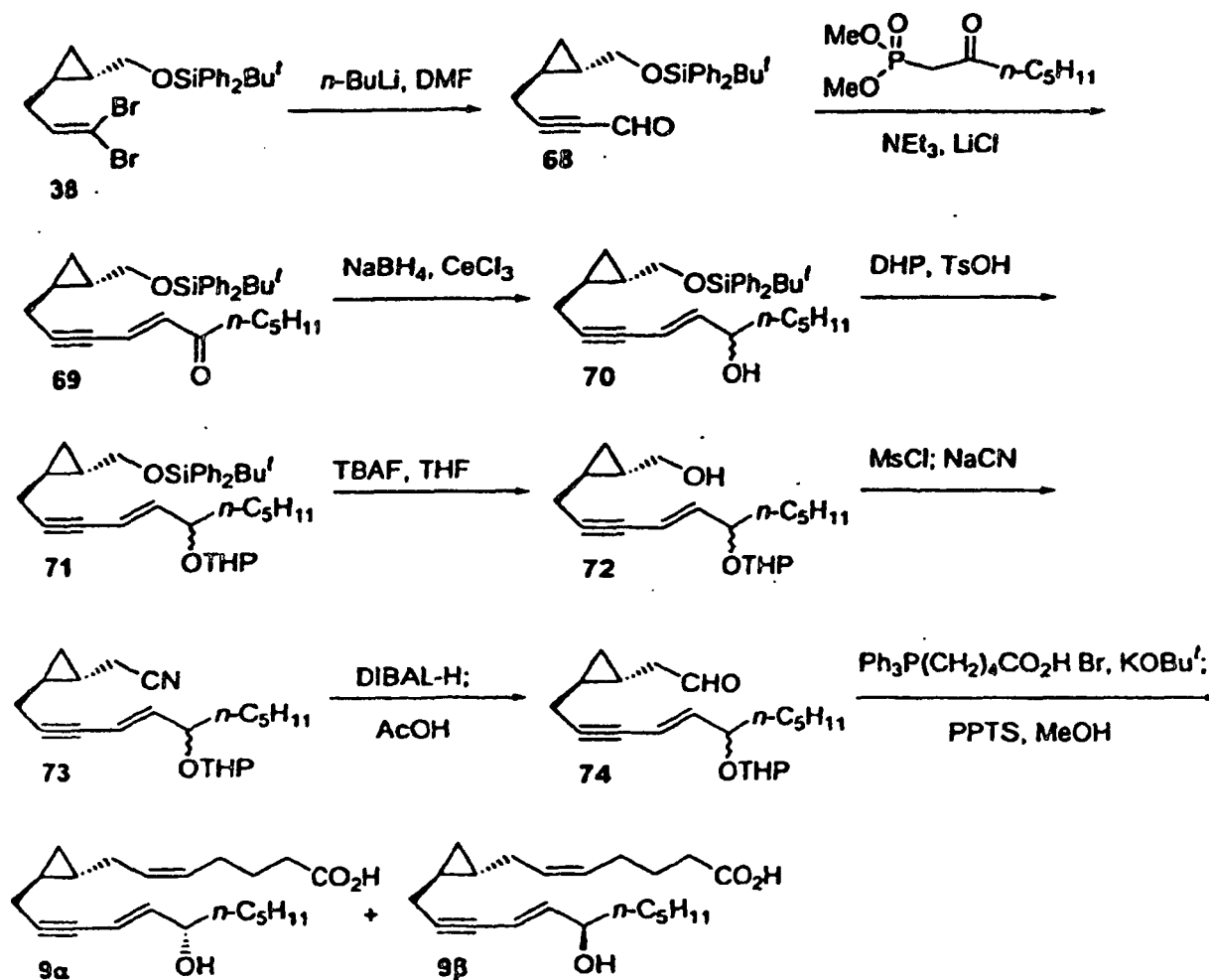
## Referenzbeispiel 7

## Synthese von 7





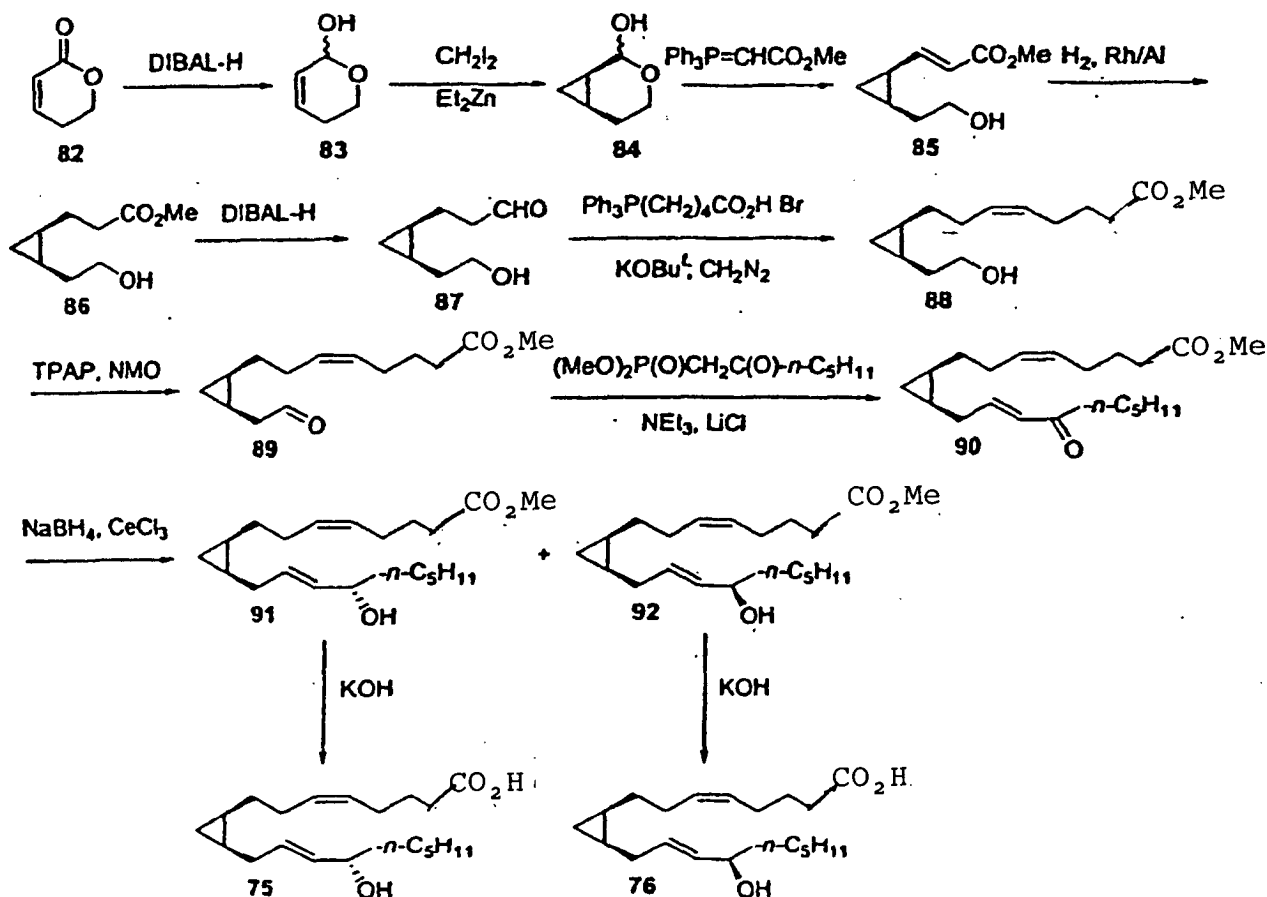
## Beispiel 9

Herstellung von 9 $\alpha$  und 9 $\beta$ Verbindungen 9 $\alpha$  und 9 $\beta$ 

**[0052]** Die Behandlung des Dibromolefins 38 mit *n*-BuLi und *N,N*-Dimethylformamid liefert Inal 68, das mit Dimethyl-(2-oxoheptyl)phosphonat in Gegenwart von  $\text{NEt}_3$  und LiCl kondensiert wird, was Enon 69 liefert. 69 wird reduziert zu 15*R,S*-Alkohol 70 durch Behandlung mit  $\text{NaBH}_4$  und  $\text{CeCl}_3$ . Die Behandlung von 70 mit DHP und TsOH ergibt THP-Ether 71, der mit TBAF in THF desilyliert wird, was Alkohol 72 liefert. Die aufeinander folgende Behandlung von 72 mit Mesitylchlorid und dann NaCN liefert Nitril 73. 73 wird in den Aldehyd 74 umgewandelt durch Reduktion mit DIBAL-H bei  $-78^\circ\text{C}$  gefolgt von einer Hydrolyse mit Essigsäure bei  $0^\circ\text{C}$ . 74 wird mit  $\text{Ph}_3\text{P}(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{HBr}$  in Gegenwart von  $\text{KOBU}^t$  behandelt, gefolgt von PPTS in MeOH, was die Verbindungen 9 $\alpha$  und 9 $\beta$  nach Auftrennung der beiden  $\text{C}_{15}$ -Diastereomere unter Verwendung von Silicagelchromatographie ergibt.

