

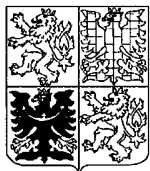
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 846

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **04.09.1998**

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

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/058252**

(33) Země priority: **US**

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

(86) PCT číslo: **PCT/US98/18594**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/12898**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 C 405/00

A 61 K 31/5575

A 61 P 19/10

(71) Přihlašovatel:

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

(72) Původce:

Wos John August, Cincinnati, OH, US;
Delong Mitchell Anthony, West Chester, OH, US;
Amburgey Jack S. Jr., Loveland, OH, US;
De Biswanath, Cincinnati, OH, US;
Dai Haiyan George, Drexel Hill, PA, US;
Soper David Lindsey, Monroe, OH, US;

(74) Zástupce:

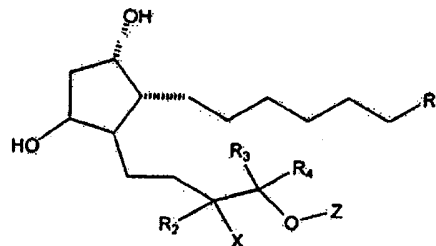
PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,
14000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Látka se strukturou aromatických
substituovaných prostaglandidů a jejich použití
pro léčbu poruch kostí**

(57) Anotace:

Nový analog PGF; sloučenina s obecným vzorcem (I), kde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X a Z jsou definovány dále. Optické izomery, diastereomery a enantiomery látky podle výše uvedeného vzorce a její farmaceuticky přijatelné soli, biohydrolizovatelné amidy, estery a imidy. Látka podle navrhovaného vynálezu je použitelná pro léčbu řady poruch nebo chorob, jako jsou kostní poruchy a glaukomy. Farmaceutický prostředek obsahující tyto látky. Způsob léčby poruch kostí a glaukomů za použití těchto látek nebo prostředků tyto látky obsahujících.



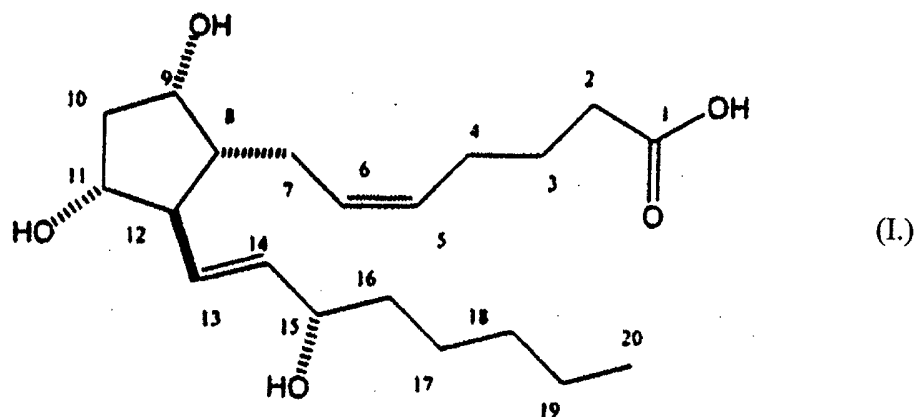
LÁTKA SE STRUKTUROU AROMATICKÝCH SUBSTITUOVANÝCH PROSTAGLANDINŮ A JEJÍ POUŽITÍ PRO LÉČBU PORUCH KOSTÍ

OBLAST TECHNIKY

Navrhovaný vynález popisuje některé nové analogy přirozeně se vyskytujících prostaglandinů. Konkrétně, předmětem navrhovaného vynálezu jsou nové analogy Prostaglandinu F. Navrhovaný vynález dále popisuje způsoby použití těchto nových analogů Prostaglandinu F. Preferovanou variantou použití je léčba kostních poruch a glaukomů.

DOSAVADNÍ STAV TECHNIKY

Přirozeně se vyskytující prostaglandiny (PGA, PGB, PGE, PGF a PGI) jsou C-20 nenasycené mastné kyseliny. PGF₂α, přirozeně se vyskytující Prostaglandin F u člověka je charakteristický hydroxylovou skupinou na C₉ a C₁₁ pozici alicyklického kruhu a cis dvojnou vazbou mezi C₅ a C₆ a trans dvojnou vazbou mezi C₁₃ a C₁₄. PGF₂α bude mít tedy obecný vzorec:



Analogy přirozeně se vyskytujícího Prostaglandinu F jsou dobře známy v současném stavu techniky. Např. Viz U.S. patent č: 4,024,179, Bindra a Johnson, 17.5. 1977, německý patent č: DT-0002,460,990, Beck, Lerch, Seeger a Teufel, 1.6.1976, U.S. patent č: 4,128,720, Hayashi, Kori a Miyake, 5.1. 1978, U.S. patent č:4,011,262, Hess, Johnson, Bindra, Shaaf, 8.3. 1977, U.S. patent č:3,776,938 Bergstorm a Sjoval, 4.1. 1973, P.W. Collins and S.W. Djuric "Synthesis of Therapeutically Useful Prostaglandins and Prostacyclin Analogs", Chem. Rev. Vol. 93 (1993), pp. 1533-1564, G.L. Bundy and F.H. Lincoln "Synthesis of 17-Phenyl-18,19,20-Trinorprostaglandins : I. The PG₁ Series", Prostaglandins Vol. 9 No. 1 (1975), pp. 1-4, W. Bartman, G-Beck, U. Lerch, H. Teufel and B. Scholkens "Luteolytic Prostaglandins: Synthesis



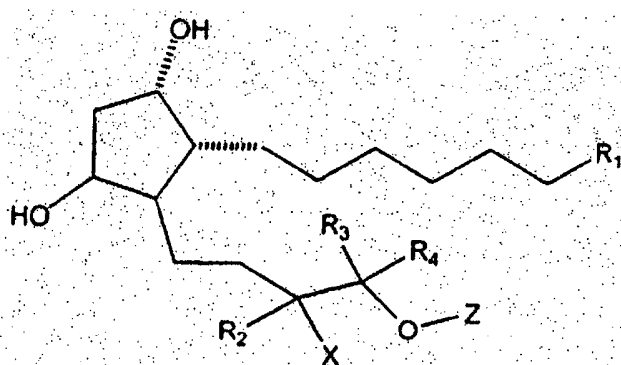
and Biological Activity" Prostaglandins. Vol. 17 No. 2 (1979), pp. 301-311, C. Iljebis, G. Selen, B. Resul, J. Sternschantz and U. Hacksell, "Derivatives of 17-Phenyl-18,19,20-trinorprostaglandin $F_{2\alpha}$ Isopropylester: Potential Antiglaucoma agents", Journal of Medicin Chemistry, Vol. 38 No. 2 (1995), pp. 289-304.

Přirozeně se vyskytující prostaglandiny jsou známy svým širokým spektrem farmakologických vlastností. Například, bylo zjištěno, že prostaglandiny: relaxují hladké svalstvo, což vede k vazodilataci a bronchodilataci, inhibují sekreci kyseliny v trávicím traktu, inhibují agregaci krevních destiček, snižují intraokulární tlak a indukují únavu. Ačkoliv, přirozeně se vyskytující prostaglandiny jsou charakteristické svým specifickým účinkem prostřednictvím konkrétního prostaglandinového receptoru, nejsou přímo specifické proti žádnému prostaglandinovému receptoru. O přirozeně se vyskytujících prostaglandinech je známo, že mají nežádoucí postranní efekty jako jsou záněty nebo podráždění pokožky, pokud jsou podány systémově. Obecně se má za to, že rychlý metabolismus prostaglandinů následující jejich uvolnění v organismu limituje jejich účinek na poměrně malou oblast. To účinně zabrání prostaglandinům stimulovat prostaglandinové receptory v celém těle a způsobuje efekt pozorovaný při systémovém podání přirozeně se vyskytujících prostaglandinů. Prostaglandiny, obzvláště prostaglandiny typu E (PGE), jsou známy jako silné stimulatory resorpce kostí. $PGF_{2\alpha}$ je také dobře známý simulátor resorpce kostí, i když ne tak silný jako PGE_2 . Také bylo ukázáno, že $PGF_{2\alpha}$ má slabý účinek na formování kostí. Je možné, že některé účinky $PGF_{2\alpha}$ na resorpci kostí, formování a buněčné dělení mohou být dány zvýšením endogenní produkce PGF_2 .

Široké spektrum farmakologických charakteristik přirozeně se vyskytujících prostaglandinů a vedlejší účinky při systémovém podání těchto přirozeně se vyskytujících prostaglandinů, nutí ke snaze připravit analog přirozeně se vyskytujících prostaglandinů který by byl specifický pro některý konkrétní receptor nebo skupinu receptorů. Řada těchto analogů je známá v současném stavu techniky. A ačkoliv je jich známé velké množství stále přetrvává potřeba přípravy silného prostaglandinového analogu vhodného pro léčbu řady kostních chorob a poruch.

PODSTATA VYNÁLEZU

Navrhovaný vynález popisuje nový analog PGF. Konkrétně se navrhovaný vynález týká látky s obecným vzorcem:



(II.)

Kde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X a Z jsou definovány dále.

Navrhovaný vynález popisuje optické izomery, diastereomery a enantiomery látky podle výše uvedeného vzorce a její farmaceuticky přijatelné soli, biohydrolizovatelné amidy, estery a imidy. Látka podle navrhovaného vynálezu je použitelná pro léčbu řady poruch nebo chorob, jako jsou kostní poruchy a glaukomy. Navrhovaný vynález dále popisuje farmaceutický prostředek obsahující tyto látky. Navrhovaný vynález také popisuje způsob léčby poruch kostí a glaukomů za použití těchto látek nebo prostředků tyto látky obsahujících.

Definice použitých termínů

“Acyl” je skupina vhodná pro acylaci dusíkového atomu do podoby amidu nebo karbamátu nebo atomu kyslíku vytvářejícího takesterovou skupinu. Preferované acylové skupiny jsou benzoyl, acetyl, tert-butyl acetyl, para-fenyl benzoil a trifluoroacetyl. Vhodnější jsou pak acetyl a benzoil. Nejvhodnější skupina je acetyl.

“Alkyl” je nesubstituovaný nebo substituovaný nasycený uhlovodíkový radikál mající od 1 do 18 uhlíkových atomů, lépe pak od 1 do 12 uhlíkových atomů, ještě lépe od 1 do 6 uhlíkových atomů, nejlépe pak od 1 do 4 uhlíkových atomů. Alkylový řetězec může být přímý nebo větvený. Preferovaný alkylový řetězec bude obsahovat jednu nebo dvě větve, lépe pak jednu větev. Výhodný alkylový řetězec je nasycený. Nenasycený alkyl obsahuje jednu nebo dvě dvojně vazby a/nebo jednu trojnou vazbu, lépe pak jednu dvojnou vazbu. Alkylový řetězec je nesubstituovaný nebo substituovaný a pak obsahuje od 1 do 4 substituentů. Výhodný alkylový řetězec je nesubstituovaný. Výhodný substituovaný alkylový řetězec je mono- di nebo trisubstituovaný. Výhodnými substituenty alkylového řetězce jsou halo-, hydroxy- skupiny, aryl (např. fenyl, tolyl, alkyloxfenyl, alkyloxykarbonylfenyl, halofenyl), heterocyklus a heteroaryl.



„Aromatický cyklus“ je aromatický uhlovodíkový cyklický radikál. Aromatické cykly mohou být monocyklické nebo fúzní bicyklické systémy. Monocyklické aromatické cykly budou celkem obsahovat od 5 do 10 atomů, lépe pak od 5 do 7 atomů, a nejlépe pak od 5 do 6 atomů. Bicyklické aromatické cykly obsahují od 8 do 12 atomů, lépe pak od 9 do 10 atomů. Aromatické cykly mohou být nesubstituované nebo substituované od 1 do 4 substituentů na kruh. Preferovanými substituenty aromatických cyklů jsou halo-, cyano- skupiny, alkyl, heteroalkyl, haloalkyl, fenyl, fenoxi skupina nebo jejich kombinace. Vhodnějšími substituenty jsou halo skupina nebo haloalkyl. Preferované aromatické cykly jsou naftyl a fenyl. Nejvhodnější aromatický cyklus je fenyl.

„Karbocyklický alifatický cyklus“ je nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový cyklus. Karbocyklický alifatický cyklus není aromatický. Karbocyklické alifatické cykly mohou být monocyklické nebo fúzní, spojené mostem nebo mohou tvořit spirocyklický systém. Monocyklické karbocyklické alifatické cykly budou celkem obsahovat od 4 do 10 atomů, lépe pak od 4 do 7 atomů a nejlépe pak od 5 do 6 atomů. Bicyklické karbocyklické alifatické cykly obsahují od 8 do 12 atomů, lépe pak od 9 do 10 atomů v cyklu. Karbocyklické alifatické cykly mohou být nesubstituované nebo substituované od 1 do 4 substituentů na kruh. Výhodnými substituenty karbocyklických alifatických kruhů jsou halo-, cyano- skupiny, alkyl, heteroalkyl, haloalkyl, fenyl, fenoxi skupina nebo jejich kombinace. Vhodnějšími substituenty jsou halo skupina nebo haloalkyl. Preferované karbocyklické alifatické cykly jsou cyklopentyl, cyklohexyl, cyklohexenyl, cykloheptyl a cyklooktyl. Vhodnější karbocyklické alifatické cykly jsou cyklohexyl, cykloheptyl a cyklooktyl. Nejvhodnější karbocyklický alifatický cyklus je cykloheptyl.

„Halo- skupina“ je radikál tvořený atomem chloru, bromu, fluoru nebo jodu. Výhodnými halo-skupinami jsou chloro a fluoro radikály, nejvhodnější jsou fluoro radikály.

„Haloalkyl“ je přímý, větvený nebo cyklický uhlovodík substituovaný jedním nebo více halo-substituenty. Výhodný haloalkyl obsahuje 1 až 12, lépe pak 1 až 6 a nejlépe 1 až 3 atomy uhlíku. Preferovanými halo- substituenty jsou chloro a fluoro radikály. Nejvhodnější haloalkyl je trifluoromethyl.

„Heteroalkyl“ je nasycený nebo nenasycený řetězec obsahující uhlík a alespoň jeden heteroatom, přičemž žádné dva heteroatomy spolu nesousedí. Heteroalkyl obsahuje 1 až 18, lépe pak 1 až 12, ještě lépe 1 až 6 a nejlépe 1 až 4 atomy (atomy uhlíku plus heteroatomy). Heteroalkyl může být přímý nebo větvený. Výhodný větvený heteroalkylový řetězec bude obsahovat jednu nebo dvě větve, lépe pak jednu větev. Výhodný heteroalkylový řetězec je nasycený. Nenasycený heteroalkyl obsahuje jednu nebo více dvojných vazeb a/nebo jednu nebo více trojných vazeb.

nebo substituovaný nasycený radikál obsahující od 2 do 8 jednotek, které představují uhlíkové atomy a jeden nebo dva heteroatomy. Výhodný nenasycený heteroalkylový řetězec obsahuje jednu nebo dvě dvojně vazby a jednu trojnou vazbu, lépe pak jednu dvojnou vazbu. Heteroalkylový řetězec je nesubstituovaný nebo substituovaný a pak obsahuje od 1 do 4 substituentů. Výhodný heteroalkylový řetězec je nesubstituovaný. Výhodný substituovaný heteroalkylový řetězec je mono- di nebo trisubstituovaný. Výhodnými substituenty heteroalkylového řetězce jsou halo-, hydroxy- skupiny, aryl (např. fenyl, tolyl, alkyloxyfenyl, alkyloxykarbonylfenyl, halofenyl), heterocyklus a heteroaryl. Alkylový řetězec může být substituovaný např. těmito substituenty je hetroalkyl: alkoxy (např. methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, pentoxy), aryloxy (např. fenoxi, chlorfenoxi, tolyloxy, methoxyfenoxi, benzyloxy, alkyloxy karbonylfenoxi, acyloxyfenoxi), acyloxy (např. propionyloxy, benzoyloxy, acetoxy), karbamoyloxy, karboxy, merkaptó, alkylthio, acylthio arylthio (např. fenylthio, chlorfenylthio, alkylfenylthio, alkoxyfenylthio, benzylthio, alkoxykarbonylfenylthio), amino (např. amino, mono- a di- C_1 až C_3 alkanylamino, methylfenylamino, methylbenzylamino, C_1 až C_3 alkanylamido, karbamido, ureido, guanidino).