## Beispiel 10

## Herstellung von 75 und 76

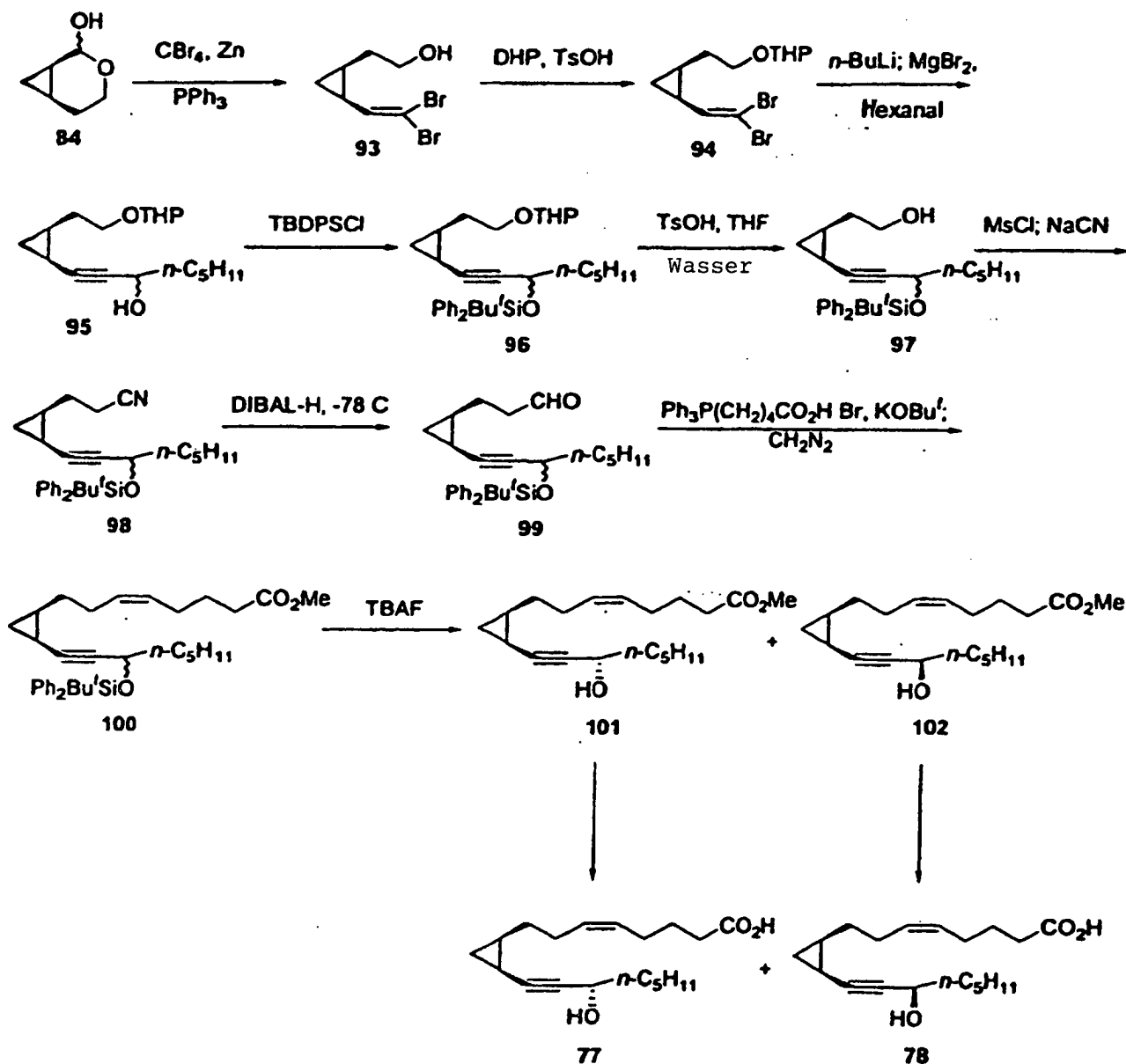


Verbindungen 75 und 76

**[0053]** Die Reduktion von im Handel erhältlichen Dihydropyranon 82 mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL-H) liefert Lactol 83, das cyclopropanisiert wird mit  $\text{CH}_2\text{I}_2/\text{Et}_2\text{Zn}$ , was 84 liefert. 84 wird mit  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{CH}_3$  kondensiert, was Enoat 85 liefert, das unter Wasserstoffatmosphäre unter Verwendung von Rhodium auf Aluminiumoxid als Katalysator reduziert wird, was 86 ergibt. 86 wird in Aldehyd 87 umgewandelt durch Reduktion mit DIBAL-H. Die Kondensation von 87 mit  $\text{Ph}_3\text{P}(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{H Br}$  in Gegenwart von Kalium t-butoxid ( $\text{KOBU}^t$ ) gefolgt von der Behandlung der Zwischenproduktsäure mit Diazomethan liefert Olefin 88. Die Oxidation von 88 unter Verwendung von katalytischem Tetra-n-propylammoniumperuthenat (TPAP) und stöchiometrischem N-Methylmorpholin-N-oxid (NMO) ergibt Aldehyd 89, der mit Dimethyl-(2-oxoheptyl)phosphonat in Gegenwart von  $\text{NEt}_3$  und  $\text{LiCl}$  kondensiert wird, was Enon 90 ergibt. Die Behandlung von 90 mit  $\text{NaBH}_4$  in Gegenwart von  $\text{CeCl}_3$  liefert eine Mischung aus zwei stereoisomeren Alkoholen, 91 und 92, die getrennt werden unter Verwendung von Silicagelchromatographie. Die Behandlung der so getrennten Proben von 91 und 92 mit  $\text{KOH}$  in  $\text{MeOH}/\text{Wasser}$  liefert die entsprechenden Säuren 75 und 76.

## Referenzbeispiel 11

## Herstellung von 77 und 78

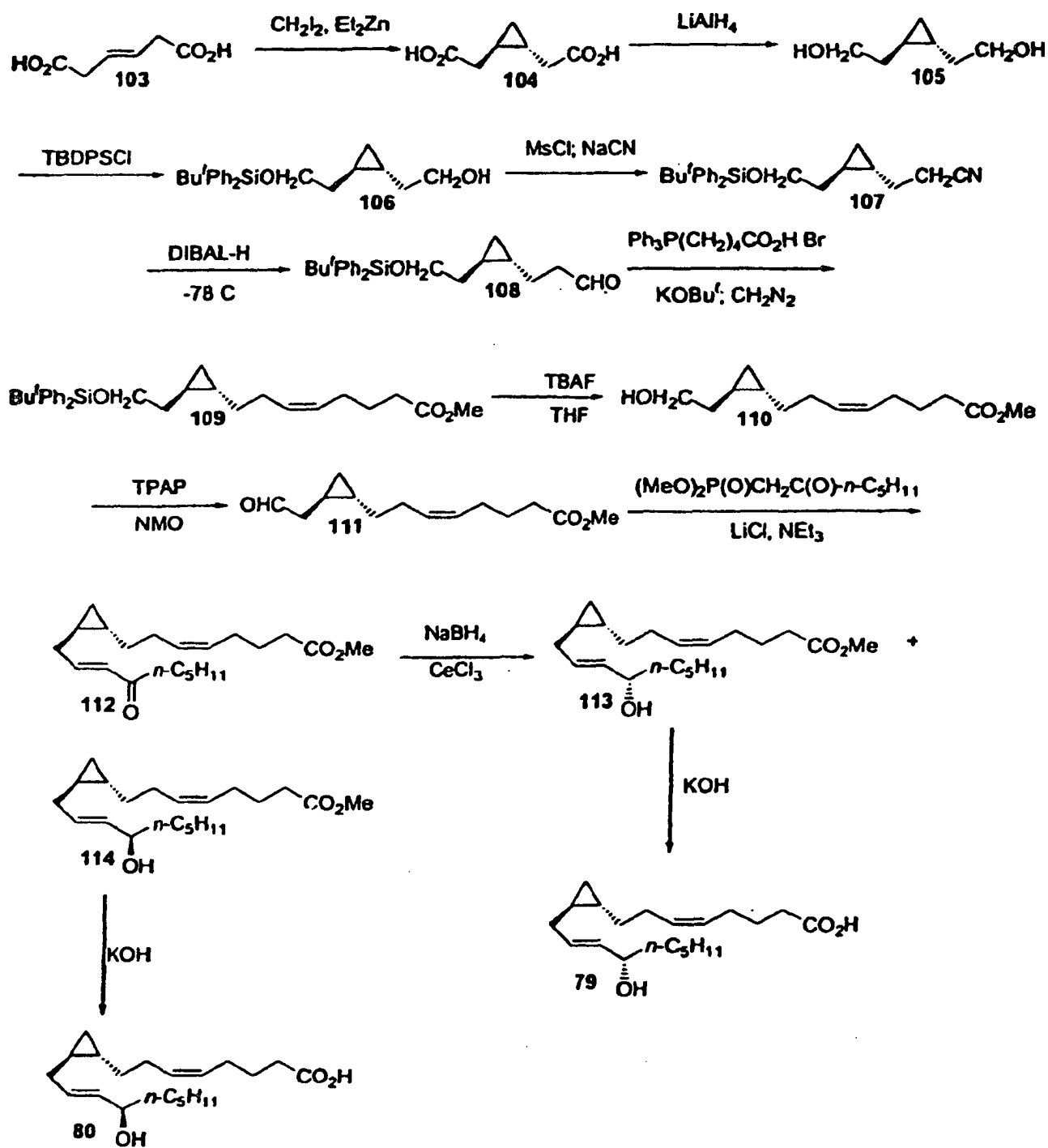


Verbindungen 77 und 78

**[0054]** Die Reaktion des Lactols 84 mit  $\text{CBr}_4$ ,  $\text{PPh}_3$  und  $\text{Zn}$  liefert Dibromolefin 93, das als THP-Ether 94 geschützt ist durch Behandlung mit 3,4-Dihydro-2H-pyran (DHP) in Gegenwart von katalytischem p-Toluolsulfonsäuremonohydrat ( $\text{TsOH}$ ). Die Metallierung von 94 mit  $n\text{-BuLi}$ , Transmetallierung zum Magnesiumacetylid durch Zugabe von  $\text{MgBr}_2$  und Addition von Hexanal liefert Alkinol 95, das als t-Butyldiphenylsilylether geschützt ist durch Behandlung mit t-Butylchloridphenylsilan ( $\text{TBDPSCl}$ ) und Imidazol in Gegenwart von katalytischem 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP). Die Entfernung der THP-Schutzgruppe von 95 wird erreicht durch Behandlung mit  $\text{TsOH}$  in heißem THF/Wasser, was den Alkohol 96 liefert. Die aufeinander folgende Reaktion von 96 mit Methansulfonylchlorid ( $\text{MsCl}$ ) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und dann mit  $\text{NaCN}$  in DMSO ergibt Nitril 97, das in Aldehyd 98 umgewandelt wird durch Reaktion mit  $\text{DIBAL-H}$  bei  $-78^\circ\text{C}$  gefolgt von der sauren Hydrolyse mit wässriger Essigsäure bei  $0^\circ\text{C}$ . Die Wittig-Kondensation von 98 mit  $\text{Ph}_3\text{P}(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{H Br}$  in Gegenwart von  $\text{KOBu}^t$  gefolgt von der Veresterung der Zwischenproduktsäure mit Diazomethan liefert Olefin 99. Die Behandlung von 99 mit Tetra-n-butylammoniumfluorid (TBAF) in THF gefolgt von der chromatographischen Reinigung ergibt die einzelnen Diastereomere 100 und 101. Diese werden in die entsprechenden freien Säuren 77 und 78 umgewandelt durch Behandlung mit  $\text{KOH}$  in  $\text{MeOH}$ /Wasser.

## Beispiel 12

Herstellung von 79 und 80



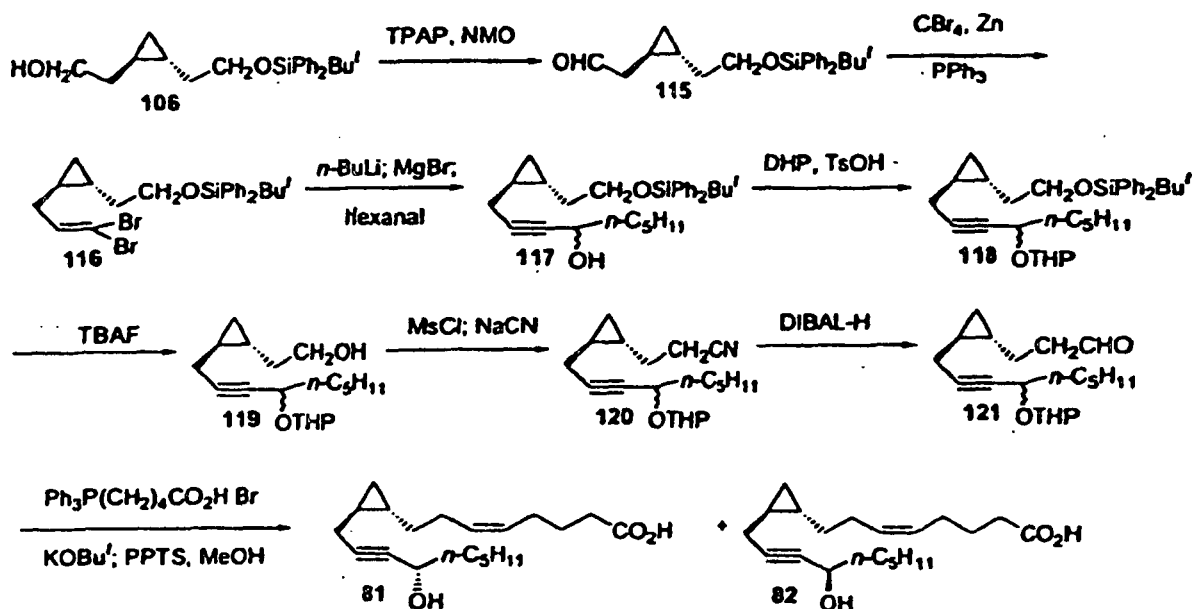
Verbindungen 79 und 80

[0055] Die Behandlung von trans- $\alpha$ -Hydroxymuconsäure (103) mit  $\text{CH}_2\text{I}_2/\text{Et}_2\text{Zn}$  liefert Cyclopropan 104, das zu Diol 105 mit  $\text{LiAlH}_4$  reduziert wird. 105 wird mit TBDPSCI in Gegenwart von Imidazol und DMAP monosilyliert und liefert Silylether 106, der aufeinander folgend mit  $\text{MsCl}$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  und dann  $\text{NaCN}$  in  $\text{DMSO}$  behandelt wird, was Nitril 107 ergibt. 107 wird in Aldehyd 108 umgewandelt durch Behandlung mit DIBAL-H bei  $-78^\circ\text{C}$  gefolgt von wässriger Essigsäure bei  $0^\circ\text{C}$ . 108 wird mit  $\text{Ph}_3\text{P}(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{H Br}$  in Gegenwart von  $\text{KOBu}^t$  kondensiert gefolgt von einer Veresterung der Zwischenproduktsäure mit Diazomethan, was Olefin 109 liefert. Bei 109 werden die Schutzgruppen abgespalten unter Verwendung von TBAF in THF, was Alkohol 110 ergibt, der unter Verwendung von TPAP/NMO oxidiert wird, was Aldehyd 111 liefert. 111 wird mit Dimethyl-(2-oxoheptyl)phosphonat in Gegenwart von  $\text{LiCl}$  und  $\text{NEt}_3$  kondensiert, was Enon 112 ergibt, das unter Verwendung von

$\text{NaBH}_4/\text{CeCl}_3$  reduziert wird, was die  $\alpha$ - und  $\beta$ -Allylalkoholdiastereomere 113 und 114 nach chromatographischer Reinigung ergibt. Die Verseifung jedes dieser Ester unter Verwendung von KOH in wässrigem Methanol liefert die Säuren 79 bzw. 80.