“Heteroatom” je atom dusíku, síry nebo kyslíku. Skupina obsahující jeden nebo více heteroatomů může obsahovat rozdílné heteroatomy.

„Heterocyklický alifatický cyklus“ je nasycený nebo nenasycený uhlovodíkový cyklus obsahující od 1 do 4 heteroatomů, přičemž žádné dva heteroatomy spolu nesousedí a žádný uhlíkový atom v heterocyklu s připojeným heteroatomem nemá připojenou žádnou hydroxylovou, amino nebo thiolovou skupinu. Heterocyklický alifatický cyklus není aromatický. Heterocyklické alifatické cykly mohou být monocyklické nebo fúzní, či spojené mostem a tak mohou tvořit bicyklický systém. Monocyklické heterocyklické alifatické cykly budou celkem obsahovat od 4 do 10 atomů (uhlíkových i heteroatomů), lépe pak od 4 do 7 atomů a nejlépe pak od 5 do 6 atomů. Bicyklické heterocyklické alifatické cykly obsahují od 8 do 12 atomů, lépe pak od 9 do 10 atomů v cyklu. Heterocyklické alifatické cykly mohou být nesubstituované nebo substituované od 1 do 4 substituentů na kruh. Výhodnými substituenty heterocyklických alifatických kruhů jsou halo-, cyano- skupiny, alkyl, heteroalkyl, haloalkyl, fenyl, fenoxi skupina nebo jejich kombinace. Vhodnějšími substituenty jsou halo skupina nebo haloalkyl. Preferované heterocyklické alifatické cykly jsou piperizil, morfolinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl a piperidyl.

“Heteroaromatický cyklus” je aromatický cyklický systém obsahující uhlík a od 1 do 4 heteroatomů v cyklu. Heteroaromatické cykly mohou být monocyklické nebo fúzní, bicyklické systémy. Monocyklické heteroaromatické cykly budou celkem obsahovat od 5 do 10 atomů

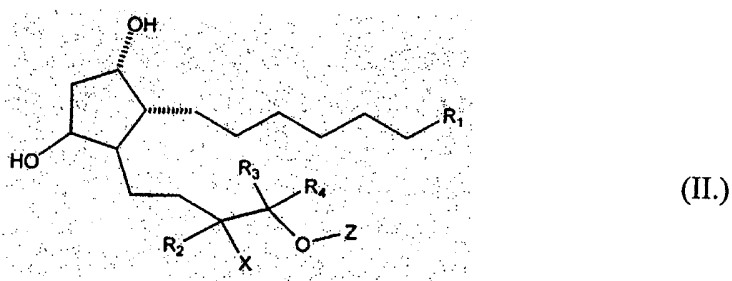
(uhlíkových i heteroatomů), lépe pak od 5 do 7 atomů a nejlépe pak od 5 do 6 atomů. Bicyklické heteroaromatické cykly obsahují od 8 do 12 atomů, lépe pak od 9 do 10 atomů v cyklu. Heteroaromatické cykly mohou být nesubstituované nebo substituované od 1 do 4 substituentů na kruh. Výhodnými substituenty heteroaromatických kruhů jsou halo-, cyano- skupiny, alkyl, heteroalkyl, haloalkyl, fenyl, fenoxyskupina nebo jejich kombinace. Vhodnějšími substituenty jsou halo skupina, haloalkyl nebo fenyl. Preferované heteroaromatické cykly jsou thienyl, thiazolo, purinyl, pyrimidyl, pyridyl a furanyl. Vhodnějšími heteroaromatickými cykly jsou thienyl, pyridyl a furanyl. Nejvhodnější heteroaromatický cyklus je thienyl.

„Nižší alkyl“ je alkylový řetězec obsahující od 1 do 6, lépe pak od 1 do 4 uhlíkových atomů.

„Fenyl“ je monocyklický aromatický cyklus, který může obsahovat od 1 do 4 substituentů. Substituenty mohou být v pozicích ortho meta nebo para na fenylovém cyklu, nebo v kombinacích. Preferovanými substituenty fenylu jsou halo-, cyano- skupiny, alkyl, heteroalkyl, haloalkyl, fenyl, fenoxyskupina nebo jejich kombinace. Vhodnějšími substituenty jsou halo skupina, nebo haloalkyl. Nejvhodnějším substituentem je halo skupina. Preferovaná pozice substituentů na fenylu je ortho nebo meta. Nejvhodnější pozicí pro substituci je orto.

Látky

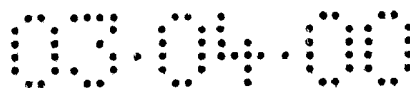
Navrhovaný vynález popisuje látku s následujícím obecným vzorcem:



Kde R_1 je CO_2H , $\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$, CO_2R_5 , CH_2OH , $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_5$, $\text{C}(\text{O})\text{NHR}_5$, $\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}_5$ nebo tetrazol, přičemž R_5 je alkyl, heteroalkyl, karbocyklický alifatický cyklus nebo heteroaromatický cyklus. Nejvhodnější R_5 je CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 . Výhodný R_1 je CO_2H , $\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$, CO_2CH_3 , $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, $\text{CO}_2\text{C}_3\text{H}_7$, $\text{CO}_2\text{C}_4\text{H}_9$, $\text{CO}_2\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_2$ a $\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}_5$. lépe pak je R_1 CO_2H , $\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$, CO_2CH_3 a $\text{CO}_2\text{C}_3\text{H}_5$. Nejvhodnější R_1 je CO_2H a CO_2CH_3 .

Ve výše uvedené struktuře je R_2 nižší alkyl. Výhodný R_2 je H nebo CH_3 . Nejvýhodnější R_2 je H.

Ve výše uvedené struktuře je X NR_6R_7 , OR_8 , SR_9 , $\text{S}(\text{O})\text{R}_9$ nebo $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_9$ nebo F, přičemž R_6 , R_7 a R_8 jsou nezávisle H, acyl, alkyl, heteroalkyl, karbocyklický alifatický kruh, heterocyklický alifatický kruh aromatický cyklus a heteroaromatický cyklus, a kde R_9 je alkyl, heteroalkyl,



karbocyklický alifatický kruh, heterocyklický alifatický kruh aromatický cyklus a heteroaromatický cyklus. Preferované R_6 a R_7 jsou H, CH_3 a acyl. Výhodný R_8 je H, CH_3 , CH_2CH_2OH . Výhodný R_9 je CH_3 a CH_2CH_2OH . Preferované X je NR_6R_7 a OR_8 . Nejvhodnější X je OH.

Ve výše uvedené struktuře jsou R_3 a R_4 nezávisle H, alkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, OR_{10} a nebo SR_{10} , přičemž oba R_3 a R_4 nejsou zároveň H. R_{10} je alkyl, heteroalkyl, karbocyklický alifatický kruh, heterocyklický alifatický kruh aromatický cyklus a heteroaromatický cyklus. R_{10} obsahuje od 1 do 8 atomů. Preferované R_3 je H a CH_3 . Preferované R_4 je H a CH_3 . Preferované R_{10} je CH_3 .

Ve výše uvedené struktuře je Y NR_{10} , S, $S(O)$ nebo $S(O)_2$, přičemž R_{10} je H, acyl, alkyl, heteroalkyl, karbocyklický alifatický kruh, heterocyklický alifatický kruh aromatický cyklus a heteroaromatický cyklus. Preferované R_{10} je H a CH_3 . Preferované Y je NH a S.

Ve výše uvedené struktuře je Z karbocyklický alifatický kruh, heterocyklický alifatický kruh aromatický cyklus a heteroaromatický cyklus. Preferované Z je monocyklický karbocyklický alifatický kruh, monocyklický heterocyklický alifatický kruh, monocyklický aromatický cyklus a monocyklický heteroaromatický cyklus. Vhodnější Z je monocyklický aromatický cyklus a monocyklický heteroaromatický cyklus. Nejvhodnější Z je thienyl nebo fenyl.

Navrhovaný vynález také popisuje optické izomery, diastereomery a enantiomery výše uvedené struktury. Tedy ve všech stereocentrech, pokud stereochemie není definována (C_{11} , C_{12} , C_{15} a C_{16}), je možné předpokládat oba epimery. Preferované stereovarianty ve všech stereocentrech popisovaných látek jsou ty které napodobují přirozeně se vyskytující $PGF_{2\alpha}$.

Bylo zjištěno, že nové analogy PGF podle navrhovaného vynálezu jsou použitelné pro léčbu kostních poruch, obzvláště pak těch u kterých je třeba značně zvýšit objem kostí, sílu kostí a pevnost kostí. Je překvapivé že látky podle navrhovaného vynálezu mají následující výhody pro terapii kostních poruch: (1) zvýšení počtu kostních trámčů indukci tvorby nových kostních trámčů, (2) zvětšení objemu kostí a síly kostí při udržení normální míry přestavby kostí a (3) zvýšení formování kostí na endosteálním povrchu bez nárůstu kortikální poréznosti.

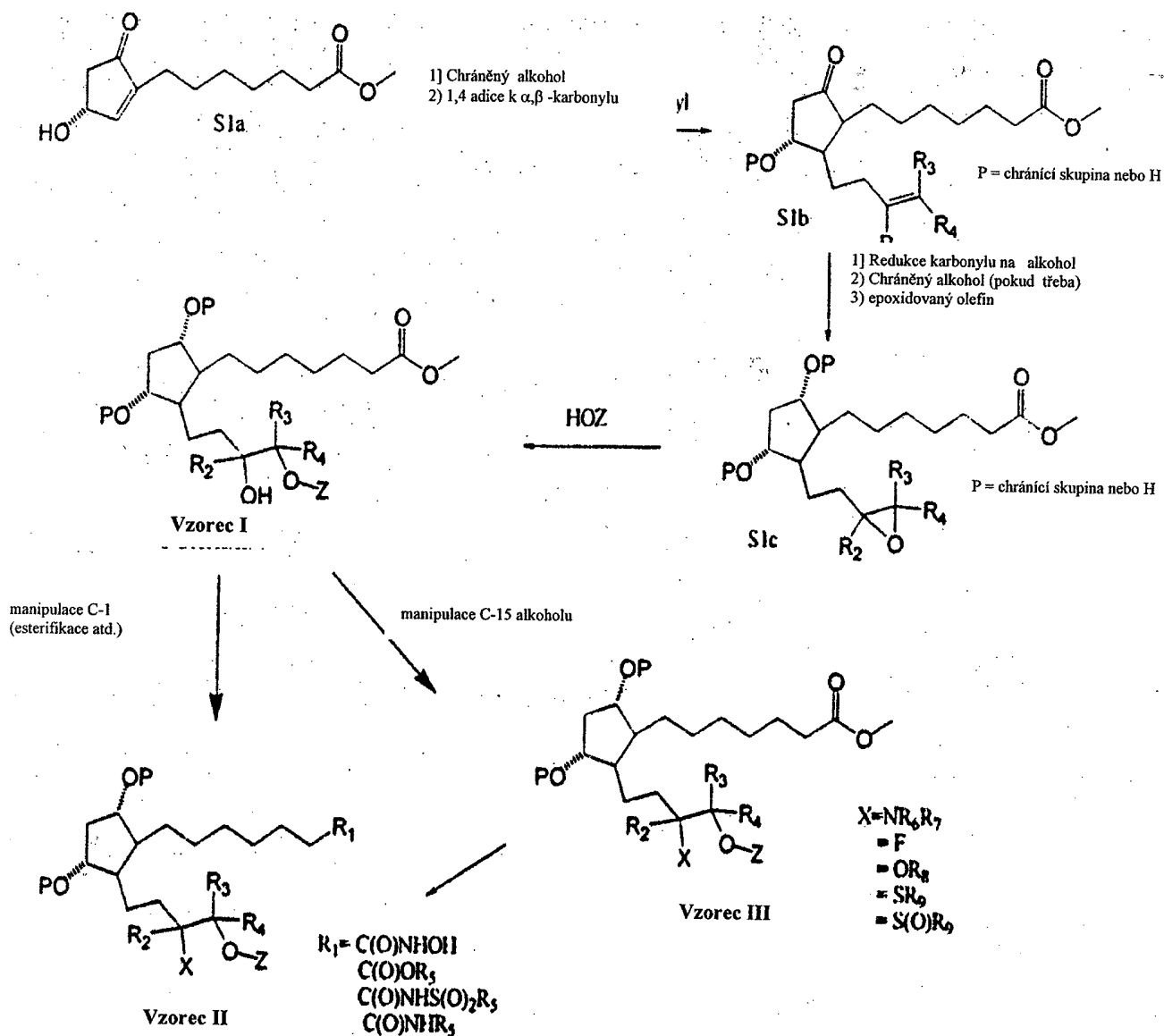
Pro stanovení a vyhodnocení farmakologické aktivity, bylo provedeno testování na pokusných zvířatech pomocí řady technik známých v současném stavu techniky. Například vliv popisovaných látek na kosti může být konvenčně demonstrován za použití technik určených k testování schopnosti látek podle navrhovaného vynálezu ovlivnit objem sílu a denzitu kostí. Příkladem těchto technik může být technika ovariektomie potkanů.

V této technice podstoupí šestiměsíční potkani ovariektomii, poté jsou 2 měsíce ponecháni v klidu a následně je jim denně subkutánně podávána testovaná látka. Kostní masa nebo denzita

může být pak měřena pomocí dual energy X-ray absorptometrií (DXA) nebo periferní kvantitativní počítačovou tomografií (pQCT) nebo mikro počítačovou tomografií (mCT). Alternativně je možné použít statickou a dynamickou histomorfometrii pro měření nárůstu objemu kostí nebo jejich formování.

Farmakologická aktivita pro glaukomy může být demonstrována za použití technik určených pro testování schopnosti popisovaných látek snížit intraokulární tlak. Příkladem těchto technik může být technika popsaná v C. Iljebriš, G. Selen, B. Resul, J. Sternschantz and U. Hacksell, „Derivatives of 17-Phenyl-18, 19, 20-trinorprostaglandin $F_1\alpha$ Isopropylester: Potential Antiglaucoma Agents“, Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 38 No. 2 (1995), pp. 289-304.

Látky použitelné v navrhovaném vynálezu mohou být připraveny technikami konvenční organické syntézy. Nejvhodnější postup syntézy je zobrazen na následujícím obecném reakčním schématu:



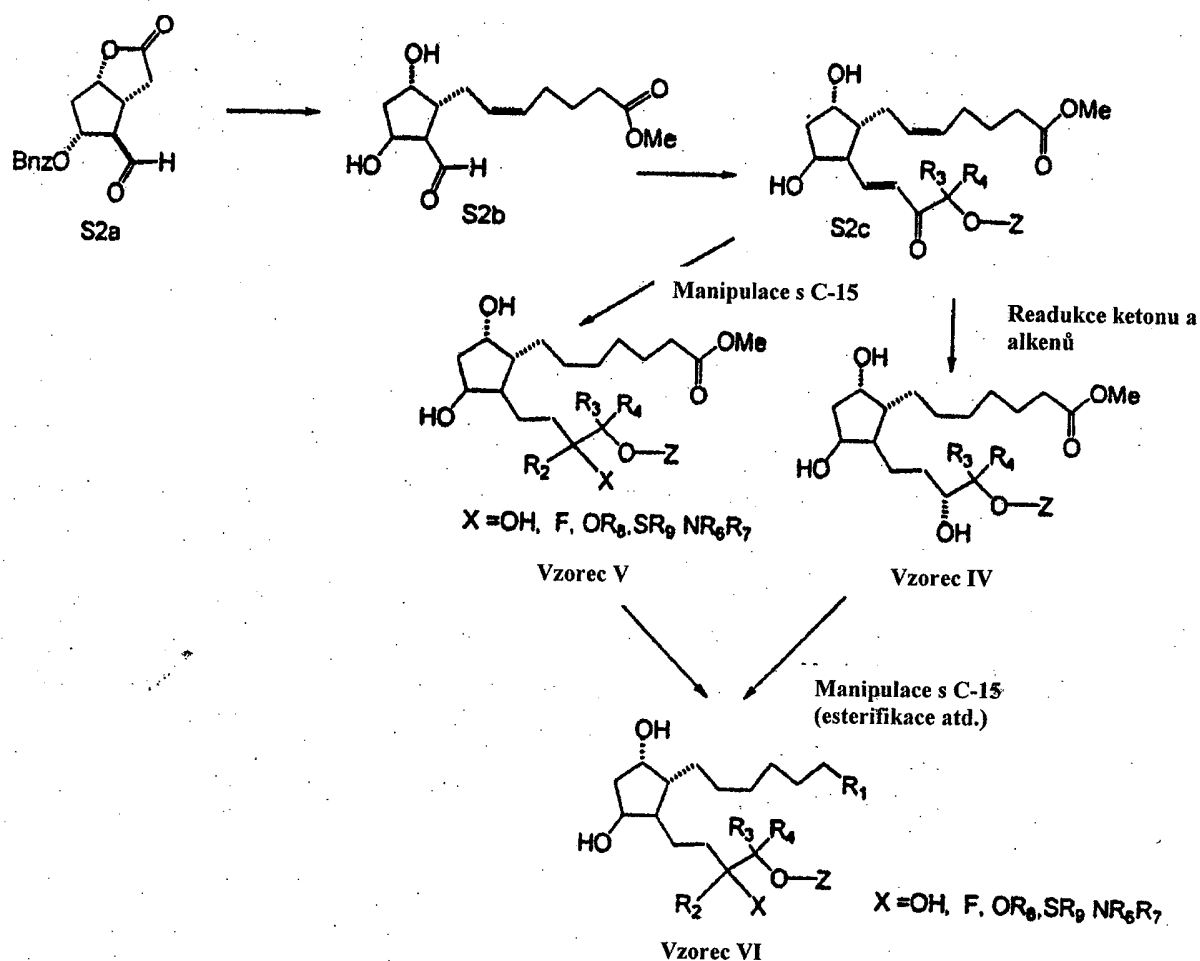
V schématu 1 jsou R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X, Y a Z stejné jak byly definovány výše. Methyl 7(3-(R)-hydroxy-5-oxo-1-cyclopent-1-yl) heptanoát (S1a) který je použit jako výchozí materiál pro syntézu podle schématu 1 je běžně komerčně dostupný (např. od Sumitomo Chemical Company, Tokyo, Japan nebo od Cayman Chemical Company, Ann Arbor, MI).

Ve výše uvedeném schématu 1 je, methyl 7(3-(R)-hydroxy-5-oxo-1-cyclopent-1-yl) heptanoát (S1a) chráněný většinou jako silyl ether a je vystaven podmínkám vedoucím k 1,4 adiční reakci vhodně substituovaného uhlíkového nukleofilu. Například je možné využít adice homo-allyl alkenů pomocí komplexní sloučeniny mědi. Tyto reakce vedou ke vzniku ketonu typu S1b, který je okamžitě redukován na alkohol většinou pomocí boronového redukčního agens. Tyto alkoholy mohou být, pokud je to třeba, během dalších reakcí chráněny. Jedná se o reakce kdy dochází k epoxidaci olefinu pomocí slabého epoxidačního činidla, jako je např. kyselina chlorperbenzoová, tak aby vznikla látka podle obecného vzorce S1c. Tyto epoxidy poté reagují s kyslíkovým nukleofilem za různých podmínek, obvykle však v přítomnosti Lewisových kyselin tak aby vznikla látka zobrazená obecným vzorcem I. Příklady 4 a 5 se týkají látky podle obecného vzorce I.

Látky zobrazené obecným vzorcem II jsou obvykle připraveny z látek podle obecného vzorce I pomocí reakce se známým reagens ovlivňujícím esterifikaci. Například, hydroxylamin transformuje ester funkčně na hydroxamovou kyselinu a LiOH transformuje ester na kyselinu. Příklady 1 až 3 a 13 až 16 se týkají látek podle obecného vzorce II.

Pro přípravu látek znázorněných obecným vzorcem III (viz příklad 20) jsou látky inkubovány s celou řadou agens o kterých je známo to že transformují sekundární alkoholy na halidy, ethery, aminy, sulfidy a sulfoxidy. Tyto reakce jsou popsány v Jerry March, Advanced Organic Chemistry. Látky zobrazené obecným vzorcem III mohou být následně transformovány na C_1 pozici na látky zobrazené obecným vzorcem II, za použití v podstatě stejných technik transformace látek podle obecného vzorce I na látky zobrazené obecným vzorcem II.

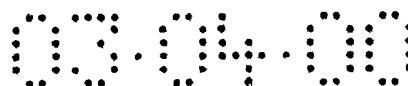
Schéma 2:



V schématu 2 jsou R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X a Z stejné jak byly definovány výše. Corey lakton (S2a) použitý jako výchozí materiál pro schéma 2 je běžně komerčně dostupný (např. od Sumitomo Chemical Company, Tokyo, Japan nebo od Cayman Chemical Company, Ann Arbor, MI).

Látky zobrazené obecným vzorcem IV jsou připraveny úpravou komerčně dostupného Corey laktonu (S2a) na pokročilý meziprodukt S2b (Tato reakce je popsána v příkladu 6). Meziprodukt S2b je spojen s β -ketofosfonátem, nebo jsou alkoholy vhodným způsobem chráněné a olefinální reakce proběhne tak, že po odstranění chránících skupin vzniknou látky typu S2c. Tyto látky jsou potom redukovány na alkeny a ketony aby vznikly látky zobrazené obecným vzorcem IV (viz příklad 12).

Látky zobrazené obecným vzorcem V jsou připraveny modifikací látek S2c vhodným ochráněním alkoholů, připojením R_2 , pokud je to žádoucí, a redukcí ketonu a alkenů následovanou manipulací s funkčními skupinami jak popisuje výše schéma 1. Látky zobrazené obecným vzorcem V jsou popisovány v příkladech 25, 26 a 28.



Látky zobrazené obecným vzorcem VI mohou být připraveny z látek podle obecného vzorce IV nebo V, reakcí C₁esteru jak popisuje výše schéma 1. Příklady 6 až 11, 17, 18, 22 až 24, 27 a 29 až 31 popisují látky zobrazené obecným vzorcem VI.

Tyto látky jsou izolované technikami známými v současném stavu techniky. Jedná se o např. extrakci, odpaření rozpouštědla, destilaci a krystalizaci.

Prostředek

Prostředek podle navrhovaného vynálezu obsahuje bezpečné a efektivní množství popisovaných látek a farmaceuticky přijatelný nosič. Jak je zde používán, termín „bezpečné a efektivní množství“ je takové množství dostatečné pro to aby pozitivně ovlivnilo léčenou poruchu, ale dostatečně nízké aby bylo zabráněno vážným postranním efektům (v rozumném poměru zisk / riziko), v rámci zvážení lékařů. Bezpečné a efektivní množství těchto látek bude kolísat podle konkrétních podmínek, věku a fyzické kondice pacienta který má být léčen, vážnosti poruchy, trvání léčby, povahy předešlé terapie, podle použitého farmaceuticky přijatelného nosiče a podobných faktorů známých a podléhajících expertíze každého lékaře.

Navíc kromě látek podle navrhovaného vynálezu obsahuje prostředek také farmaceuticky přijatelný nosič. Termín „farmaceuticky přijatelný nosič“ jak je zde používán popisuje jednu nebo více kompatibilních pevných nebo kapalných plnidel, rozpouštědel nebo enkapsulujících substancí které jsou vhodné pro podání subjektu. Termín „kompatibilní“ jak je zde používán popisuje složky použité v prostředku které jsou schopné smísit se s látkami podle navrhovaného vynálezu a s dalšími složkami tak aby mezi nimi nedocházelo k žádným reakcím které by snižovaly farmaceutickou účinnost prostředku za obvyklé situace. Farmaceuticky přijatelný nosič musí být samozřejmě dostatečně čistý a dostatečně netoxický, aby bylo možné použít ho k aplikaci na léčený subjekt.

Některé látky sloužící jako farmaceuticky přijatelné nosiče nebo jejich složky jsou sacharidy, celulóza a její deriváty jako jsou karboxymethylcelulózy, ethylcelulóza, celulózaacetát, práškový tragan, slad, želatina, talek, pevné lubrikanty jako je kyselina stearová, stearát hořečnatý, síran vápenatý, rostlinné oleje jako je olej z podzemnice olejné, olej z bavlíkových semen, sezamový olej, olivový olej, kukuřičný olej, olej z theobromy, sloučeniny typu polyolů jako jsou propylen glykol, glycerin, sorbitol, manitol, polyethylen glykol, kyselina alginová, emulzifikátory jako jsou Tweeny ®, zvlhčovačla jako jsou lauryl sulfát sodný, barviva, parfemační činidla, excipienty, látky nezbytné pro výrobu tablet, stabilizátory, antioxidanty, ochranné látky, voda neobsahující pyrogeny, izotonický fyziologický roztok a roztok fosfátového pufru.

Volba farmaceuticky přijatelného nosiče použitého v kombinaci s látkami podle navrhovaného vynálezu závisí na způsobu podávání dané látky. Látky podle navrhovaného vynálezu mohou být podávány systémově. Mohou být podávány transdermálně, orálně, parenterálně včetně transdermálních a podkožních injekcí, povrchově a/nebo intranasálně.

Vhodné množství látek podle navrhovaného vynálezu které bude pro léčbu použito může být stanoveno standartními experimenty na zvířecím modelu. Tímto modelem může být například normální nebo ovariktomizované krysy, fretky, psi a primátí modely, kromě člověka.

Preferovaná jednotka dávky určené pro injekci obsahuje sterilní roztok ve vodě, nebo fyziologickém roztoku či jejich směsi. Vhodné pH takového roztoku by mělo být okolo 7,4.

Vhodnými nosiči pro injekci nebo chirurgickou implantaci jsou hydrogely s kontrolovaným nebo stabilním uvolňováním.

Vhodné farmaceuticky přijatelné nosiče pro povrchovou aplikaci jsou ty určené pro použití v olejích, krémech, gelech a podobně. Pokud má být látka podávána perorálně, preferovanou formou jsou tablety, kapsule a podobně. Farmaceuticky přijatelné nosiče vhodné pro přípravu forem určených pro orální podávání jsou velmi dobře známe v současném stavu techniky. Jejich volba závisí na dalších parametrech jako je chuť, sena a skladovací stabilita, která nejsou kritické pro předmět navrhovaného vynálezu a bez problémů je každý odborník stanoví.

Způsob použití

Látky podle navrhovaného vynálezu jsou použitelné pro léčbu řady zdravotních poruch, jako jsou například poruch očí, vysoký tlak, kontrola fertility, nasální kongesce, neurogení poruchu močového měchýře, gastrointestinální poruchy, dermatologické choroby a osteoporóza.

Látky podle navrhovaného vynálezu jsou použitelné pro zvýšení objemu kostí a počtu kostních trámčů během jejich tvorby de novo, zvýšení masy kosti za udržování normální míry kostního odbourávání a formování kostí na endosteálním povrchu bez odstraňování kosti z existujícího kortexu. Tyto látky jsou tedy použitelné pro léčbu a prevenci kostních poruch.

Preferovanou cestou podání při léčbě kostních poruch je cesta transdermální nebo intranasální. Dalšími možnostmi je podání rektální, sublinguální a orální.

Rozmezí dávky pro látek podle navrhovaného vynálezu je od asi 0,01 do asi 1000 $\mu\text{g/kg}$ tělesné váhy, lépe pak asi 0,1 do asi 100 $\mu\text{g/kg}$ tělesné váhy, a nejlépe asi 1 do asi 50 $\mu\text{g/kg}$ tělesné váhy denně. Transdermální podávání zajišťuje stejnou sérovou a plasmatickou hladinu, což je založeno na způsobech známých odborníkovi v oboru farmakokinetiky a transdermálních lékových forem. Plasmatická hladina pro systémovou aplikaci je v rozsahu od asi 0,01 do 100 ng/ml, lépe pak od asi 0,05 do 50 ng/ml a nejlépe od asi 0,1 do 10 ng/ml. Zatímco tyto dávky

jsou založeny na denním podávání léčiva. Mohou být použity i hodnoty pro podávání týdně i měsíčně které by vyhovovaly klinickým požadavkům.

Dávky se mohou odlišovat v závislosti na pacientovi který má být léčen, na léčené poruše, způsobu aplikace atd. tak aby bylo dosaženo optimálního efektu.

Látky podle navrhovaného vynálezu jsou také použitelné pro snížení intraokulárního tlaku. Jsou tedy použitelné pro léčbu glaukomů. Preferovanou cestou aplikace je v případě léčby glaukomu podání povrchové.