## Beispiel 13

## Herstellung von 81 und 82

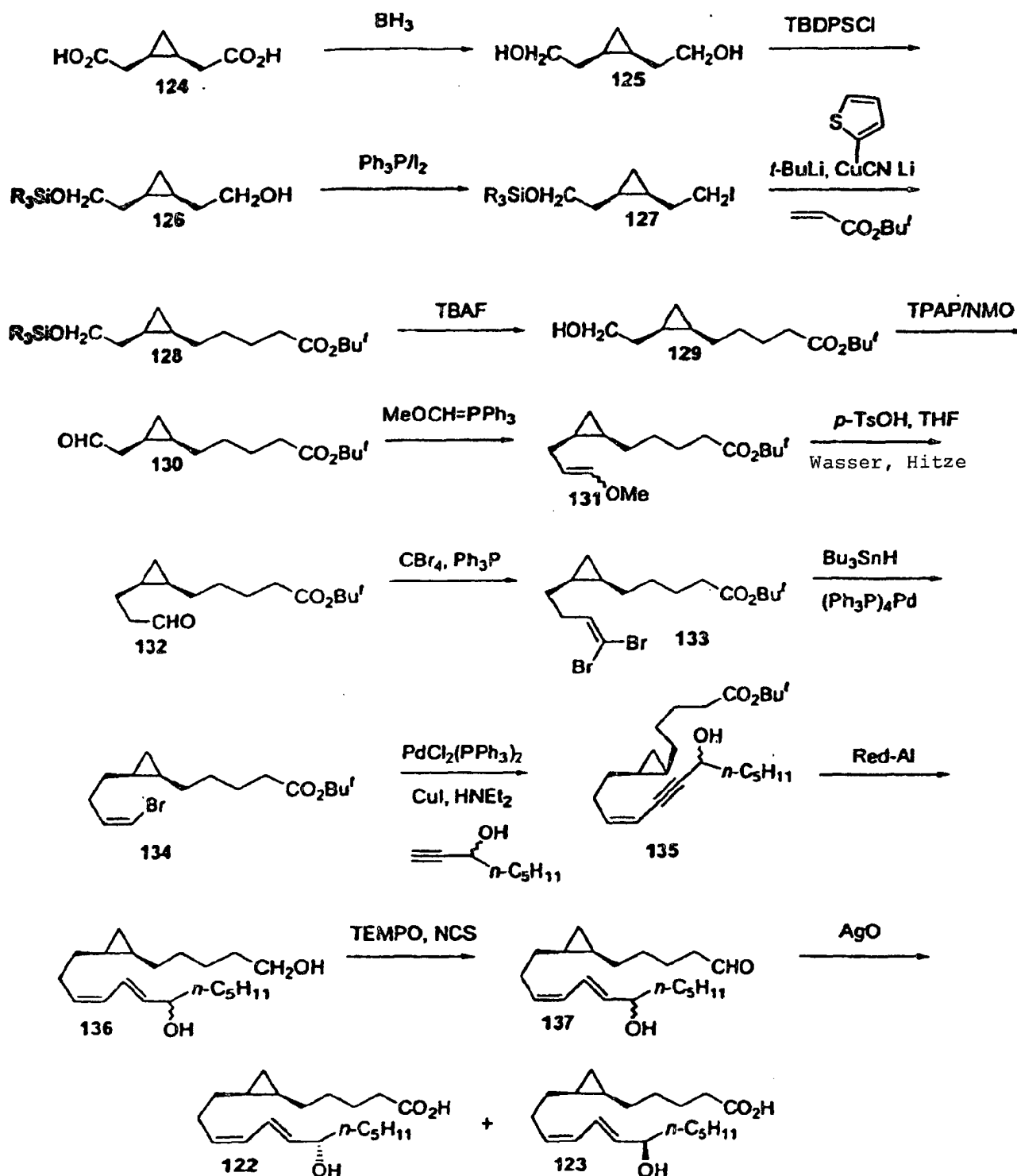


## Verbindungen 81 und 82

**[0056]** Alkohol 106 wird unter Verwendung von TPAP/NMO oxidiert, was Aldehyd 115 ergibt, der mit  $\text{CBr}_4$  in Gegenwart von  $\text{PPh}_3$  und Zn kondensiert wird, was Dibromolefin 116 liefert. Die Behandlung von 116 aufeinander folgend mit  $n\text{-BuLi}$ , dann  $\text{MgBr}_2$  und schließlich Hexanal liefert Inol 117. 117 wird geschützt als THP-Ether durch Behandlung mit DHP und TsOH, was 118 ergibt. Die Desilylierung von 118 mit TBAF in THF liefert Alkohol 119, der aufeinander folgend mit MsCl in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , und dann NaCN in DMSO versetzt wird, was Nitril 120 liefert. Die Reduktion von 120 mit DIBAL-H bei  $-78^\circ\text{C}$  gefolgt von der Hydrolyse mit wässriger Essigsäure bei  $0^\circ\text{C}$  ergibt Aldehyd 121. Die Kondensation von 121 mit  $\text{Ph}_3\text{P}(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{H Br}$  in Gegenwart von  $\text{KOBU}^+$  gefolgt von der Behandlung des Zwischenprodukts THP-Ethersäure mit Pyridinium-p-toluolsulfonat (PPTS) in warmem Methanol liefert die einzelnen diastereomeren Säuren von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Propargylalkohol 81 und 82 nach chromatographischer Reinigung.

## Beispiel 14

Synthese von 122 und 123



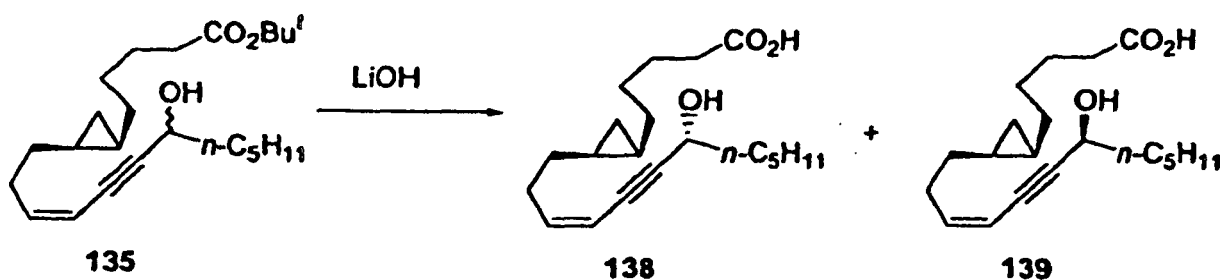
Verbindungen 122 und 123

[0057] Die Reduktion der Disäure 124 (zur Herstellung von 13 siehe Neset et al., Tetrahedron 1997, 53, 10459, die hier durch Bezugnahme miteingeschlossen wird) mit  $\text{BH}_3$  liefert Diol 125, der mit *t*-Butyldiphenylsilylchlorid (TBDPSCl) in Gegenwart von 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP) und Imidazol silyliert wird, was Silylether 126 liefert. Die Behandlung von 126 mit  $\text{I}_2$  und  $\text{PPh}_3$  in Toluol in Gegenwart von Imidazol liefert Iodid 127. 127 wird aufeinander folgend mit *t*-Butyllithium bei  $-78^\circ\text{C}$ , Lithium-(2-thienyl)cyanocuprat und *t*-Butylacrylat behandelt, was das Michael-Addukt 128 liefert nach Abschrecken mit wässriger Säure. 128 wird zu Alkohol 129 desilyliert unter Verwendung von Tetra-*n*-butylammoniumfluorid (TBAF) in THF. Die Oxidation von

129 mit katalytischem Tetra-*n*-propylammoniumper Ruthenat (TPAP) und stöchiometrischem *N*-Methylmorpholin-*N*-oxid (NMO) liefert Aldehyd 130, der in den Enoether 131 durch Wittig-Reaktion mit  $\text{MeOCH}=\text{PPh}_3$  umgewandelt wird. Die Hydrolyse von 131 unter Verwendung von katalytischem *p*-Toluolsulfonsäuremonohydrat (TsOH) in THF/Wasser unter Erwärmen liefert homologierte Aldehyd 132, der in Dibromolefin 133 umgewandelt wird durch Kondensation mit  $\text{CBr}_4$  in Gegenwart von  $\text{PPh}_3$ . Die selektive Monoreduktion von 133 mit  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  in Gegenwart von katalytischem  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  liefert *Z*-Bromalken 134, das nach Behandlung mit 1-Octin-3-ol, CuI und katalytischem  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  in  $\text{HNEt}_2$  Eninol 135 liefert. 135 wird mit  $\text{Na}[\text{H}_2\text{Al}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2]$  (Red-Al® in Toluol reduziert, was Diendiol 136 liefert, das selektiv zu Hydroxyaldehyd 137 oxidiert wird unter Verwendung von katalytischem freiem 2,2,6,6-Tetramethylpiperidinoxyl-Radikal (TEMPO) und stöchiometrischem *N*-Chlorsuccinimid (NCS). Die Oxidation von 137 mit Silber(II)oxid und anschließende chromatographische Auftrennung der Allylalkoholdiastereomeren liefert  $\alpha$ -Isomer 122 und  $\alpha$ -Isomer 123.

## Beispiel 15

Synthese von 138 und 139

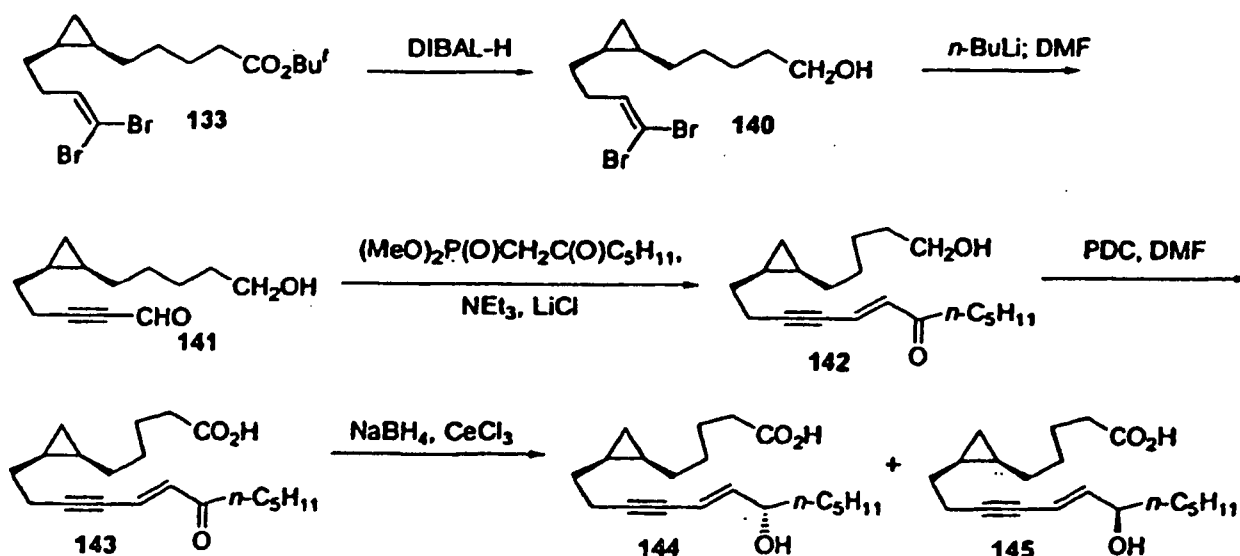


Verbindungen 138 und 139

[0058] Die Verseifung von Ester 135 mit LiOH in Methanol/Wasser gefolgt von einer chromatographischen Auftrennung der Propargylalkoholdiastereomeren liefert die Zielverbindungen 138 und 139.

## Beispiel 16

Synthese von 144 und 145



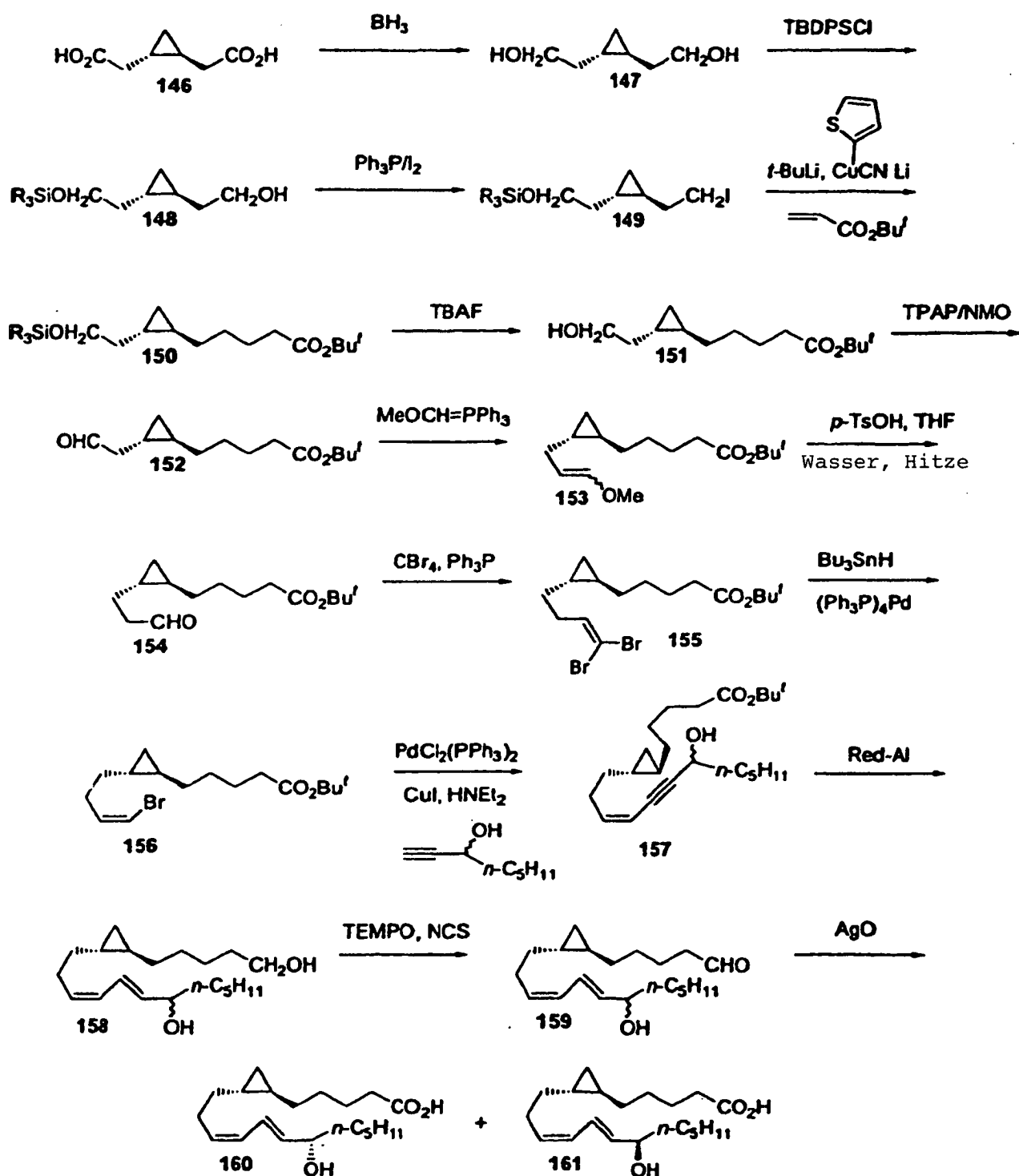
Verbindungen 144 und 145

[0059] Die Reduktion des Esters 133 mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL-H) liefert Alkohol 140, der mit drei Äquivalenten *n*-Butyllithium bei  $-78^\circ\text{C}$  versetzt wird und dann mit *N,N*-Dimethylformamid (DMF), was Inal 141 liefert. Eine Horner-Emmons-Kondensation von 141 mit Dimethyl-(2-oxoheptyl)phosphonat in Gegenwart von LiCl und  $\text{NEt}_3$  ergibt Inenon 142, das zu Säure 143 oxidiert wird unter Verwendung von Pyridiniumdichromat (PDC) in DMF. Die Reduktion von 143 unter Verwendung von  $\text{NaBH}_4$  in Gegenwart von  $\text{CeCl}_3$  gefolgt von einer

chromatographischen Auftrennung der zwei Allylkoholdiastereomeren liefert die Verbindungen 144 und 145.

## Beispiel 17

## Synthese von 160 und 161



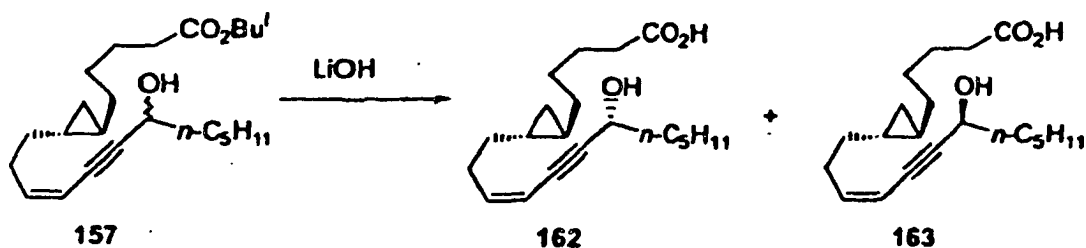
## Verbindungen 160 und 161

**[0060]** Die Reduktion der Disäure 146 (Neset et al., Tetrahedron 1997, 53, 10459) mit  $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$  liefert Diol 147, das mit TBDPSCI in Gegenwart von DMAP und Imidazol silyliert wird, was Silylether 148 liefert. Die Behandlung von 148 mit  $\text{I}_2$  und  $\text{PPh}_3$  in Toluol in Gegenwart von Imidazol liefert Iodid 149. 149 wird aufeinander folgend mit *t*-Butyllithium bei  $-78^\circ\text{C}$ , dann Lithium-(2-thienyl)cyanocuprat, dann *t*-Butylacrylat behandelt, was das Michael-Addukt 150 liefert nach Abschrecken mit wässriger Säure. 150 wird zu dem Alkohol 151 desilyliert unter Verwendung von TBAF in THF. Die Oxidation von 151 mit katalytischem TPAP und stöchiometrischem

NMO liefert Aldehyd 152, der in den Enoether 153 durch Wittig-Reaktion mit  $\text{MeOCH}=\text{PPh}_3$  umgewandelt wird. Die Hydrolyse von 153 unter Verwendung von  $\text{TsOH}$  in THF/Wasser unter Erwärmen liefert den homologisierten Aldehyd 154, der in Dibromolefin 155 umgewandelt wird durch Kondensation mit  $\text{CBr}_4$  in Gegenwart von  $\text{PPh}_3$ . Die selektive Monoreduktion von 155 mit  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  in Gegenwart von katalytischem  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  liefert Z-Bromalken 156, das bei Behandlung mit 1-Octin-3-ol,  $\text{CuI}$  und katalytischem  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  in  $\text{HNEt}_2$  Eninol 157 liefert. 157 wird mit  $\text{Red-Al}^\circledast$  in Toluol reduziert, was Diendiol 158 liefert, das selektiv zu Hydroxyaldehyd 159 oxidiert wird unter Verwendung von TEMPO und stöchiometrischem NCS. Die Oxidation von 159 mit Silber(II)oxid gefolgt von der chromatographischen Auftrennung der Allylalkoholdiastereomere liefert das  $\alpha$ -Isomer 160 und das  $\beta$ -Isomer 161.

## Beispiel 18

## Synthese von 162 und 163

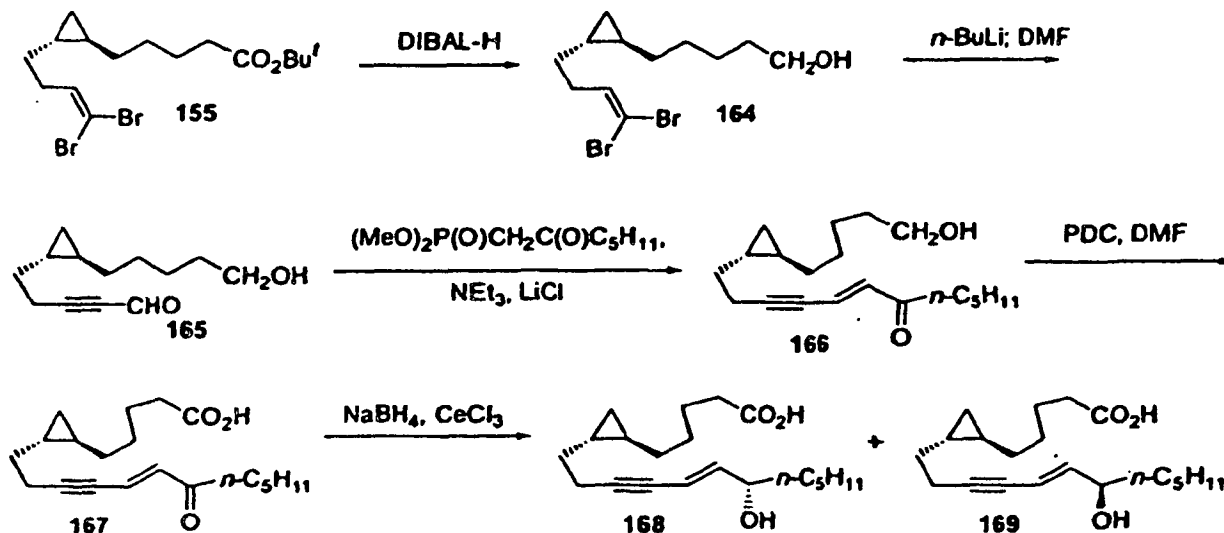


## Verbindungen 162 und 163

[0061] Ester 157 wird mit  $\text{KOH}$  in  $\text{MeOH}$ /Wasser versetzt und anschließend werden die Propargylalkoholdiastereomere chromatographisch aufgetrennt, was die Zielverbindungen 162 und 163 liefert.

## Beispiel 19

## Synthese von 168 und 169



## Verbindungen 168 und 169

[0062] Die Reduktion von Ester 155 mit Diisobutylaluminiumhydrid ( $\text{DIBAL-H}$ ) liefert Alkohol 164, der mit drei Äquivalenten  $n$ -Butyllithium bei  $-78^\circ\text{C}$  versetzt wird und dann mit  $N,N$ -Dimethylformamid ( $\text{DMF}$ ), was Inal 165 liefert. Eine Horner-Emmons-Kondensation von 165 mit Dimethyl-(2-oxoheptyl)phosphonat in Gegenwart von  $\text{LiCl}$  und  $\text{NEt}_3$  ergibt Inenon 166, das zu Säure 167 oxidiert wird unter Verwendung von Pyridiniumdichromat ( $\text{PDC}$ ) in  $\text{DMF}$ . Die Reduktion von 167 unter Verwendung von  $\text{NaBH}_4$  in Gegenwart von  $\text{CeCl}_3$  liefert nach chromatographischer Auftrennung der beiden Allylalkoholdiastereomere die Verbindungen 168 und 169.

[0063] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können in verschiedenen Arten von pharmazeutischen Zusammensetzungen enthalten sein gemäß Formulierungstechniken, die dem Fachmann auf diesem Gebiet

bekannt sind. Bevorzugt werden diese Verbindungen in Lösungen zur topischen ophthalmischen Verabreichung formuliert. Der Anteil an Peroxyverbindungen in den HETE-Derivat-Rohmaterialien, die verwendet werden, um die pharmazeutischen Präparate der vorliegenden Erfindung herzustellen, können einen Einfluss auf die biologische Aktivität der HETE-Derivate haben. Obwohl der genaue Zusammenhang nicht gefunden wurde, ist es bevorzugt, HETE-Derivat-Rohmaterialvorräte zu verwenden, die Peroxyverbindungen in einem Anteil von nicht mehr als etwa 0,3 ppm enthalten. Methoden zur Bestimmung des Peroxygehaltes sind im Stand der Technik bekannt (z.B. Europäische Pharmakopöe 1997, 3. Ausgabe, Methode 2.5.5 – Peroxidwert).