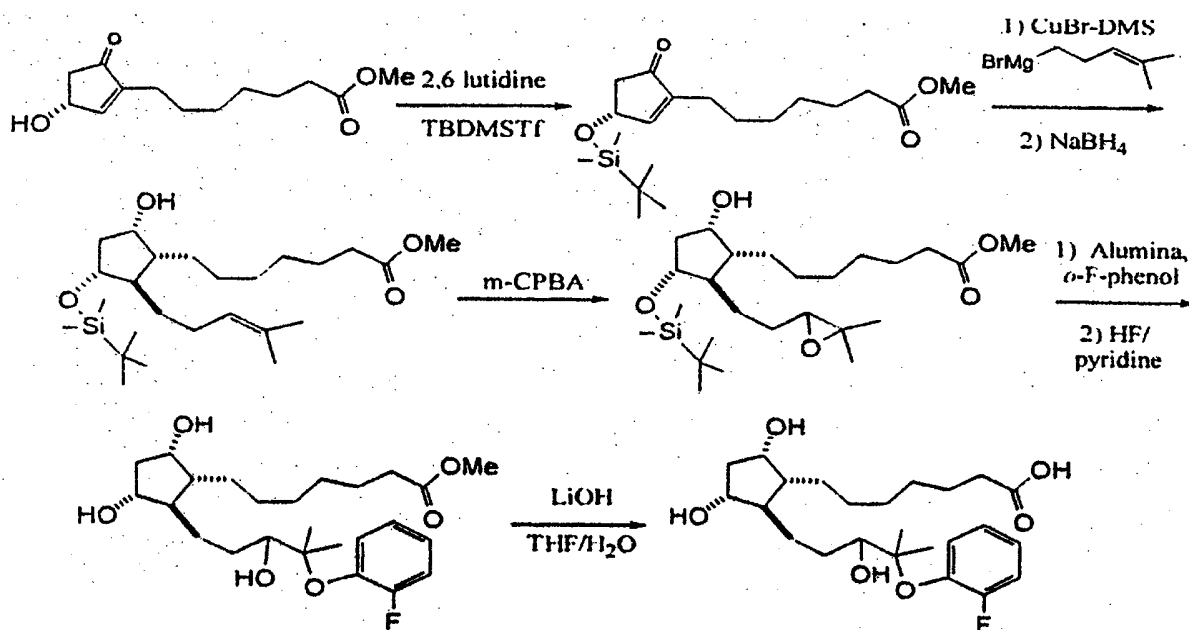
Následující nelimitující příklady popisují látky, prostředky a použití navrhovaného vynálezu.

PŘÍKLADY PROVEDENÍ VYNÁLEZU

Látky byly analyzovány pomocí ^1H a ^{13}C NMR, elementární analýzy, hmotnostní spektrometrie, hmotnostní spektrometrie s vysokým rozlišením a/nebo IR spektrální analýzy.

Obvykle byla používána inertní rozpouštědla, většinou v bezvodé formě. Např. tetrahydrofuran byl destilován ze sodíku a benzofenonu, diizopropylamin byl destilován z hydridu vápenatého a všechna ostatní rozpouštědla byla použita v odpovídající kvalitě. Chromatografie probíhala na silikagelu (70 až 230 mesh, Aldrich) nebo (230 až 400 mesh, Merck). Chromatografie v tenké vrstvě probíhala na sklech pokrytých silikagelem (200 až 300 mesh, Baker) a vizualizována pomocí UV, 5 % kyseliny fosfomolybdenové v ethanolu, nebo molybdatu amonného / síranu cerového v 10 % vodné H_2SO_4 .

PŘÍKLAD 1. Příprava 13,14-dihydro-16,16-dimethyl-16-(2-fluorofenoxy) 16-tetranor prostaglandinu $\text{F}_{1\alpha}$:



a. Methyl 7-(2-oxo-4-(1,1,2,2-tetramethyl-1-silapropoxy)cyklopent-1-enyl) heptanoát: K roztoku methyl -7-(3-(R)-hydroxy-5-oxo-1-cyklopenten-1-yl) heptanoátu (1 ekvivalent) v CH_2Cl_2 při -78°C je přidán 2,6 lutidin (1,3 ekvivalentu) po kapkách v průběhu 15 minut. Roztok je ponechán při -78°C a v průběhu 15 minut je po kapkách přidáván TBDMS Triflát (1,2 ekvivalentu) v CH_2Cl_2 . Reakční směs se ohřeje postupně na pokojovou teplotu a je míchána při této teplotě je míchána 15 hodin. Poté je přidána 10 % vodná HCl tak aby pH kleslo na méně než 5 a fáze jsou odděleny. Vodná fáze je extrahována CH_2Cl_2 a organické fáze jsou kombinovány. Organická fáze je promyta slanou vodou, vysušena (Na_2SO_4) a zakoncentrována. Residuum je destilováno ve vakuu (10 mm Hg) aby vznikl silyl ether.

b. Methyl 7-(5-(4-methyl-pent-3-enyl)-2-hydroxy-4-(1,1,2,2-tetramethyl-1-silapropoxy) cyklopentyl) heptanoát: Aby se rozpustil prášek Mg^0 (2 ekvivalenty) v THF při pokojové teplotě, je přidán jeden krystal I_2 a 1-bromoisopren (2 ekvivalenty) po kapkách během 10 minut. Reakce se stává exothermickou ja je látka postupně přidávána. Když je přidávání ukončeno je reakční směs po tři hodiny ponechána a postupně ochlazena na pokojovou teplotu. Grignardovo reagens je naředěno THF a přidáno pomocí kanyly do lahve s třemi hrdly vybavené mechanickým míchadlem a naplněné CuBr jako dimethyl sulfidovým aduktem (DMS) (2 ekvivalenty) v roztoku THF / DMS v poměru 1:1 a při -78°C . Po přidání Grignardova reagens (asi 20 minut) je reakční směs míchána 1 hodinu při -78°C . Roztok ketonu (1 ekvivalent) v THF je poté přidán po kapkách během 25 minut. Reakční směs je míchána při -78°C po dobu 15 minut a poté ponechána postupně ohřát na pokojovou teplotu v průběhu dvou hodin. Reakce je ukončena vodným roztokem NH_4Cl a nadbytek DMS je odpařen. Reakční směs je poté rozdělena mezi slanou vodu a CH_2Cl_2 a fáze jsou odděleny. Vodná fáze je zpětně extrahována pomocí CH_2Cl_2 a organické fáze jsou kombinovány a vysušeny (Na_2SO_4). Rozpouštědlo je odstraněno ve vakuu a abytek je rozdělen chromatograficky na SiO_2 (10 % hexan / ethylacetát) tak aby vznikl keton ve formě čirého oleje.

Keton je rozpuštěn v methanolu a ochlazen na -40°C . Postupně je poté přidáván borohydrid sodný (0,9 ekvivalentu) během 10 minut. Když je přidávání ukončeno je reakční směs míchána 13 hodin při -40°C a poté 12 hodin při -78°C . Reakce je ukončena vodou. Reakční směs je poté rozdělena mezi slanou vodu a CH_2Cl_2 a fáze jsou odděleny. Vodná fáze je zpětně extrahována pomocí CH_2Cl_2 a organické fáze jsou kombinovány a vysušeny (Na_2SO_4). Rozpouštědlo je odstraněno ve vakuu a nabytek je rozdělen chromatograficky na SiO_2 (30 % ethylacetát / hexan) tak aby vznikl alkohol ve formě bezbarvého oleje.

c. Methyl 7-(2-hydroxy-5-(2-(3,3-dimethyl(2-oxiranyl)ethyl)-4-(1,1,2,2-tetramethyl-1-silapropoxy) cyklopentyl) heptanoát: Alkohol (1 ekvivalent) je rozpuštěn v CH_2Cl_2 a ochlazen na 0°C .

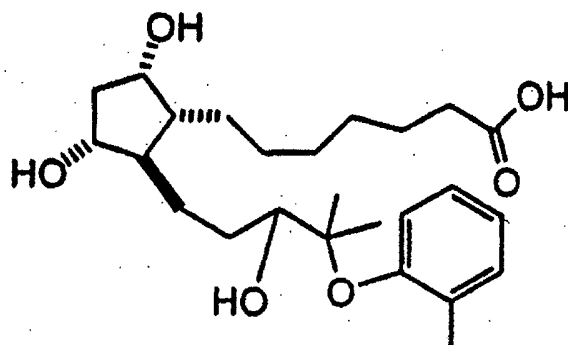
Je přidán bikarbonát sodný a m-CPBA (57 % až 85 % čistota) (3 ekvivalenty) po částech během 15 minut. Po přidání je reakce ponechána při pokojové teplotě 20 hodin za stálého míchání. Reakční směs je nalita do vody a rozdělena mezi slanou vodu a CH_2Cl_2 a fáze jsou odděleny. Vodná fáze je zpětně extrahována pomocí CH_2Cl_2 a organické fáze jsou kombinovány a vysušeny (Na_2SO_4). Rozpouštědlo je odstraněno ve vakuu a nabytek je rozdělen chromatograficky na SiO_2 (20 % ethylacetát / hexan) tak aby vznikla dvojice epoxidových diastereomerů.

d. 13,14-dihydro-16,16-dimethyl-16-(2-fluorofenoxy)-16-tetranor prostaglandin $\text{F}_{1\alpha}$ methylester: V lahvi s kulatým dnem byl smíchán epoxid 1e (1 ekvivalent) a suchý toluen. Reakční směs byla ochlazená na 0 °C a poté bylo přidáno 2-fluorofenol (1,2 ekvivalentu) a Alumina (1 g na 100 mg fenolu). Ledová lázeň je odstraněna a reakce je zahřívána v atmosféře dusíku přes noc. Pro monitorování průběhu reakce bylo použito TLC. Pokud je třeba je přidán nadbytek fluorofenolu. Reakce je ukončena slanou vodou a extrahována CH_2Cl_2 . Organická fáze je promyta třikrát 1 N HCl, slanou vodou, vysušena nad síranem sodným a zakoncentrována. Bez další purifikace je k tomuto surovému produktu přidáno CH_3CN a HF/pyridin (0,1 mmol) a lahev je ponechána při 0 °C. Po třech hodinách při 0 °C je reakce ukončena nasyceným roztokem NaCl. Vodná fáze je extrahována třikrát CH_2Cl_2 . Organická fáze je kombinována a promyta třikrát 1 N HCl, slanou vodou, vysušena (Na_2SO_4). Po chromatografii na koloně (7:3, hexan : ethylacetát) je získán požadovaný ester.

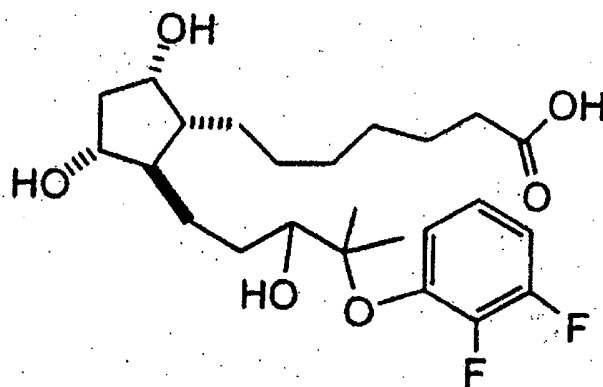
e. 13,14-dihydro-16,16-dimethyl-16-(2-fluorofenoxy) tetranor prostaglandin $\text{F}_{1\alpha}$: Do lahve s kulatým dnem bylo přidáno 13,14-dihydro-16,16-dimethyl-16-(2-fluorofenoxy)-16-tetranor prostaglandin $\text{F}_{1\alpha}$ methylesteru 1g a roztok THF ve vodě (3:1, THF : H_2O) a láhev je ochlazená na 0 °C. Je přidáno nadbytečné množství (2,5 ekvivalentu) hydroxidu litného, ledová lázeň je odstraněna a reakce je ponechána za stálého míchání přes noc při pokojové teplotě. Poté je přidán CH_2Cl_2 a nasycená kyselina citronová k reakční směsi, vodná fáze je promyta třikrát CH_2Cl_2 a organické fáze jsou kombinovány, promyty slanou vodou, vysušeny (Na_2SO_4), zakoncentrovány ve vakuu a zbytek je dělen chromatograficky (methylen chlorid, methanol, kyselina octová, 9,6:0,4:0,015) tak aby vznikl 13,14-dihydro-16,16-dimethyl-16-(2-fluorofenoxy) tetranor prostaglandin $\text{F}_{1\alpha}$.

Za použití techniky podle příkladu 1 (a při použití správné výchozí sloučeniny), byly získány následující látky uvedené dále jako příklady 2 až 5

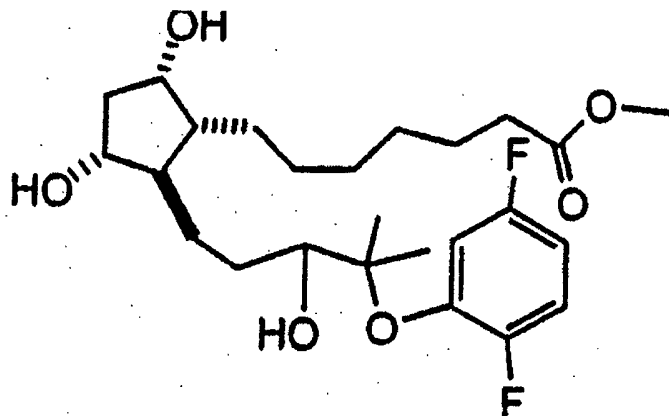
PŘÍKLAD 2. 13,14-dihydro-16,16-dimethyl-16-(2-methylfenoxy)-16-tetranor prostaglandin $F_1\alpha$:



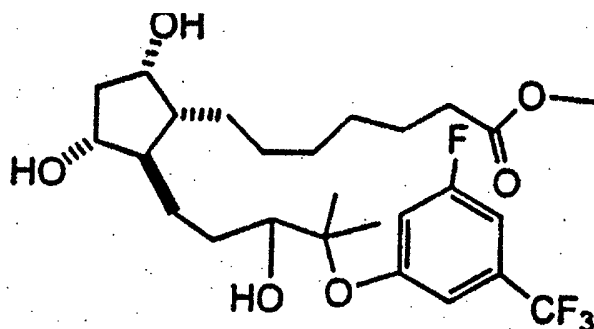
PŘÍKLAD 3. 13,14-dihydro-16,16-dimethyl-16-(2,3-difluorofenoxy)-16-tetranor prostaglandin $F_1\alpha$:



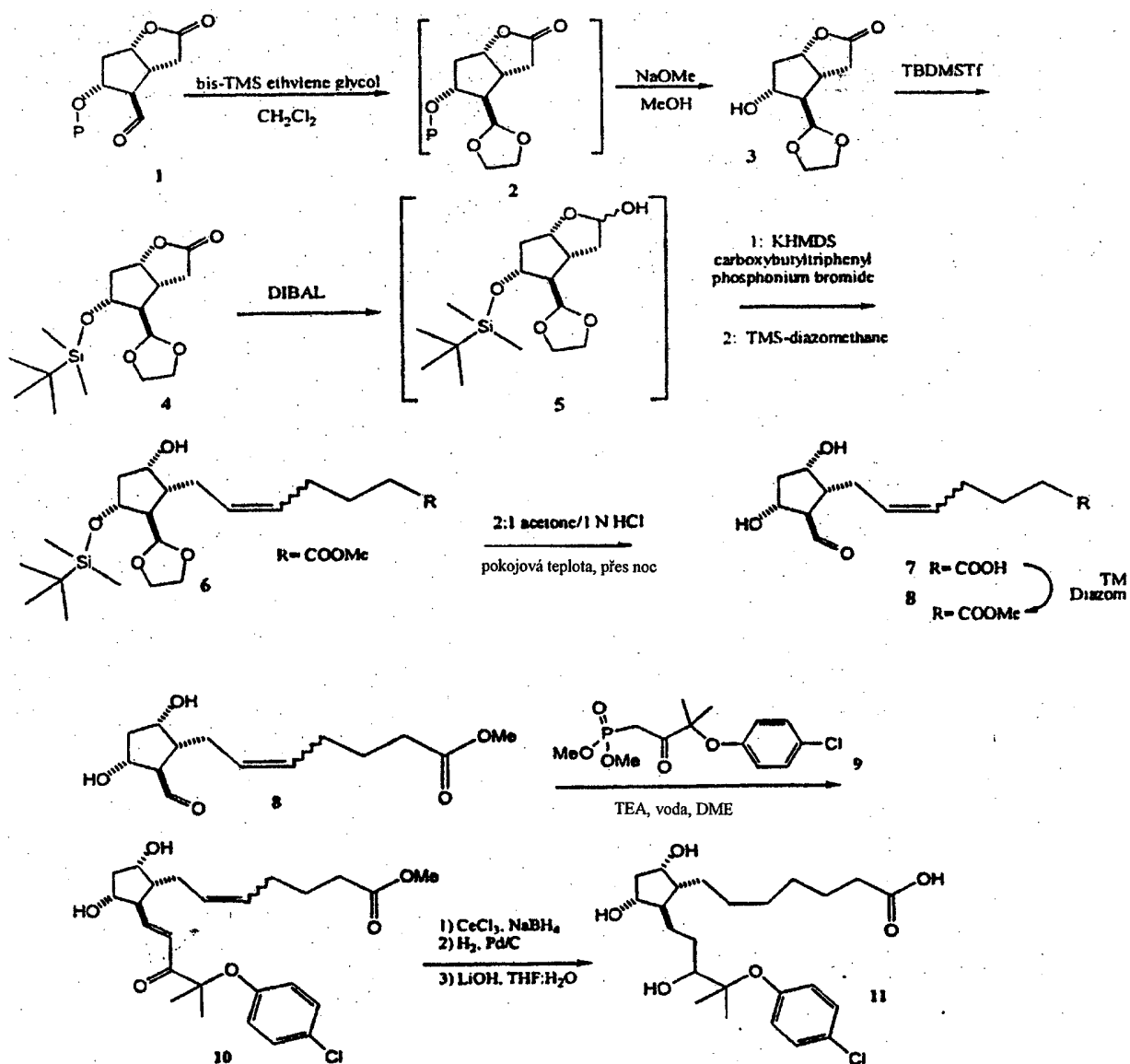
PŘÍKLAD 4. 13,14-dihydro-16,16-dimethyl-16-(2,5-difluorofenoxy)-16-tetranor prostaglandin $F_1\alpha$ methylester:

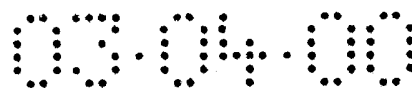


PŘÍKLAD 5. 13,14-dihydro-16,16-dimethyl-16-(3-fluoro-5-trifluoromethyl fenoxy)-16-tetranor prostaglandin F₁α methylester:

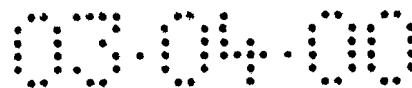


PŘÍKLAD 6. Příprava 13,14-dihydro-16,16-dimethyl-16-(4-chlorofenoxy) 16-tetranor prostaglandinu F₁α:





- a. 6-(2,5-dioxolanyl)-7-hydroxy-2-oxabicyclo(3,3,0)octan-3-on: Do lahve s kulatým dnem vybavené magnetickým míchadlem je přeneseno 1,2-bis(trimethylsiloxy)ethan (1,3 ekvivalentu) obsahující CH_2Cl_2 a trimethylsilyl-trifluoromethansulfonát při -78°C . K této reakční směsi je během 20 minut přidáván roztok podle vzorce 1 (1 ekvivalent) v CH_2Cl_2 . Reakční směs je inkubována za stálého míchání 1 hodinu při -78°C a poté postupně ohřáta během hodiny na 25°C . Reakce je zastavena při 0°C pomocí vody, reakční směs je pak extrahována třikrát CH_2Cl_2 , vysušena (MgSO_4) a zakoncentrována ve vakuu tak aby vznikl surový produkt 2. K promíchávanému roztoku produktu 2 (1 ekvivalent) v methanolu je při 0°C přidávána suspenze metoxidu sodného (1,2 ekvivalent) v methanolu. Reakce probíhá za stálého míchání při 0°C 1 hodinu a poté je během 1 hodiny ohřáta na 25°C . Reakce je neutralizovaná pomocí pryskyřicového kyselého iontoměniče který je důkladně promyt pomocí methanolu (5x). Filtrát je zakoncentrován ve vakuu až vznikne hustý roztok který je rozdělen chromatografií v přetlaku na silikagelu pomocí roztoku 4:1 hexan: ethyl acetát a 2 % MeOH v CH_2Cl_2 tak aby vznikl produkt 3.
- b. 6-(2,5-dioxolanyl)-2-oxa-7-(1, 1, 2, 2-tetramethyl-1-silapropoxy) bicyclo(3,3,0) octan-3-on: Do lahve s kulatým dnem vybavené magnetickým míchadlem je přenesen roztok látky 3 v CH_2Cl_2 . K tomuto roztoku je postupně po kapkách při -78°C přidán 2,6-lutidin (1,9 ekvivalentu) a poté TBDMSOTf (1,8 ekvivalentu). Reakce probíhá za stálého míchání 30 minut při -78°C a poté je postupně přes noc zahřívána na 25°C . Reakce je zastavena vodou. Organická fáze je promyta třikrát vodou, vysušena (MgSO_4), zakoncentrována ve vakuu až vznikne žlutý olej který je rozdělen chromatografií v přetlaku na silikagelu (hexan a poté 1% methanol v CH_2Cl_2). Získaný produkt byl poté dvakrát promyt 1N HCl a 0,1 N HCl (dvakrát), vodou a roztokem soli tak aby vznikl produkt č. 4.
- c. methyl 7-(5-(2,5-dioxolanyl)-2-hydroxy-4-(1, 1, 2, 2-tetramethyl-(1-silapropoxy) cyklopentyl) hept-5-enoát: Do lahve s kulatým dnem vybavené magnetickým míchadlem je přenesen roztok látky 4 (1 ekvivalent) v bezvodém toluenu. K tomuto roztoku je při -78°C postupně přidáván DiBAL (1,24 ekvivalentu). Reakční roztok je míchán 2 hodiny a poté je ohřát na 0°C . K reakční směsi je pak přidán nasycený roztok NH_4Cl a směs je poté ohřáta pomalu na 25°C . Po naředění vodou je nerozpustná sraženina sebrána filtrací a pevná fáze je promyta dvakrát ethylacetátem. Kapalná fáze je extrahována pomocí ethylacetátu (třikrát) a kombinovaná organická fáze je vysušena (MgSO_4), zakoncentrována ve vakuu až vznikne produkt č. 5. Tento produkt musí být buď okamžitě použit nebo skladován přes noc při -70°C .



K suspenzi (4-karboxybutyl)trifenylfosfonium bromidu (2,2 ekvivalentu) v THF při 0 °C v atmosféře dusíku je po kapkách přidáván roztok KHMDS (0,5 M KHMDS v toluenu, 4,4 ekvivalentu). Výsledná směs o tmavě oranžové barvě je míchána 1 hodinu při 25 °C. K výše uvedené reakční směsi je při -78 °C přidán roztok látky 5 (1 ekvivalent) v THF. Reakční směs je ponechána přes noc při 25 °C. Reakce je zastavena vodou při 0 °C a pH je nastaveno pomocí 1 N HCl na 3,5 až 4,0. Vodní fáze je extrahována pomocí ethylacetátu (třikrát a kombinovaná organická fáze je vysušena (MgSO_4), zakoncentrována ve vakuu až vznikne hustý roztok obsahující surovou kyselinu. K dobře promíchanému roztoku surové kyseliny v etheru a methanolu při 0 °C je přidáván TMS-diazomethan dokud reakční směs nezíská nažloutlou barvu. Přidání jedné kapky ledové kyseliny octové a chromatografie v tenké vrstvě ověří zda reakce již skončila. Reakční směs je zakoncentrována ve vakuu a přečištěna chromatografií v přetlaku na silikagelu což dá vzniknout produktu č.6.

d. methyl 7-(2,4-dihydroxy-5 formylcyklopentyl) hept-5-enoát: Do lahve s kulatým dnem vybavené magnetickým míchadlem je přenesen roztok ketalu 6. K němu je přidáno dostatečné množství směsi složené ze dvou dílů acetonu a 1 dílu 1 N HCl tak aby byl ketal zcela rozpuštěn. Tento materiál je míchán dokud původní látka zcela nepřejde do roztoku, tedy většinou přes noc. Surová směs obsahující produkt 7 je extrahován etherem a etherový extrakt je esterifikován in situ s TMS-diazomethenem. To umožní vznik produktu 8, který je přečištěn chromatografií na koloně (30 % ethylacetát/hexan), nebo je použit bez další purifikace.

e. 1-(dimethoxyfosfono)-3-(4-chlorofenoxy)-3-methyl butan-2-on: Do vysušené lahve s dusíkovou atmosférou je přidán bezvodý THF a methyl dimethyl fosfonát (1 ekvivalent). Roztok je ochlazen na -78 °C a po kapkách je přidáván roztok nBuLi (1,1 ekvivalentu, 2,5 M roztoku v hexanu) a poté je roztok 1 hodinu míchán. Po kapkách je přidáván ester kyseliny 2-(4-chlorofenoxy)-2-methyl propionové v THF. Roztok je pak míchán přes noc a ohříván na pokojovou teplotu. Reakce je zastavena nasyceným roztokem NH_4Cl , poté extrahována CH_2Cl_2 a přečištěna chromatografií v přetlaku (5 % methanol v CH_2Cl_2) tak aby vznikl produkt 9.

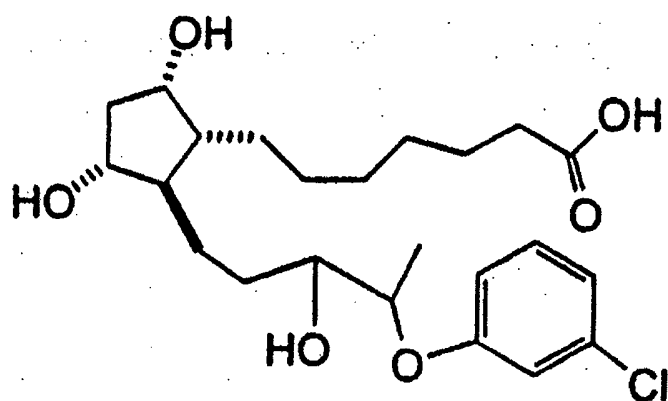
f. 16,16-dimethyl-16-(3-chlorofenoxy)-15-oxo-16-tetranor $\text{PGF}_2\alpha$ methylester: Do lahve s kulatým dnem vybavené magnetickým míchadlem je přenesen roztok 3-(2,4-dichlorfenoxy)-dimethyl-2-oxo-propylfosfonátu (1,65 ekvivalentu) v DME a vodě (30:1). K tomuto roztoku je přidán bromid litný (2 ekvivalenty), triethylamin (5,30 ekvivalentu) a methyl 7-(2-formyl-3,5-dihydrocyklopentyl) hept-5-enoát (1 ekvivalent). Tento roztok je míchán při pokojové teplotě 24

hodin. K roztoku je pak přidán ether a směs je promyta jednou 0,1 N HCl a slanou vodou. Organická fáze je vysušena (MgSO_4), filtrována a zakoncentrována ve vakuu. Přečištění probíhá chromatograficky na koloně (methanol/ CH_2Cl_2 1:50) tak aby vznikl 16,16-dimethyl-16-(3-chlorofenoxy)-15-oxo-16-tetranor $\text{PGF}_2\alpha$ methylester, tzn. produkt 10.

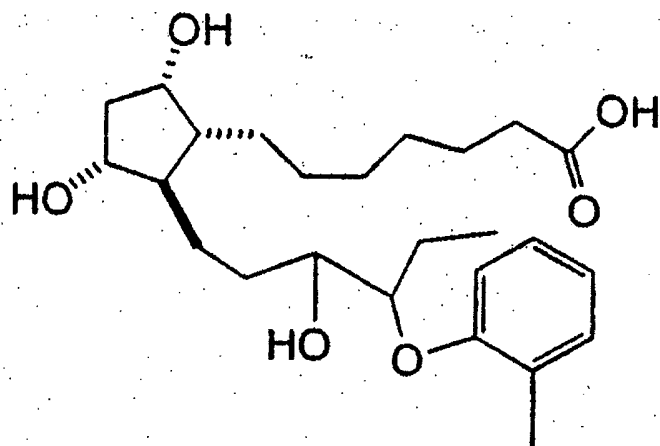
f. 16,16-dimethyl-16-(3-chlorofenoxy)-15-oxo-16-tetranor $\text{PGF}_2\alpha$ methylester: Do lahve s kulatým dnem vysušené na ohněm, vybavené magnetickým míchadlem je přenesen roztok produktu 10 (1,0 ekvivalentu) a trichloridu černého (1,05 ekvivalentu) v methanolu. Roztok je poté míchán při pokojové teplotě po dobu 5 minut. Poté je reakční směs ochlazena na -10°C a je přidán borhydrid sodný v methanolu (10,2 ekvivalentu) Roztok je inkubován za stálého míchání při -10°C po dobu 3 hodin. Poté je reakční směs smíchána s vodou a pH je upraveno na ~ 6 pomocí 1 N HCl. Směs je pak extrahována dvakrát ethyl acetátem a organické fáze jsou kombinovány, vysušeny (MgSO_4), filtrovány a zakoncentrovány ve vakuu. Přečištění probíhá chromatograficky na koloně (3 % methanolu v CH_2Cl_2 až 5 % methanolu v CH_2Cl_2) tak aby vznikl 15-(R) alkohol a 15-(S) alkohol. Do lahve s kulatým dnem vysušené nad ohněm, vybavené magnetickým míchadlem, je přenesen jeden nebo druhý epimerní alkohol, nebo jejich směs (1,0 ekvivalentu) a palladium nebo uhlík (10 % Pd nebo C) v ethyl acetátu. Heterogenní směs je inkubována s plynným vodíkem po dobu 18 hodin. Směs je pak přefiltrována přes Celit a zakoncentrována ve vakuu tak aby vznikl nasycený prostaglandin jako methylester. Do lahve s kulatým dnem vybavené magnetickým míchadlem je přenesen tento ester (1 ekvivalent) a monohydrát hydroxidu litného (1,8 ekvivalentu) v roztoku voda THF 50/50. Směs je míchána při pokojové teplotě po dobu 6 hodin a poté je naředěna vodou a okyselena na pH ~ 2 až 3 pomocí 1 N HCl. Vodná fáze je extrahována třikrát ethyl acetátem a organické fáze jsou kombinovány. Kombinované organické fáze jsou vysušeny (MgSO_4), filtrovány a zakoncentrovány ve vakuu tak aby vznikl 13,14-dihydro-16,16-dimethyl-16-(4-chlorofenoxy)-16-tetranor $\text{PGF}_1\alpha$.

Za použití techniky podle příkladu 6 (a při použití správného výchozího materiálu), byly získány následující látky uvedené dále jako příklady 7 až 14.