**[0064]** Die ophthalmischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung enthalten eine oder mehrere Verbindungen der vorliegenden Erfindung in einem pharmazeutisch annehmbaren Träger. Verschiedene Arten von Trägern können verwendet werden. Wässrige Lösungen sind allgemein bevorzugt wegen der Leichtigkeit der Formulierung, der biologischen Kompatibilität ebenso wie dadurch, dass der Patient diese Zusammensetzungen leicht verabreichen kann, indem er 1 bis 2 Tropfen der Lösung in das betroffene Auge tropft. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können jedoch auch leicht in andere Arten von Zusammensetzungen eingearbeitet werden, wie Suspensionen, viskose oder halbviskose Gele oder andere Arten von festen oder halbfesten Zusammensetzungen. Suspensionen können für solche erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt sein, die in Wasser weniger löslich sind. Die ophthalmischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung können auch verschiedene andere Inhaltsstoffe enthalten, wie Puffer, Konservierungsmittel, Co-Lösungsmittel und die Viskosität aufbauende Mittel.

**[0065]** Ein geeignetes Puffersystem (z.B. Natriumphosphat, Natriumacetat, Natriumborat) kann zu den Zusammensetzungen zugegeben werden, um eine pH-Verschiebung unter Lagerbedingungen zu verhindern. Antioxidantien können zu erfindungsgemäßen Zusammensetzungen zugegeben werden, um die aktiven Inhaltsstoffe vor einer Oxidation während der Lagerung zu schützen. Beispiele für solche Antioxidantien schließen Vitamin E und Analoga davon, Ascorbinsäure und butyliertes Hydroxytoluol (BHT) ein, ohne darauf beschränkt zu sein.

**[0066]** Ophthalmische Produkte werden typischerweise in Mehrfachdosisform verpackt. Konservierungsmittel sind daher erforderlich, um eine mikrobielle Verseuchung während der Verwendung zu verhindern. Geeignete Konservierungsmittel schließen ein: Benzalkoniumchlorid, Thimerosal, Chlorbutanol, Methylparaben, Propylparaben, Phenylethylalkohol, Edetatdinatrium, Sorbinsäure, Polyquaternium-1 oder andere Mittel, die dem Fachmann auf diesem Gebiet bekannt sind. Solche Konservierungsmittel werden typischerweise in einem Anteil von 0,001 bis 1,0 % G/V angewendet.

**[0067]** Allgemein variieren die für die oben beschriebenen Zwecke verwendeten Dosierungen, liegen aber in einer wirksamen Menge vor, um die Mucinproduktion im Auge zu erhöhen und dadurch den Zustand des trockenen Auges auszuräumen oder zu verbessern. Der Ausdruck "pharmazeutisch wirksame Menge", wie er hier verwendet wird, bezieht sich auf eine Menge, die den Zustand des trockenen Auges bei einem menschlichen Patienten verbessert. Wenn die Zusammensetzungen topisch dosiert werden, liegen sie allgemein in einem Konzentrationsbereich von 0,001 bis etwa 1,0% G/V vor, wobei ein- bis viermal täglich 1 bis 2 Tropfen verabreicht werden.

**[0068]** Der Ausdruck "pharmazeutisch annehmbarer Träger", wie er hier verwendet wird, bezieht sich auf irgendeinen Träger, der, wenn er formuliert ist, sicher ist und die geeignete Abgabe über den gewünschten Weg bei Verabreichung einer wirksamen Menge mindestens einer Verbindung der vorliegenden Verbindung liefert.

**[0069]** In einer Ausführungsform enthalten die erfindungsgemäßen ophthalmischen Zusammensetzungen Ethanol zusätzlich zu einer Verbindung der Formel (I). Der Ausdruck "wirksame Konzentration an Ethanol", wie er hier verwendet wird, bezieht sich auf eine Konzentration, die die biologische Wirksamkeit der Zusammensetzungen der Formel (I) in vivo verbessert. Allgemein wird angenommen, dass die Konzentration an Ethanol, die für eine Verstärkung der Verbindungen der Formel (I) notwendig ist, in etwa proportional der Konzentration der Verbindungen der Formel (I), die verabreicht wird/werden, ist. Wenn eine relativ hohe Konzentration von Verbindung(en) der Formel (I), z.B. mehr als 0,01% G/V, verabreicht wird, kann die Konzentration an Ethanol in solchen Zusammensetzungen proportional geringer sein als bei analogen Zusammensetzungen, die geringere Konzentrationen von Verbindungen der Formel (I) enthalten. Im Allgemeinen liegt die Ethanolkonzentration, die in den erfindungsgemäßen ophthalmischen Zusammensetzungen enthalten ist, in einem Bereich von etwa 0,001 bis 2% G/V. Zusammensetzungen, die Konzentrationen der Formel (I) von etwa 0,00001 bis 0,02% G/V enthalten, enthalten bevorzugt Ethanol in einer Konzentration von etwa 0,005 bis 0,2% G/V und am meisten bevorzugt etwa 0,02 bis 0,10% G/V. Ein Beispiel einer topisch verabreichbaren ophthalmischen Formulierung einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird unten angegeben.

## Beispiel 20

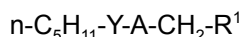
Inhaltsstoff	Menge (% G/V)
Verbindung der Formel (I)	0,00001 - 0,01
Ethanol	0,0505
Polyoxyl-40-Stearat	0,1
Borsäure	0,25
Natriumchlorid	0,75
Dinatriumedetat	0,01
Polyquaternium-1	0,001
NaOH/HCl	auf pH 7,5
Gereinigtes Wasser	auf 100%

**[0070]** Die obige Zusammensetzung wird mit der folgenden Methode hergestellt. Die Chargenmengen an Polyoxyl-40-Stearat, Borsäure, Natriumchlorid, Dinatriumedetat und Polyquaternium-1 werden eingewogen und gelöst, indem sie in 90% der Chargenmenge an gereinigtem Wasser gerührt werden. Der pH-Wert wird mit NaOH und/oder HCl auf  $7,5 \pm 0,1$  eingestellt. Unter Gelblicht oder verminderter Beleuchtung wird die Chargenmenge einer Verbindung der Formel (I) als Vorratslösung in Ethanol und die zusätzliche Menge an Ethanol, die für die Charge notwendig ist, abgemessen und zugegeben. Gereinigtes Wasser wird auf 100% zugegeben. Die Mischung wird 5 Minuten lang gerührt, um sie zu homogenisieren und dann durch eine sterilisierende Filtermembran in ein steriles Aufnahmegefäß filtriert.

**[0071]** Bevorzugt wird das obige Verfahren durchgeführt unter Verwendung von Behältern aus Glas, Kunststoff oder anderem nicht metallischem Material oder Behältern, die mit solchen Materialien ausgekleidet sind.

### Patentansprüche

1. Zusammensetzung zur Behandlung von trockenem Auge und anderen Leiden, die das Benetzen des Auges erfordern, enthaltend einen pharmazeutisch annehmbaren Träger und eine pharmazeutisch wirksame Menge einer oder mehrerer Verbindungen der folgenden Formel I



worin

$\text{R}^1$   $\text{CO}_2\text{R}$ ,  $\text{CONR}^2\text{R}^3$ ,  $\text{CH}_2\text{OR}^4$ ,  $\text{CH}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $\text{CH}_2\text{N}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Hal}$ ,  $\text{CH}_2\text{NO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{SR}^{20}$ ,  $\text{COSR}^{21}$  oder 2,3,4,5-Tetrazol-2-yl ist, wobei

R H oder ein pharmazeutisch annehmbares Kation ist oder  $\text{CO}_2\text{R}$  einen pharmazeutisch annehmbaren Esteranteil bildet;

$\text{NR}^2\text{R}^3$ ,  $\text{NR}^5\text{R}^6$  gleich oder verschieden sind und eine freie oder funktionell modifizierte Aminogruppe beinhalten;

$\text{OR}^4$  eine freie oder funktionell modifizierte Hydroxygruppe beinhaltet;

Hal F, Cl, Br oder I ist;

$\text{R}^{20}$  H, Alkyl, Acyl ist;

$\text{R}^{21}$  H oder ein pharmazeutisch annehmbares Kation ist oder  $\text{COSR}^{21}$  einen pharmazeutisch annehmbaren Thiosteranteil bildet;

A  $\text{L}_1\text{-A}_2\text{-L}_2$ ,  $\text{L}_3\text{-A}_2\text{-L}_4$  oder  $\text{L}_5\text{-A}_2\text{-L}_3$  ist,



$\text{L}_1$   $\text{CH}_2\text{-B-D}$  ist;

B und D gleich oder verschieden sind und  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}=\text{CH}$  oder  $\text{C}\equiv\text{C}$  bedeuten;

$\text{L}_2$   $\text{CH}_2\text{-K-CH}_2\text{CH}_2$  ist;

K  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}=\text{CH}$  oder  $\text{C}\equiv\text{C}$  ist;

$\text{L}_3$   $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ,  $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}$ ,  $\text{CH}=\text{CHCH}_2$ ,  $\text{C}\equiv\text{CCH}_2$  oder  $\text{CH}=\text{C}=\text{CH}$  ist;

L<sub>4</sub> X-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> ist;

X CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C≡C, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>C≡CCH<sub>2</sub>, CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, C≡CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH=C=CH oder CH=C=CHCH<sub>2</sub> ist;

L<sub>5</sub> CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-B-D ist und

Y C(O) (d.h. eine Carbonylgruppe) ist oder Y



ist, wobei R<sup>9</sup>O eine freie oder funktionell modifizierte Hydroxygruppe bildet.

2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei für die Verbindung der Formel I

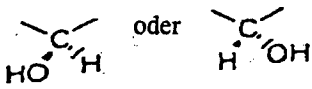
R<sup>1</sup> CO<sub>2</sub>R ist, wobei R H oder ein ophthalmisch annehmbares kationisches Salz ist oder CO<sub>2</sub>R einen ophthalmisch annehmbaren Esteranteil bildet;

A L<sub>1</sub>-A<sub>2</sub>-L<sub>2</sub> ist;

B C≡C oder cis-CH=CH ist und D C≡C oder trans-CH=CH ist;

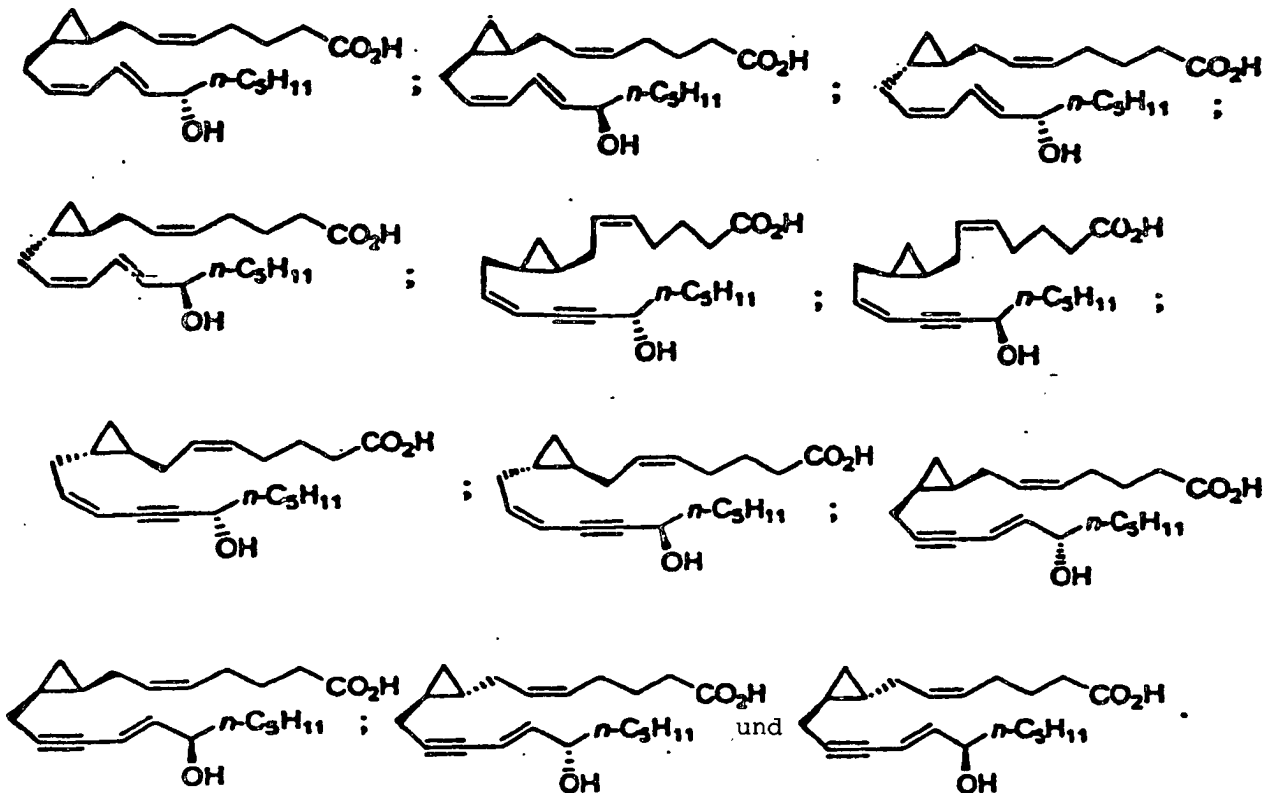
K cis-CH=CH ist und

Y



ist.

3. Zusammensetzung nach Anspruch 2, wobei die Verbindung ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus



4. Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei in der Verbindung der Formel I

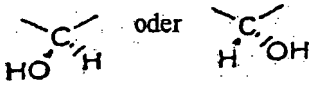
R<sup>1</sup> CO<sub>2</sub>R ist, wobei R H oder ein ophthalmisch annehmbares kationisches Salz ist, oder CO<sub>2</sub>R einen ophthalmisch annehmbaren Esteranteil bildet;

A L<sub>3</sub>-A<sub>2</sub>-L<sub>4</sub> ist;

L<sub>3</sub> trans-CH<sub>2</sub>CH=CH, trans-CH=CHCH<sub>2</sub> oder CH<sub>2</sub>C≡C ist;

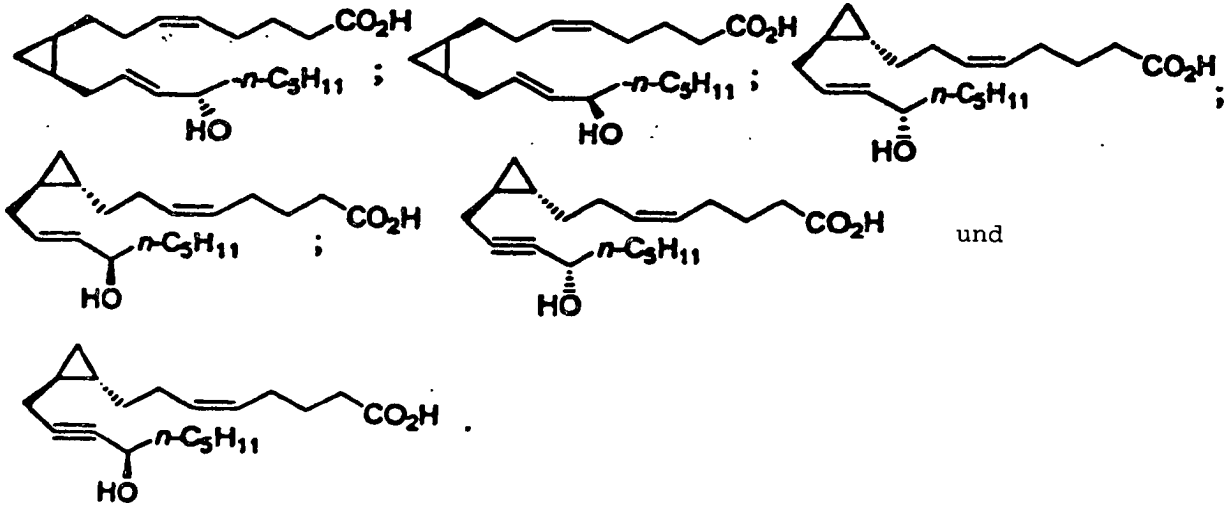
X trans-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C≡C, trans-CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub> oder trans-CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> ist und

Y



ist.

5. Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei die Verbindung der Formel I ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus



6. Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei für die Verbindung der Formel I  $R^1$   $CO_2R$  ist, wobei R H oder ein ophthalmisch annehmbares kanonisches Salz ist, oder  $CO_2R$  einen ophthalmisch annehmbaren Esteranteil bildet;

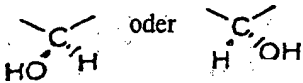
A  $L_5-A_2-L_3$  ist;

$L_3$  trans- $CH_2CH=CH$ , trans- $CH=CHCH_2$ ,  $CH_2C\equiv C$  oder  $CH_2CH_2CH_2$  ist;

B cis- $CH=CH$  oder  $C\equiv C$  ist;

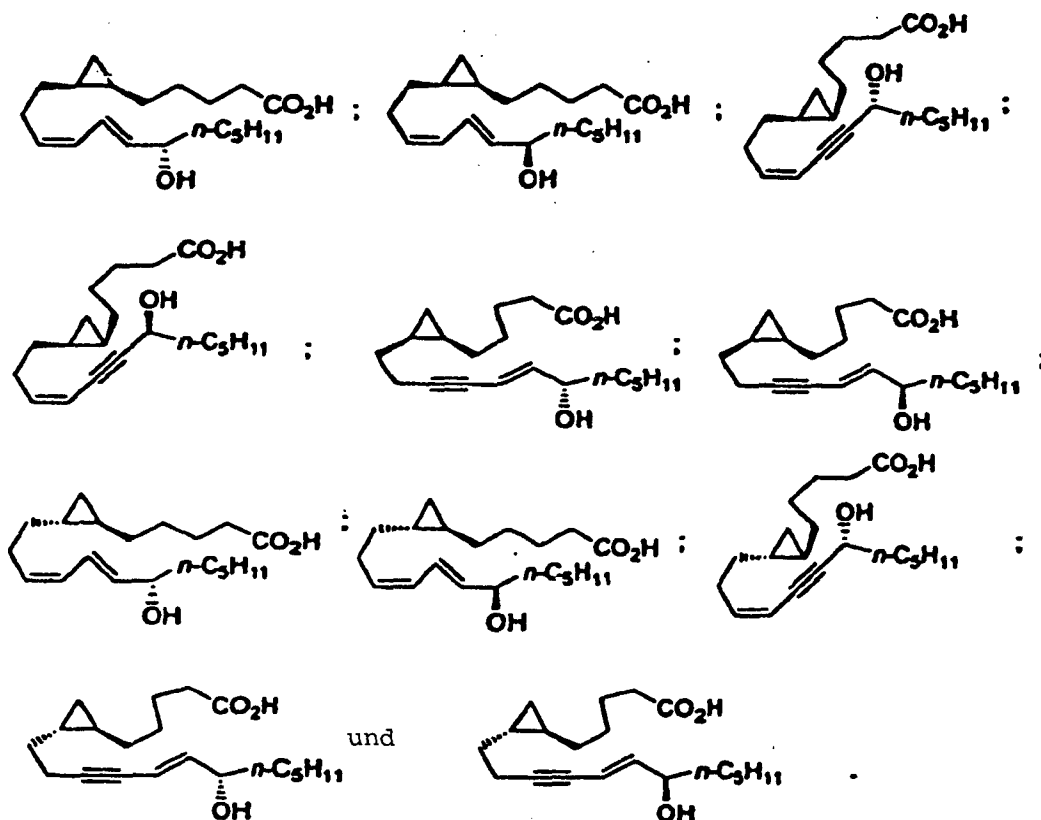
D trans- $CH=CH$  oder  $C\equiv C$  ist und

Y



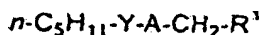
ist.

7. Zusammensetzung nach Anspruch 6, wobei die Verbindung ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus



8. Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei die Zusammensetzung für die topische Anwendung am Auge geeignet ist.

9. Verwendung einer oder mehrerer Verbindungen der Formel I



I

worin

R<sup>1</sup> CO<sub>2</sub>R, CONR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, CH<sub>2</sub>OR<sup>4</sup>, CH<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Hal, CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>SR<sup>20</sup>, COSR<sup>21</sup> oder 2,3,4,5-Tetrazol-1-yl ist, wobei

R H oder ein pharmazeutisch annehmbares Kation ist oder CO<sub>2</sub>R einen pharmazeutisch annehmbaren Esteranteil bildet;

NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> gleich oder verschieden sind und eine freie oder funktionell modifizierte Aminogruppe beinhalten;

OR<sup>4</sup> eine freie oder funktionell modifizierte Hydroxygruppe beinhaltet;

Hal F, Cl, Br oder I ist;

R<sup>20</sup> H, Alkyl, Acyl ist;

R<sup>21</sup> H oder ein pharmazeutisch annehmbares Kation ist oder COSR<sup>21</sup> einen pharmazeutisch annehmbaren Thiosteranteil bildet;

A L<sub>1</sub>-A<sub>2</sub>-L<sub>2</sub>, L<sub>3</sub>-A<sub>2</sub>-L<sub>4</sub> oder L<sub>5</sub>-A<sub>2</sub>-L<sub>3</sub> ist,

A<sub>2</sub>  ist;

L<sub>1</sub> CH<sub>2</sub>-B-D ist;

B und D gleich oder verschieden sind und CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH=CH oder C≡C bedeuten;

L<sub>1</sub> CH<sub>2</sub>-K-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> ist;

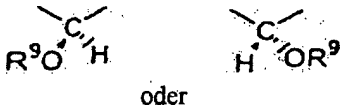
K CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH=CH oder C≡C ist;

L<sub>3</sub> CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH=CH, CH<sub>2</sub>C≡C, CH=CHCH<sub>2</sub>, C≡CCH<sub>2</sub> oder CH=C=CH ist;

L<sub>4</sub> X-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> ist;

X CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH=CH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C≡C, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>C≡CCH<sub>2</sub>, CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, C≡CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH=C=CH oder CH=C=CHCH<sub>2</sub> ist;

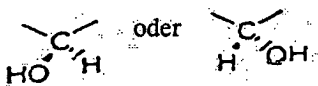
$L_5$   $CH_2CH_2$ -B-D ist und  
 $Y$   $C(O)$  (d.h. eine Carbonylgruppe) ist oder  $Y$



ist, wobei  $R^9O$  eine freie oder funktionell modifizierte Hydroxygruppe bildet zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Behandlung von trockenem Auge und anderen Leiden, die das Benetzen des Auges bei Säugetieren erfordern.