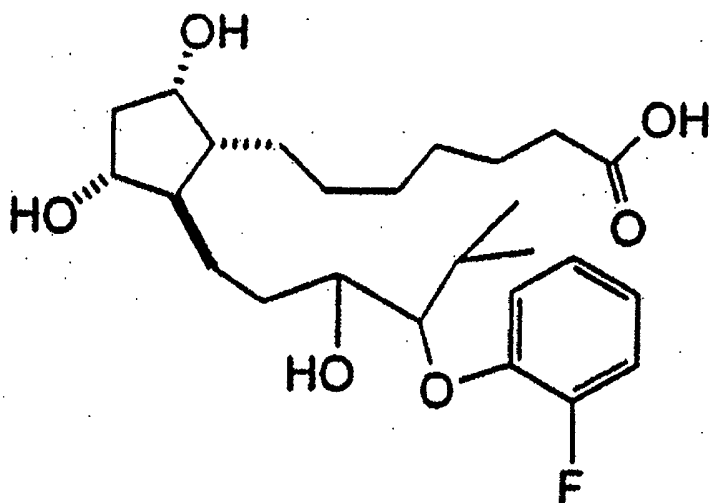
PŘÍKLAD 7: 13,14 dihydro-16-methyl-16-(3-chlorofenoxy)-16-tetranor Prostaglandin $F_1\alpha$:



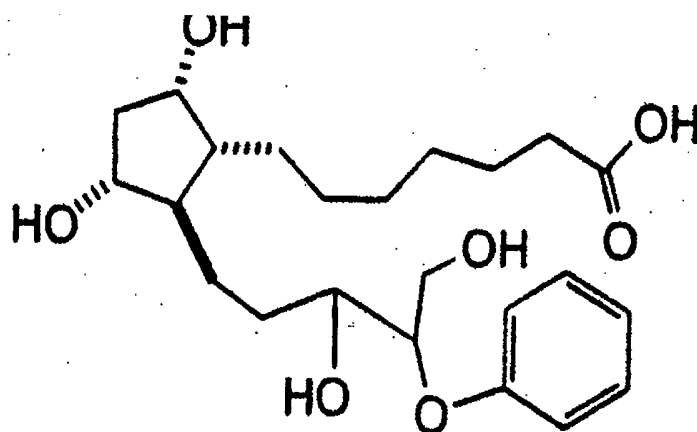
PŘÍKLAD 8: 13,14 dihydro-16-ethyl-16-(3-methylfenoxy)-16-tetranor Prostaglandin $F_1\alpha$:



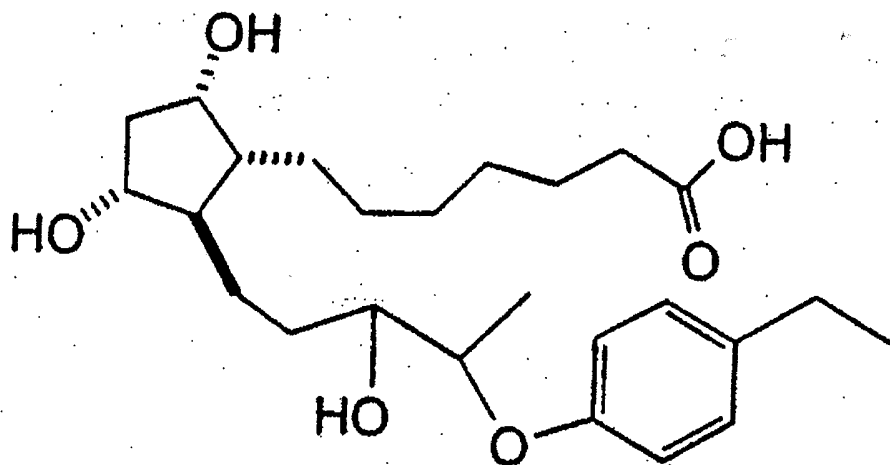
PŘÍKLAD 9: 13,14 dihydro-16-isopropyl-16-(3-fluorofenoxy)-16-tetranor Prostaglandin $F_1\alpha$:



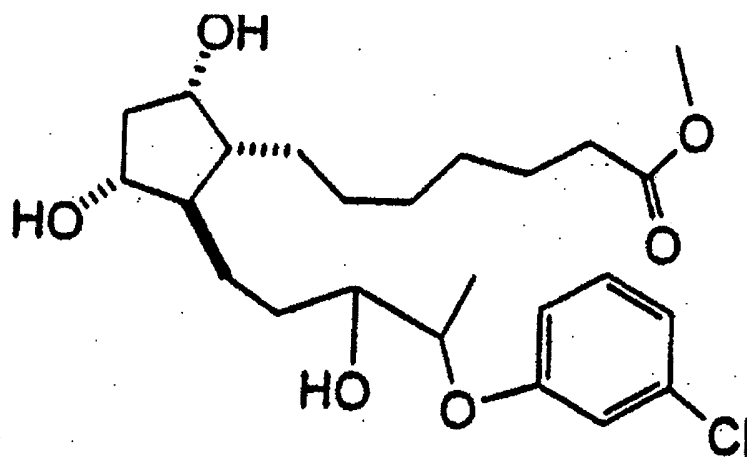
PŘÍKLAD 10: 13,14 dihydro-16-(hydroxymethyl)-16-fenoxy-16-tetranor Prostaglandin $F_{1\alpha}$:



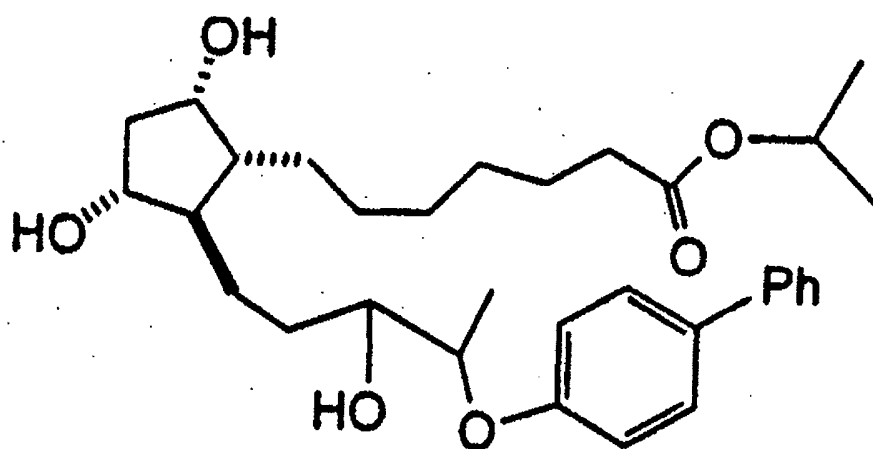
PŘÍKLAD 11: 13,14 dihydro-16-methyl-16-(4-ethylfenoxy)-16-tetranor Prostaglandin $F_{1\alpha}$:



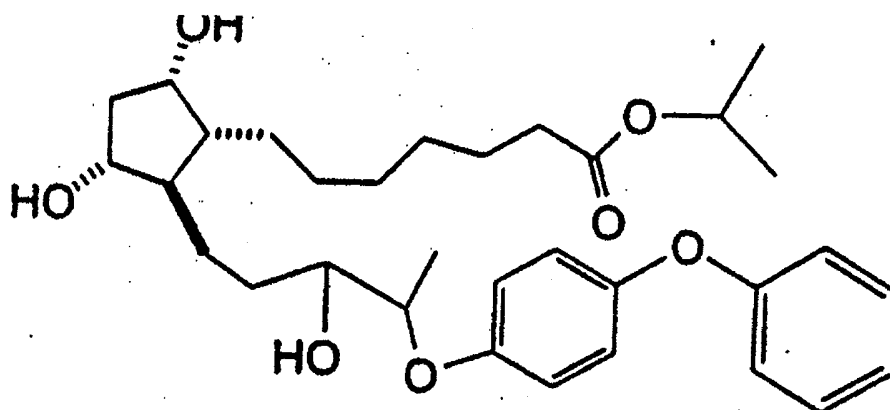
PŘÍKLAD 12: 13,14 dihydro-16-methyl-16-(3-chlorofenoxy)-16-tetranor Prostaglandin $F_{1\alpha}$ methylester:



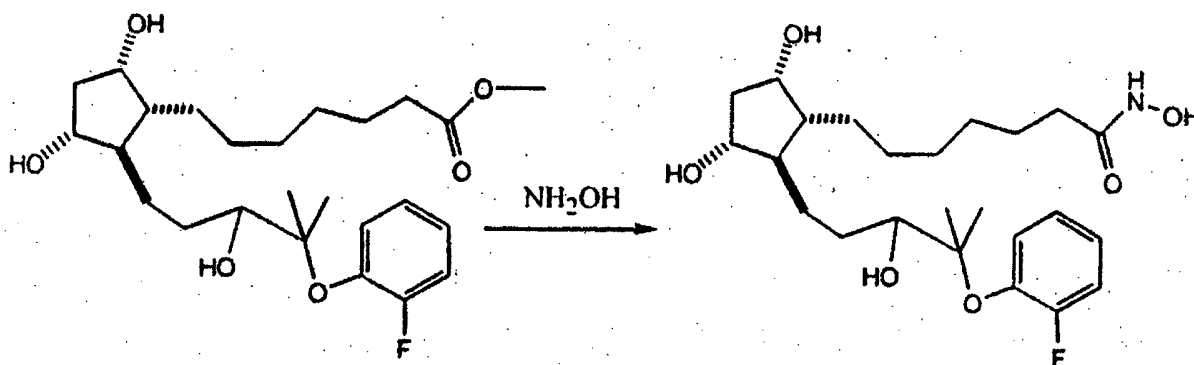
PŘÍKLAD 13: 13,14 dihydro-16-methyl-16-(4-fenylfenoxy)-16-tetranor Prostaglandin $F_{1\alpha}$ isopropylester:



PŘÍKLAD 14: 13,14 dihydro-16,16-dimethyl-16-(4-fenoxyfenoxy)-16-tetranor Prostaglandin $F_{1\alpha}$ isopropylester:



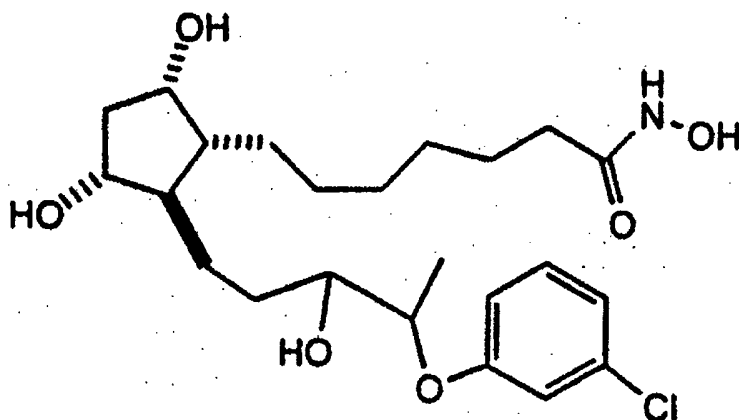
PŘÍKLAD 15: Příprava 13,14 dihydro-16,16-dimethyl-16-(2-fluorofenoxy)-16-tetranor Prostaglandin $F_{1\alpha}$ 1-hydroxamové kyseliny:



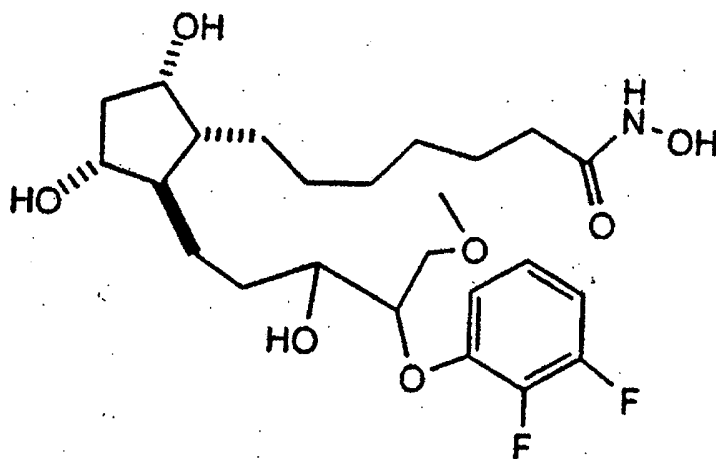
Do lahve s kulatým dnem vysušené nad ohněm, vybavené magnetickým míchadlem je přenesen 13,14-dihydro-16,16-dimethyl-16-(2-fluorofenoxy)-16-tetranor prostaglandin $F_{1\alpha}$ methylester (příklad 1) v methanolu. K tomuto roztoku je přidán hydroxylamin v methanolu (1,25 ekvivalentu). Reakční směs je míchána 18 hodin. Poté je k reakční směsi přidána 1N kyselina chlorovodíková a směs je extrahována pomocí ethyl acetátu. Organické fáze jsou kombinovány, promyty slanou vodou, vysušeny nad bezvodým $MgSO_4$, filtrovány a zakoncentrovány za sníženého tlaku. Residuum je děleno chromatograficky tak aby vznikla 13,14 dihydro-16,16-dimethyl-16-(2-fluorofenoxy)-16-tetranor Prosta-glandin $_{1\alpha}$ 1-hydroxamová kyselina

Za použití techniky podle příkladu 15 (a při použití správného hydroxylaminu nebo sulfonamidu), byly získány následující látky a odpovídající meziprodukty uvedené dále jako příklady 16 až 18.

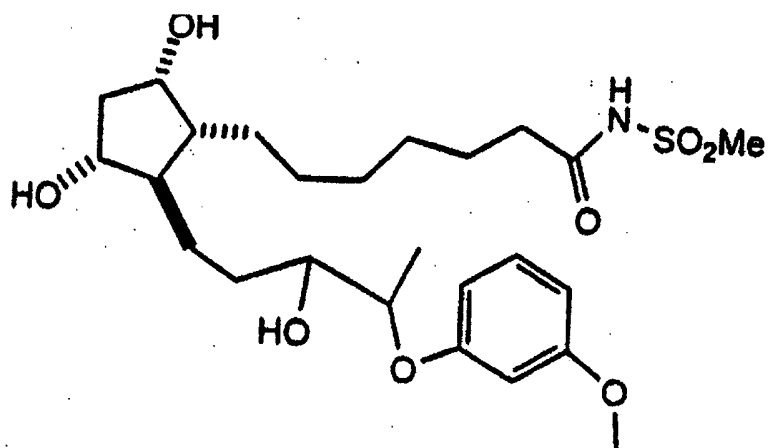
PŘÍKLAD 16: 13,14 dihydro-16-methyl-16-(3-chlorofenoxy)-tetranor Prostaglandin $F_{1\alpha}$ 1-hydroxamová kyselina