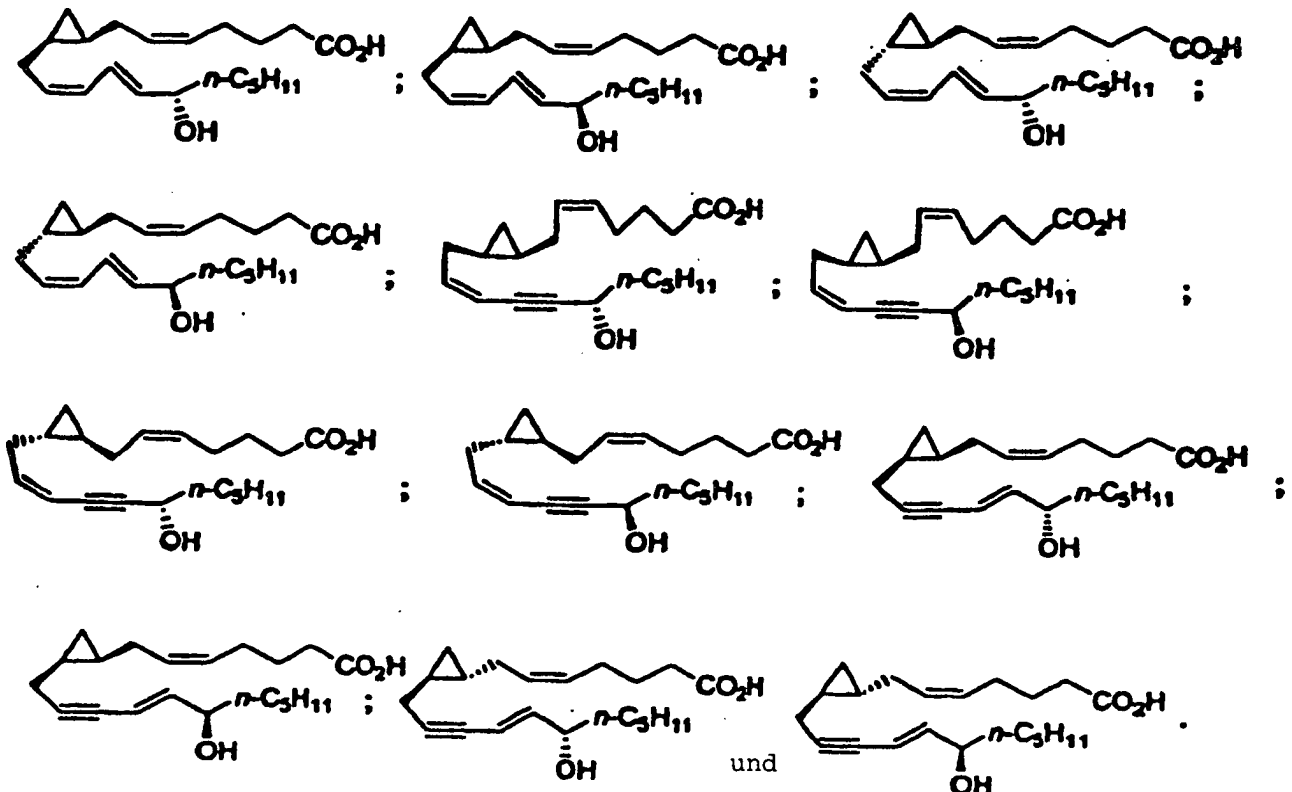
10. Verwendung nach Anspruch 9, wobei das Säugetier ein Mensch ist und die Verbindung topisch verabreicht wird.

11. Verwendung nach Anspruch 9, wobei in der Verbindung der Formel I  
 $R^1$   $CO_2R$  ist, wobei  $R$   $H$  ist oder ein ophthalmisch annehmbares kationisches Salz ist oder  $CO_2R$  einen ophthalmisch annehmbaren Esteranteil bildet;  
 $A$   $L_1$ - $A_2$ - $L_2$  ist;  
 $B$   $C \equiv C$  oder  $cis$ - $CH=CH$  ist und  $D$   $C \equiv C$  oder  $trans$ - $CH=CH$  ist;  
 $K$   $cis$ - $CH=CH$  ist und  
 $Y$

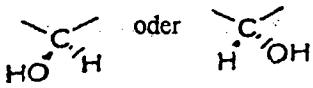


ist.

12. Verwendung nach Anspruch 11, wobei die Verbindung ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus

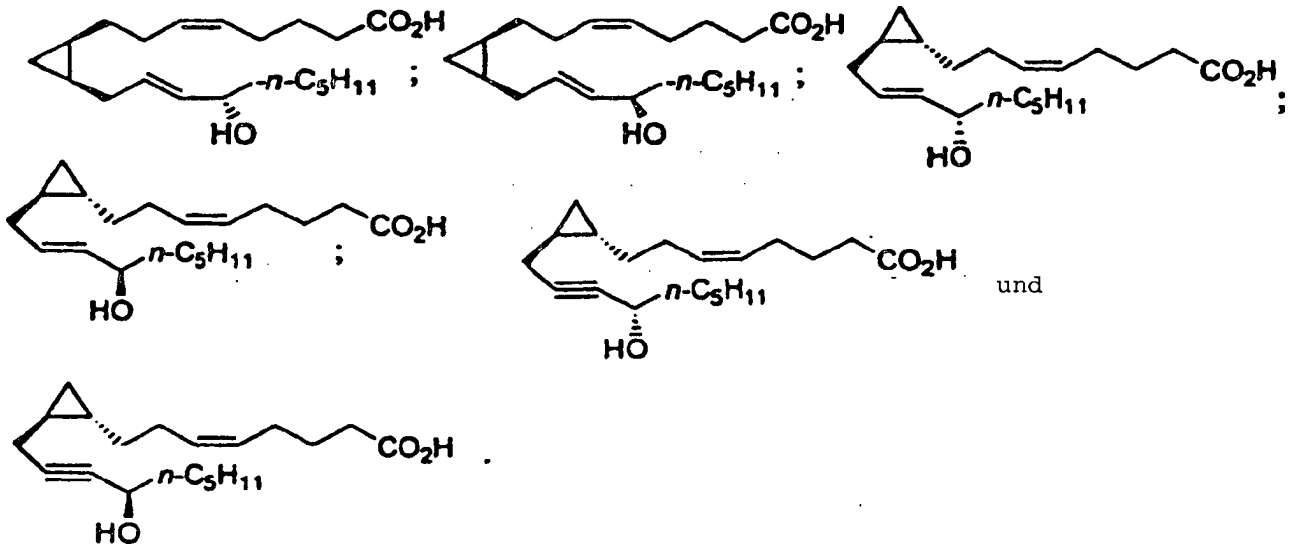


13. Verwendung nach Anspruch 9, wobei für die Verbindung der Formel I  
 $R^1$   $CO_2R$  ist, wobei  $R$   $H$  oder ein ophthalmisch annehmbares kationisches Salz ist, oder  $CO_2R$  einen ophthalmisch annehmbaren Esteranteil bildet;  
 $A$   $L_3$ - $A_2$ - $L_4$  ist;  
 $L_3$   $trans$ - $CH_2CH=CH$ ,  $trans$ - $CH=CHCH_2$  oder  $CH_2C \equiv C$  ist;  
 $X$   $trans$ - $CH_2CH_2CH=CH$ ,  $CH_2CH_2C \equiv C$ ,  $trans$ - $CH_2CH=CHCH_2$  oder  $trans$ - $CH=CHCH_2CH_2$  ist und  
 $Y$



ist.

14. Verwendung nach Anspruch 9, wobei die Verbindung ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus



15. Verwendung nach Anspruch 9, wobei für die Verbindung der Formel I

$R^1$   $CO_2R$  ist, wobei R H oder ein opthalmisch annehmbares kationisches Salz ist, oder  $CO_2R$  einen opthalmisch annehmbaren Esteranteil bildet;

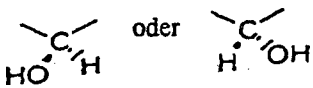
A  $L_5-A_2-L_3$  ist;

$L_3$   $trans-CH_2CH=CH$ ,  $trans-CH=CHCH_2$ ,  $CH_2C\equiv C$  oder  $CH_2CH_2CH_2$  ist;

B  $cis-CH=CH$  oder  $C\equiv C$  ist;

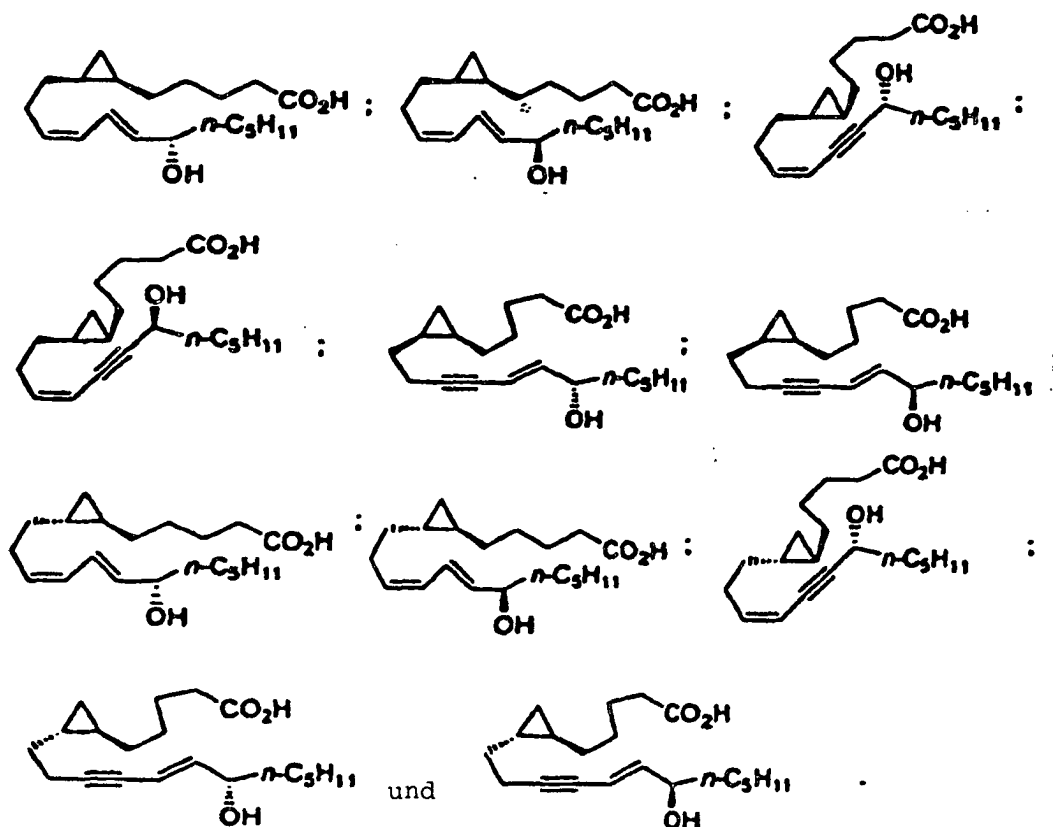
D  $trans-CH=CH$  oder  $C\equiv C$  ist und

Y



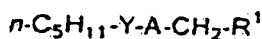
ist.

16. Verwendung nach Anspruch 15, wobei die Verbindung ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus



17. Verwendung nach Anspruch 9, wobei das trockene Auge und die anderen Leiden, die das Benetzen des Auges erfordern, Symptome von trockenem Auge sind, die mit einer refraktiven Chirurgie verbunden sind.

18. Verbindung der Formel I



I

worin

$\text{R}^1$   $\text{CO}_2\text{R}$ ,  $\text{CONR}^2\text{R}^3$ ,  $\text{CH}_2\text{OR}^4$ ,  $\text{CH}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $\text{CH}_2\text{N}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Hal}$ ,  $\text{CH}_2\text{NO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{SR}^{20}$ ,  $\text{COSR}^{21}$  oder 2,3,4,5-Tetrazol-1-yl ist, wobei

$\text{R}$  H oder ein pharmazeutisch annehmbares Kation ist oder  $\text{CO}_2\text{R}$  einen pharmazeutisch annehmbaren Esteranteil bildet;

$\text{NR}^2\text{R}^3$ ,  $\text{NR}^5\text{R}^6$  gleich oder verschieden sind und eine freie oder funktionell modifizierte Aminogruppe beinhalten;

$\text{OR}^4$  eine freie oder funktionell modifizierte Hydroxygruppe beinhaltet;

Hal F, Cl, Br oder I ist;

$\text{R}^{20}$  H, Alkyl, Acyl ist;

$\text{R}^{21}$  H oder ein pharmazeutisch annehmbares Kation ist oder  $\text{COSR}^{21}$  einen pharmazeutisch annehmbaren Thioesteranteil bildet;

A  $\text{L}_1\text{-A}_2\text{-L}_2$ ,  $\text{L}_3\text{-A}_2\text{-L}_4$  oder  $\text{L}_5\text{-A}_2\text{-L}_3$  ist,

$\text{A}_2$   ist;

$\text{L}_1$   $\text{CH}_2\text{-B-D}$  ist;

B und D gleich oder verschieden sind und  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CH=CH}$  oder  $\text{C}\equiv\text{C}$  bedeuten;

$\text{L}_2$   $\text{CH}_2\text{-K-CH}_2\text{CH}_2$  ist;

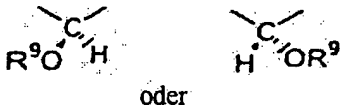
K  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CH=CH}$  oder  $\text{C}\equiv\text{C}$  ist;

$\text{L}_3$   $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH=CH}$ ,  $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}$ ,  $\text{CH=CHCH}_2$ ,  $\text{C}\equiv\text{CH}_2$  oder  $\text{CH=C=CH}$  ist;

$\text{L}_4$   $\text{X-CH}_2\text{CH}_2$  ist;

X  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH=CH}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH=CHCH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2$ ,  $\text{CH=CHCH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH=C=CH}$  oder  $\text{CH=C=CHCH}_2$  ist;

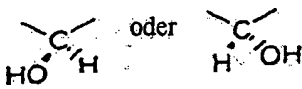
$L_5$   $CH_2CH_2$ -B-D ist und  
 $Y$   $C(O)$  (d.h. eine Carbonylgruppe) ist oder  $Y$



ist, wobei  $R^9O$  eine freie oder funktionell modifizierte Hydroxygruppe bildet.