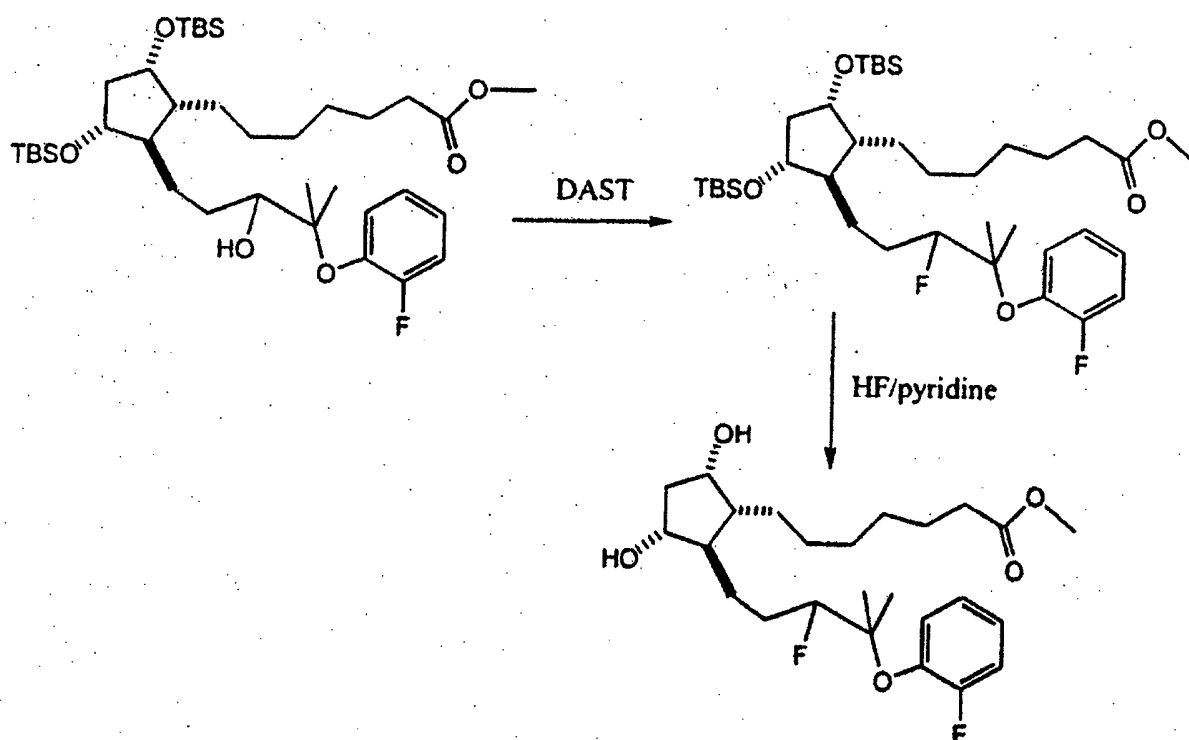
PŘÍKLAD 17: 13,14 dihydro-16-methoxymethyl-16-(2,3-difluorofenoxy)-16-tetranor Prostaglandin $F_{1\alpha}$ 1-hydroxamová kyselina



PŘÍKLAD 18: 13,14 dihydro-16-methyl-16-(3-methoxyfenoxy)-tetranor Prostaglandin $F_{1\alpha}$ 1-N-methansulfonamid



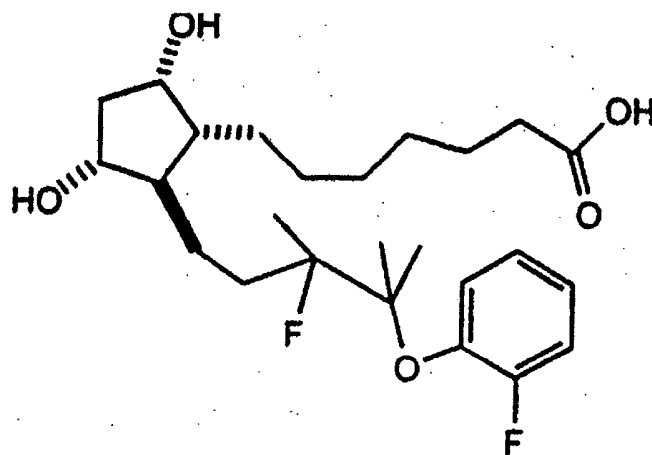
PŘÍKLAD 19: Příprava 13,14 dihydro-15-fluoro-16-(2-fluorofenoxy)-tetranor Prostaglandin $F_{1\alpha}$ methylesteru:



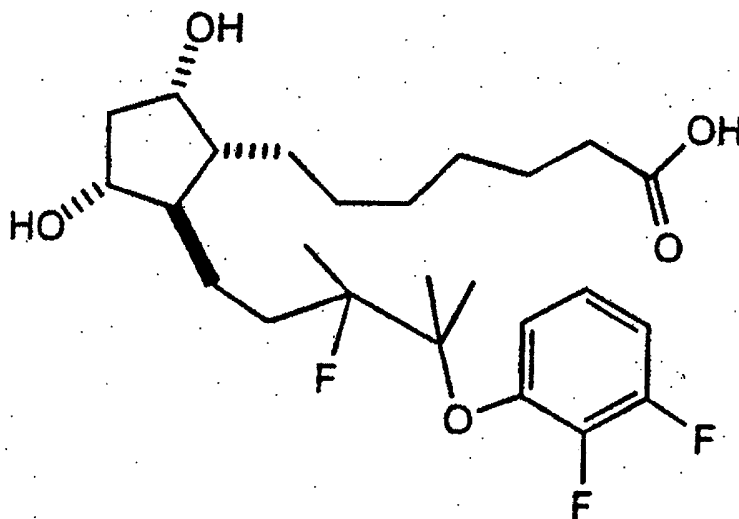
Bis-silyl ether podle příkladu 1 je inkubován s diethylaminosulfid trifluoridem (jak popisuje Org. React. Vol. 35 (1988) p. 513, J. Org. Chem. Vol. 40 (1975) p. 574 a tam uvedené reference) tak aby vznikl 13,14 dihydro-15-fluoro-16-(2-fluorofenoxy)-tetranor Prostaglandin $F_{1\alpha}$ methylester po odstranění chránících skupin jak popisuje příklad 1.

Za použití techniky podle příkladu 1 (a při použití správných modifikací R_2), byly získány následující látky uvedené dále jako příklady 20 až 21.

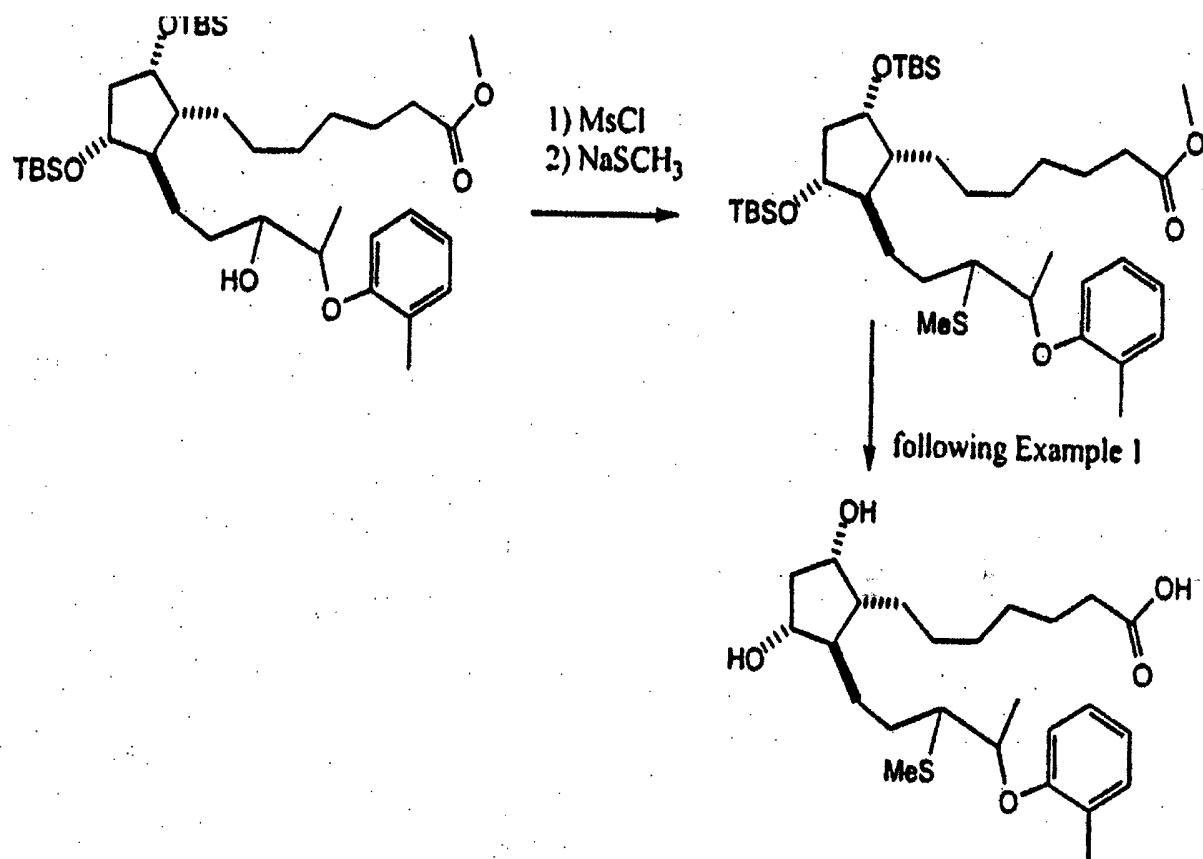
PŘÍKLAD 20: 13,14 dihydro-15-methyl-16,16-dimethyl-16-(2-fluorofenoxy)-16-tetranor Prostaglandin $F_1\alpha$:



PŘÍKLAD 21: 13,14 dihydro-15-fluoro-16-(2,3-difluorofenoxy)-16-tetranor Prostaglandin $F_1\alpha$ 1-hydroxamová kyselina



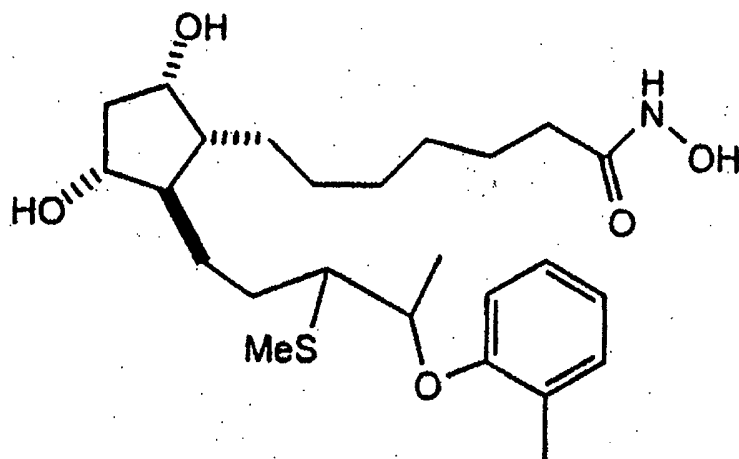
PŘÍKLAD 22: 13,14 dihydro-15-methylthio-15-dehydroxy-16-methyl-16-(2-methylfenoxy)-tetranor Prostaglandin $F_{1\alpha}$:



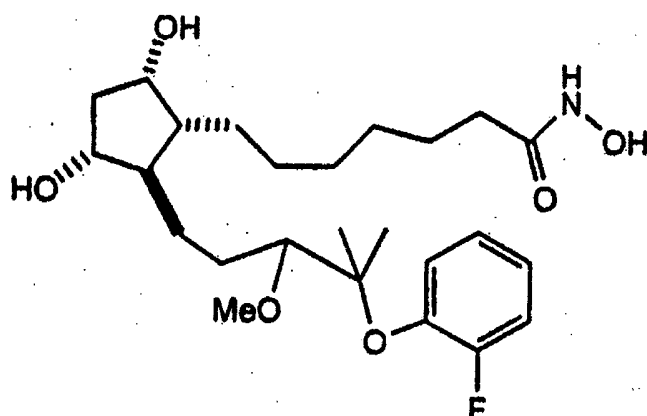
Odpovídající bis-silylovaný produkt syntetizovaný podle příkladu 1 je inkubován postupně s methansulfonyl chloridem (1,2 ekvivalentu) a zásadou (1,2 ekvivalentu) (jak je popsáno v J.C.S. Chem. Comm (1975), 659-659, E.J. Corey et al., "Superoxide Ion as a Synthetically Useful Oxygen Nucleophile", Tetrahedron Lett. (1975) 3183-3186 a tam uvedené reference) tak aby vznikl mesylát jako meziprodukt, který je poté inkubován s nukleofilem (thiomethoxid sodný) (jak popisuje E.J. Corey et al., "Total Synthesis of 5-desoxy Leukotrien D. A New and Useful Equivalent of the 4-Formyl-Trans, Trans-1,3-Butadien Anion", Tetrahedron Lett. (1982) 3463-3466 a tam uvedené reference) tak aby vznikl chráněný thioalkylový ether. Následě odstranění chránících skupin dá vzniknout 13,14 dihydro-15-methylthio-15-dehydroxy-16-methyl-16-(2-methylfenoxy)-tetranor Prostaglandinu $F_{1\alpha}$.

Za použití techniky podle příkladu 22 byly získány následující látky uvedené dále jako příklady 23 až 25.

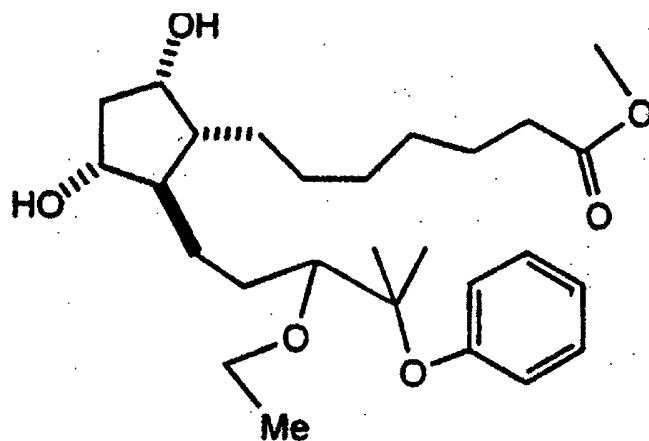
PŘÍKLAD 23: 13,14 dihydro-15-methylthio-15-dehydroxy-16-methyl-16-(2-methylfenoxy)-16-tetranor Prostaglandin $F_{1\alpha}$ 1-hydroxamová kyselina:



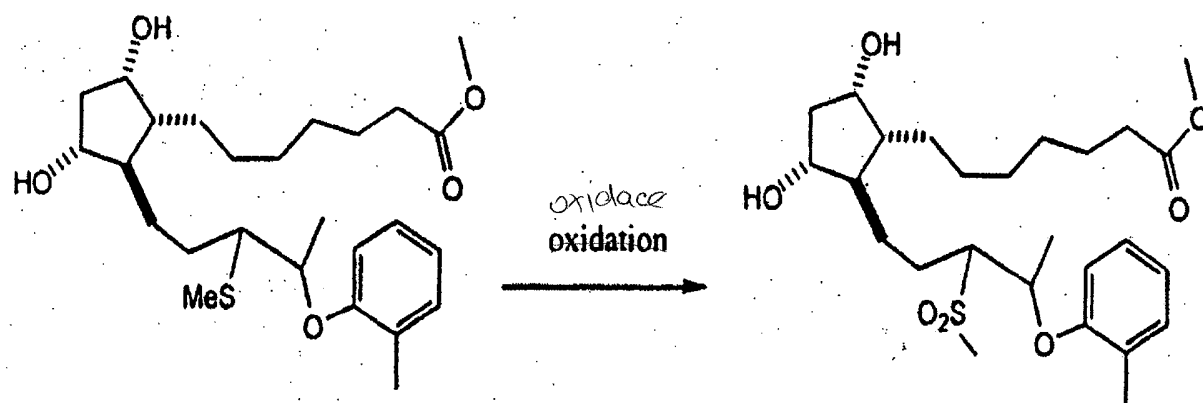
PŘÍKLAD 24: 13,14 dihydro-15-methoxy-16,16-dimethyl-16-(2-fluorofenoxi)-16-tetranor Prostaglandin $F_{1\alpha}$ 1-hydroxamová kyselina:



PŘÍKLAD 25: 13,14 dihydro-15-(ethoxy)-15-dehydroxy-16,16-dimethyl-16-fenoxi-16-tetranor Prostaglandin $F_{1\alpha}$ methylester:



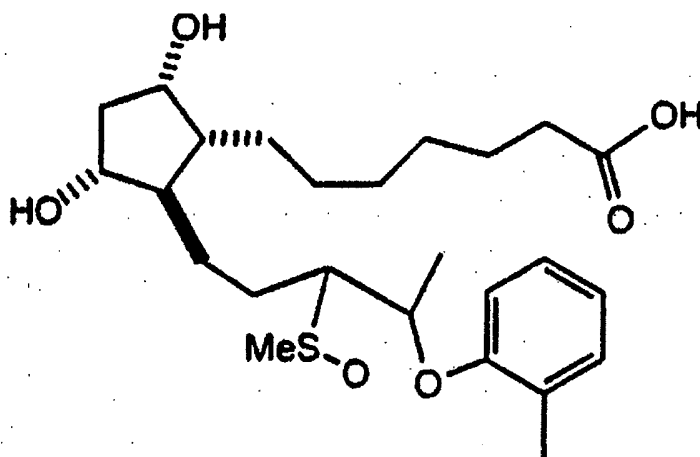
PŘÍKLAD 26: 13,14 dihydro-15-sulfonylmethyl-15-dehydroxy-16-methyl-16-(2-methylfenoxy)-tetranor Prostaglandin F₁α methylester:



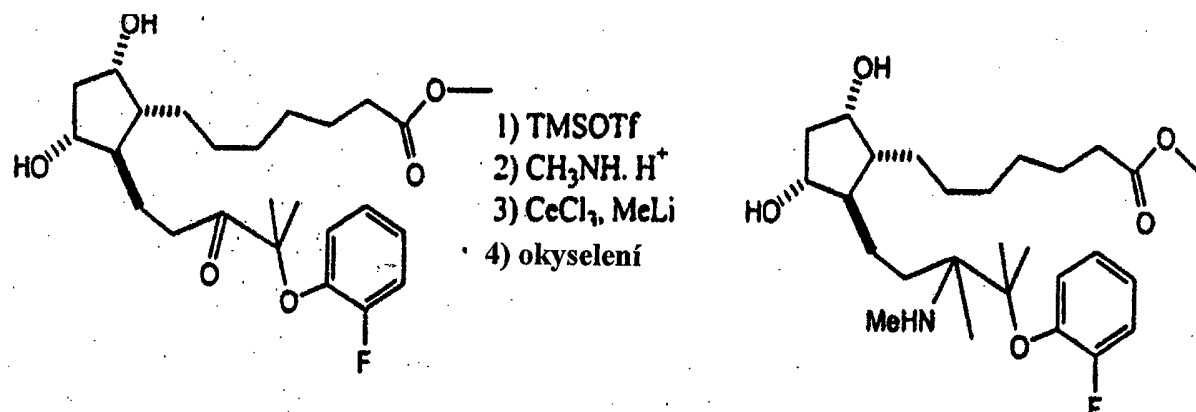
Methylester podle příkladu 22 je inkubován s patřičným oxidačním agens jak popisuje E.J. Corey et al., "Total Synthesis of 5-desoxy Leukotrien D. A New and Usefull Equivalent of the 4-Formyl-Trans, Trans-1,3-Butadien Anion", Tetrahedron Lett. (1982) 3463-3466, prostaglandins Vol. 24 (1982) 801, Y. Girard et al., "Synthesis of the Sulfones of Leukotriens C₄, D₄, a E₄" Tetrahedron Lett. (1982) 1023-1026 a tam uvedené reference.

Za použití techniky podle příkladu 26 byla získána látka uvedená dále jako příklad 27.

PŘÍKLAD 27: 13,14 dihydro-15-sulfoxylmethyl-15-dehydroxy-16-methyl-16-(2-methylfenoxy)-16-tetranor Prostaglandin F₁α:



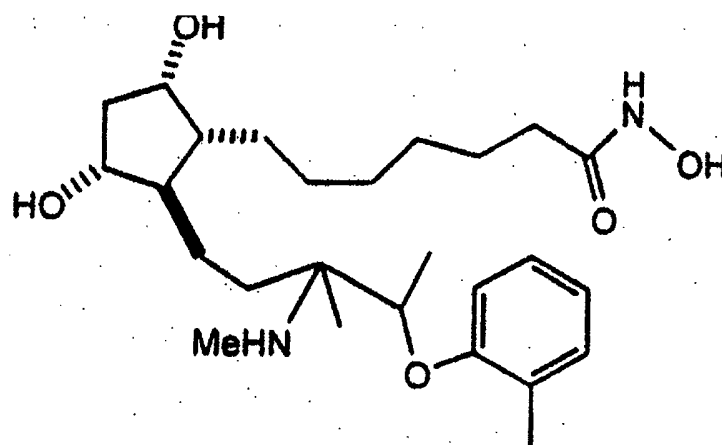
PŘÍKLAD 28: 13,14 dihydro-15-methyl-15-methylamino-15-dehydroxy-16,16-dimethyl-16-(2-fluorofenoxy)-16-tetranor Prostaglandin $F_{1\alpha}$ methylester:



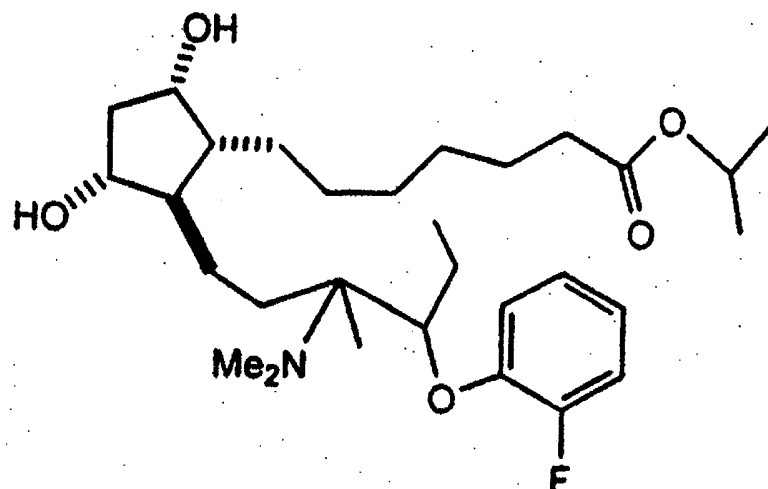
Odpovídající meziprodukt z příkladu 2 je kondenzován N-methylaminem tak aby vznikl imin. Po přidání nukleofilu na bázi methyl ceru (asi 1,5 ekvivalentu) (příkladem takové nukleofilní adice je T. Imamoto et al., "Carbon-Carbon Bond Forming Reactions Using Cerium Metal or Organcerium (III) Reagents", J. Org. Chem. Vol 49, (1984) 3904-3912, T. Imamoto et al., „Reactions of Carbonyl Compounds with Grignard Reagents in the Presence of Cerium Chloride“, J. Am. Chem. Soc. Vol. 111 (1989) 4392-4398) a tam uvedené reference) dá vzniknout derivátu aminomethylu, který je poté transformován na 13,14 dihydro-15-methyl-15-methylamino-15-dehydroxy-16,16-dimethyl-16-(2-fluorofenoxy)-16-tetranor Prostaglandin $F_{1\alpha}$ methylester.

Za použití techniky podle příkladu 28 byly získány látky uvedené dále jako příklady 29 až 31

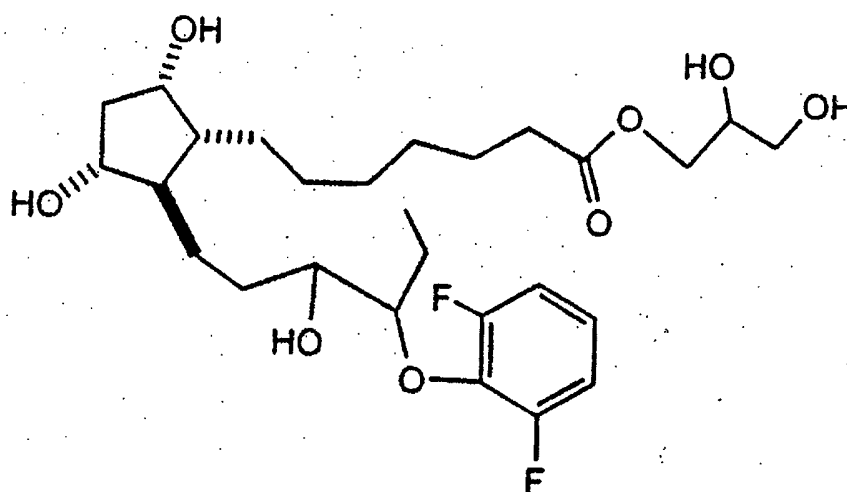
PŘÍKLAD 29: 13,14 dihydro-15-methyl-15-methylamino-15-dehydroxy-16-methyl-16-(2-methylfenoxy)- tetranor Prostaglandin $F_{1\alpha}$ 1-hydroxamová kyselina:



PŘÍKLAD 30: 13,14 dihydro-15-methyl-15-(N,N-dimethylamino)-16-ethyl-16-(2-fluorofenoxy)-16-tetranor Prostaglandin $F_{1\alpha}$ isopropylester:



PŘÍKLAD 28: 13,14 dihydro-16-ethyl-16-(2,6-difluorofenoxy)-16-tetranor Prostaglandin $F_{1\alpha}$ glycerylester:



Příklady prostředků a použití

Následující nelimitující příklady pouze ilustrují navrhovaný vynález. Následující prostředky a způsoby použití nelimitují navrhovaný vynález, pouze ukazují návod zkušenému odborníkovi v oboru pro přípravu těchto látek, prostředků a způsobů použití podle navrhovaného vynálezu. V každém případě mohou být použité i jiné látky než ty které jsou uvedené v příkladech se stejným výsledkem. Zkušený odborník že příklady jsou pouze návodem a mohou být pozměněny v závislosti na léčené poruše a pacientovi.

PŘÍKLAD A:

Farmaceutický prostředek ve formě tablet byl připraven konvenčními technikami, jako je míchání a přímé stlačování podle následujícího návodu:

<u>Složka</u>	<u>Množství (mg na tabletu)</u>
Látka podle příkladu 20	5
Mikrokrytalická celulóza	100
Sodný glykolát škrobu	30
Stearát hořečnatý	3

Pokud je podáván denně, výše uvedený prostředek podstatně zvýší kostní objem u pacientů trpících osteoporózou.

PŘÍKLAD B:

Farmaceutický prostředek v kapalně formě byl připraven konvenčními technikami podle následujícího návodu:

<u>Složka</u>	<u>Množství</u>
Látka podle příkladu 20	5 mg
Fosfátový fyziologický roztok	10 ml
Methyl paraben	0,05 ml

Pokud je podáván podkožní injekcí denně 1,0 ml, výše uvedený prostředek podstatně zvýší kostní objem u pacientů trpících osteoporózou.

PŘÍKLAD C:

Farmaceutický prostředek pro povrchovou aplikaci, určený pro snižování intraokulárního tlaku, byl připraven konvenčními technikami podle následujícího návodu:

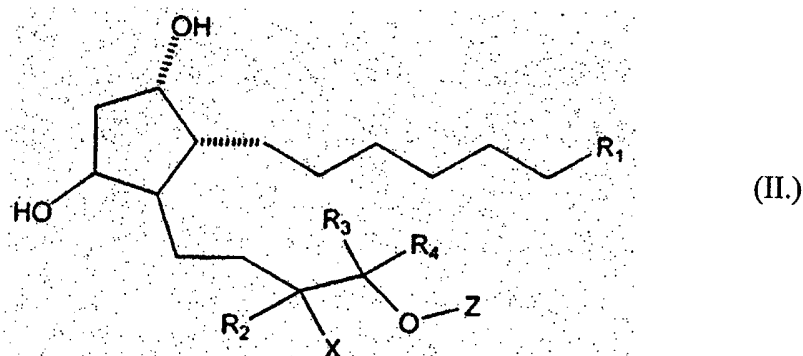
<u>Složka</u>	<u>Množství (hmotnostní %)</u>
Látka podle příkladu 42	0,004
Dextran 70	0,1
Hydroxypropyl methylcelulóza	0,3
Chlorid sodný	0,77

Chlorid draselný	0,12
EDTA disodná	0,05
Benzalkonium chlorid	0,01
HCl nebo NaOH	aby pH bylo 7,2 až 7,5
Přečištěná voda	doplnit do 1000

Ačkoliv jsou popsány konkrétní příklady navrhovaného vynálezu, je každému odborníkovi v oboru jasné, že je možné uplatnit řadu změn a modifikací prostředků zde uvedených aniž by to překročilo myšlenku navrhovaného vynálezu. Z následujících patentových nároků vyplývá že všechny takové modifikace jsou v rámci navrhovaného vynálezu.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Látka se strukturou podle obecného vzorce :



kde:

- a) R_1 je CO_2H , $\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$, CO_2R_5 , CH_2OH , $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_5$, $\text{C}(\text{O})\text{NHR}_5$, $\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}_5$ nebo tetrazol, přičemž R_5 je alkyl, heteroalkyl, karbocyklický alifatický cyklus, heterocyklický alifatický cyklus, aromatický cyklus nebo heteroaromatický cyklus.
- b) R_2 je nižší alkyl R_{10}
- c) X je NR_6R_7 , OR_8 , SR_9 , $\text{S}(\text{O})\text{R}_9$ nebo $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_9$ nebo F , přičemž R_6 , R_7 a R_8 jsou nezávisle H , acyl, alkyl, heteroalkyl, karbocyklický alifatický kruh, heterocyklický alifatický kruh, aromatický cyklus nebo heteroaromatický cyklus, a kde R_9 je alkyl, heteroalkyl, karbocyklický alifatický kruh, heterocyklický alifatický kruh, aromatický cyklus a nebo heteroaromatický cyklus.
- d) R_3 a R_4 jsou nezávisle H , alkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, OR_{10} a nebo SR_{10} , přičemž oba R_3 a R_4 nejsou zároveň H , R_{10} je alkyl, heteroalkyl, karbocyklický alifatický kruh, heterocyklický alifatický kruh, aromatický cyklus a heteroaromatický cyklus, R_{10} obsahuje od 1 do 8 atomů
- e) Z je karbocyklický alifatický kruh, heterocyklický alifatický kruh, aromatický cyklus a nebo heteroaromatický cyklus

a jakýkoliv optický izomer, diastereomer, enantiomer výše uvedené struktury nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, biohydrolyzovatelný amid, ester nebo imid.

2. Látka podle nároku 1, kde R_1 je CO_2H , $\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$, CO_2CH_3 , $\text{CO}_2\text{C}_3\text{H}_7$.

3. Látka podle nároku 2, kde R_2 je H nebo CH_3 .

4. Látka podle nároku 3, kde X je OH.
5. Látka podle nároku 4, kde Z je thienyl nebo fenyl.
6. Látka podle jakéhokoliv předcházejícího nároku, kde Z je substituované a tímto substituentem je nezávisle halo- skupina, alkyl, haloalkyl, kyano, alkoxy, fenyl a fenoxi.
7. Látka podle jakéhokoliv předcházejícího nároku, kde Z je substituované a tímto substituentem je nezávisle buď halo- skupina, alkyl nebo fenyl.
8. Použití látky podle jakéhokoliv předcházejícího nároku pro přípravu léčiv určených pro léčbu kostních poruch u lidí a jiných savců.
9. Použití látky podle nároku 8 pokud je touto kostní poruchou osteoporóza.