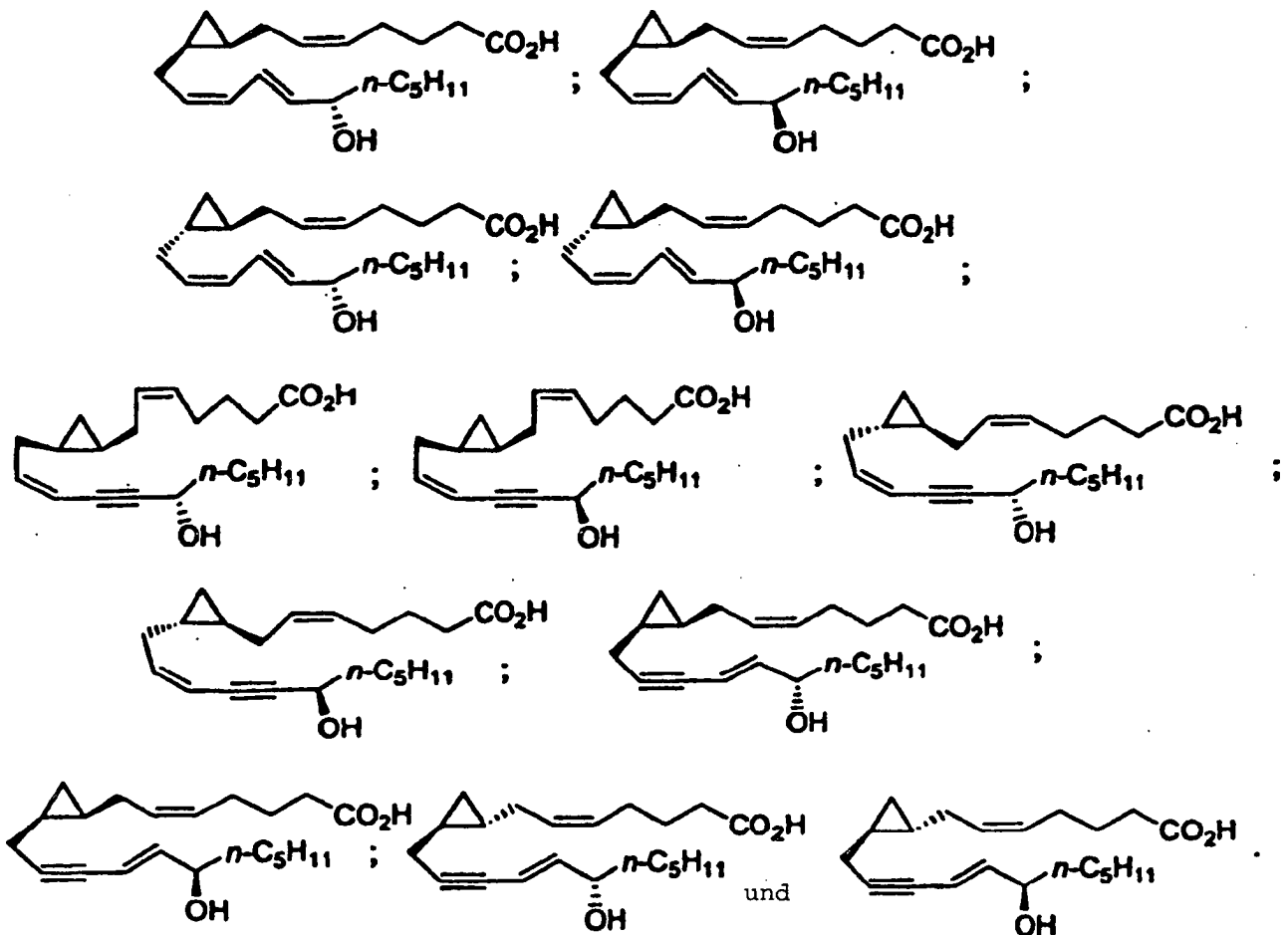
19. Verbindung nach Anspruch 18, wobei  
 $R^1$   $CO_2R$  ist, wobei  $R$   $H$  oder ein ophthalmisch annehmbares kationisches Salz ist oder  $CO_2R$  einen ophthalmisch annehmbaren Esteranteil bildet;

$A$   $L_1$ - $A_2$ - $L_2$  ist;  
 $B$   $C\equiv C$  oder *cis*- $CH=CH$  ist und  $D$   $C\equiv C$  oder *trans*- $CH=CH$  ist;  
 $K$  *cis*- $CH=CH$  ist und  
 $Y$



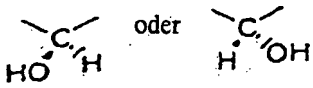
ist.

20. Verbindung nach Anspruch 19, wobei die Verbindung ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus



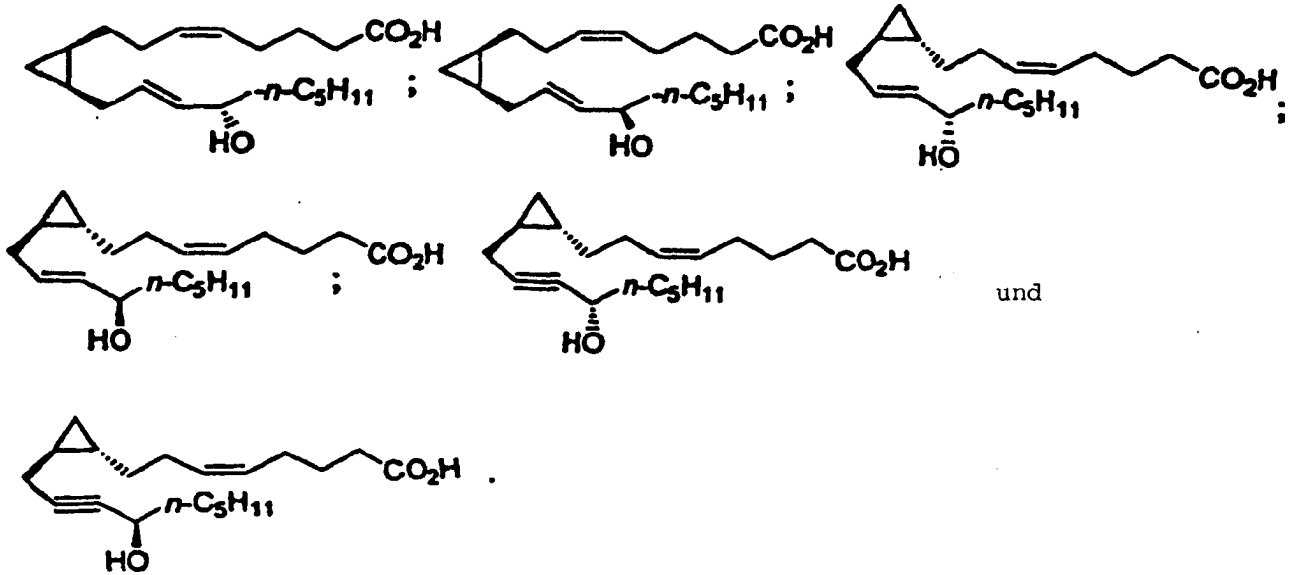
21. Verbindung nach Anspruch 18, wobei  
 $R^1$   $CO_2R$  ist, wobei  $R$   $H$  oder ein ophthalmisch annehmbares kationisches Salz ist, oder  $CO_2R$  einen ophthalmisch annehmbaren Esteranteil bildet;

$A$   $L_3$ - $A_2$ - $L_4$  ist;  
 $L_3$  *trans*- $CH_2CH=CH$ , *trans*- $CH=CHCH_2$  oder  $CH_2C\equiv C$  ist;  
 $X$  *trans*- $CH_2CH_2CH=CH$ ,  $CH_2CH_2C\equiv C$ , *trans*- $CH_2CH=CHCH_2$  oder *trans*- $CH=CHCH_2CH_2$  ist und  
 $Y$



ist.

22. Verbindung nach Anspruch 21, wobei die Verbindung ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus



23. Verbindung nach Anspruch 18, wobei

$R^1$   $CO_2R$  ist, wobei R H oder ein ophthalmisch annehmbares kationisches Salz ist, oder  $CO_2R$  einen ophthalmisch annehmbaren Esteranteil bildet;

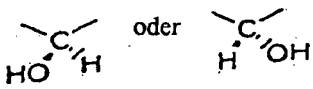
A  $L_5-A_2-L_3$  ist;

$L_3$   $trans-CH_2CH=CH$ ,  $trans-CH=CHCH_2$ ,  $CH_2C\equiv C$  oder  $CH_2CH_2CH_2$  ist;

B  $cis-CH=CH$  oder  $C\equiv C$  ist;

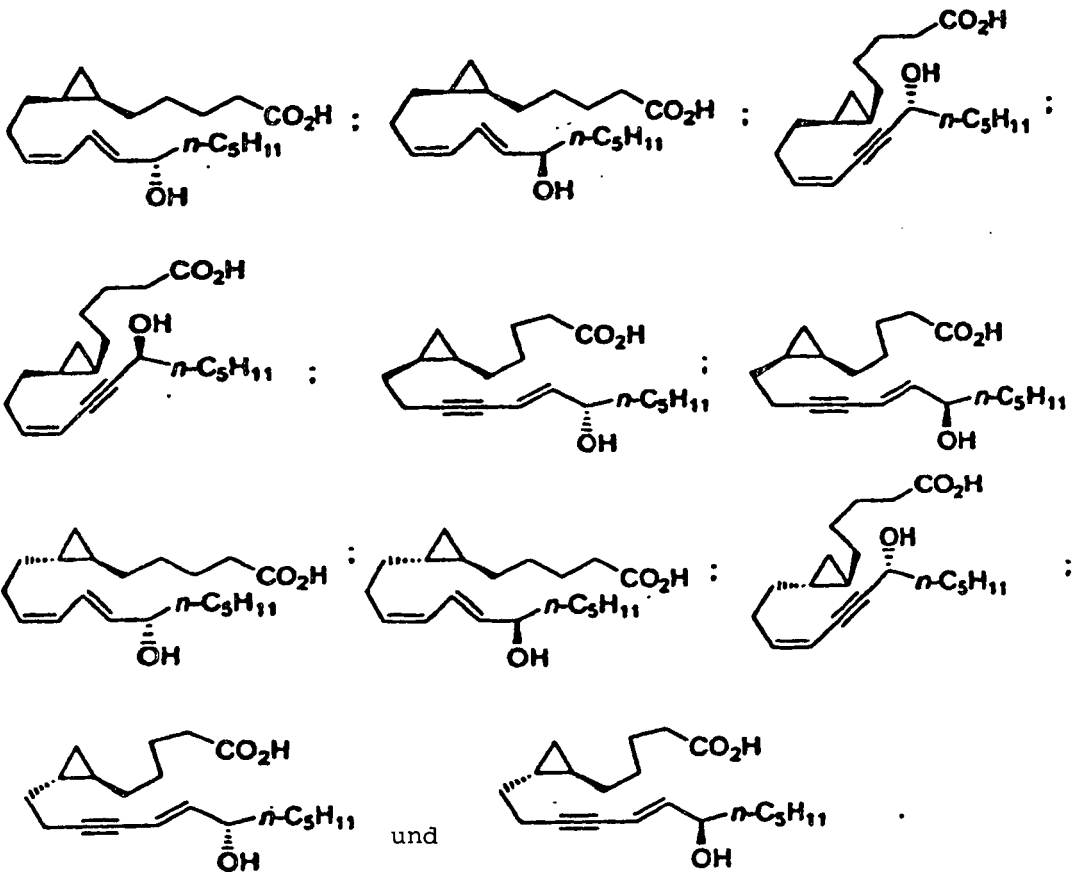
D  $trans-CH=CH$  oder  $C\equiv C$  ist und

Y



ist.

24. Verbindung nach Anspruch 23, wobei die Verbindung ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus



Es folgt kein Blatt Zeichnungen