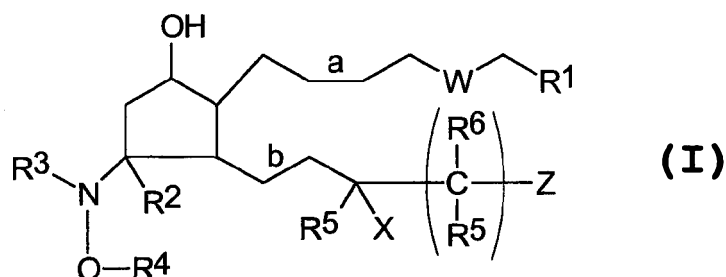


## KIVONAT

## KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

**Gyógyszerként alkalmazható C11-(hidroxi-imino)- és -(hidroxi-amino)-  
-prostaglandin-származékok**

A találmány tárgyát az



általános képletű PGF analógok — ahol

**R<sup>1</sup>** -CO<sub>2</sub>H-, -C(O)NHOH-csoport, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -CH<sub>2</sub>OH, S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -C(O)NHR<sup>7</sup>, -C(O)NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup> általános képletű csoport vagy tetrazolil-csoport, amelyekben R<sup>5</sup> alkil-, heteroalkil-csoport, karbociklikus alifás, heterociklikus alifás, aromás vagy heteroaromás gyűrű

**R<sup>2</sup>** H és **R<sup>3</sup>** H vagy alkilcsoport;

**R<sup>4</sup>** H, alkil-, heteroalkil-csoport, monociklikus karbociklikus alifás, monociklikus heterociklikus alifás, monociklikus aromás vagy monociklikus heteroaromás gyűrű;

**R<sup>5</sup>** H, metil- vagy etil-csoport;

**R<sup>6</sup>** H, metil- vagy etil-csoport, -OR<sup>8</sup> és -NHR<sup>8</sup> általános képletű csoport;

**W** -O-, -NH-csoport, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-csoport vagy -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- általános képletű csoport;

**X** -NHR<sup>8</sup> vagy -OR<sup>8</sup> általános képletű csoport, amelyben mindegyik R<sup>8</sup> egymástól függetlenül H, acil-, alkil-, heteroalkil-csoport,

monociklikus karbociklikus alifás, monociklikus heterociklikus alifás, monociklikus aromás és monociklikus heteroaromás gyűrű;

**Z** H, metil-csoport, monociklikus karbociklikus alifás, monociklikus heterociklikus alifás, monociklikus aromás, monociklikus heteroaromás, biciklikus karbociklikus alifás, biciklikus heterociklikus alifás, biciklikus aromás vagy biciklikus heteroaromás gyűrű;

**a** és **b** egymástól függetlenül egyes kötés, cisz-kettős kötés és transz-kettős kötés;

**p** = 1, 2, 3, 4, 5, 6 — és

optikai izomereik, diasztereomereik és enantiomereik, valamint gyógyszerészetileg elfogadható sóik, biológiailag hidrolizálható amidjaik, észtereik és imidjeik, valamint ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények képezik. A vegyjületek elsősorban glaukóma és csontrendelbességek ellen alkalmazhatók.

4 ha: (1) — — noregben

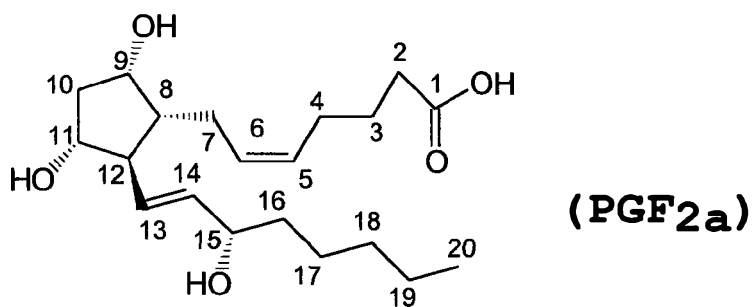
St. Bachmann Beita

A2

## Gyógyszerként alkalmazható C11-(hidroxi-imino)- és -(hidroxi-amino)- -prostaglandin-származékok KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgyát a természetben előforduló proszttaglandinok bizonyos új analógjai képezik. Specifikusan a találmány tárgyát új proszttaglandin F analógok képezik. A találmány tárgyát képezik továbbá a fent nevezett új proszttaglandin F analógok alkalmazási eljárásai. Az előnyös alkalmazások magukban foglalják a csontrendellenességek és a glaukóma kezelési eljárásait.

A természetben előforduló proszttaglandinok (PGA, PGB, PGE, PGF és PGI) 20 szénatomot tartalmazó telítetlen zsírsavak. A  $\text{PGF}_2$ -t, amely az emberben természetesen előforduló proszttaglandin F, a következők jellemzik: hidroxil-csoportok a 9- és 11-helyzetű szénatomokon az aliciklusos gyűrűn, egy cisz-kettős kötés az 5- és 6-helyzetű szénatomok között és egy transz-kettős kötés a 13- és 14-helyzetű szénatomok között. A  $\text{PGF}_{2\alpha}$  képlete a következő:



A szakmában járatosak előtt ismertek a természetben előforduló proszttaglandin F analógjai. Például lásd az USP 4,024,179, DT-002,460,990, USP 4,128,720, USP 4,011,262 és USP 3,776,938 számú szabadalmi iratokat, valamint az alábbi közleményeket: P. W. Collins és S. W. Djuric: „Terápiásan hasznos proszttaglandin és prosztaciklin analógok szintézise” [Chem. Rev. 93, 1533-1564]

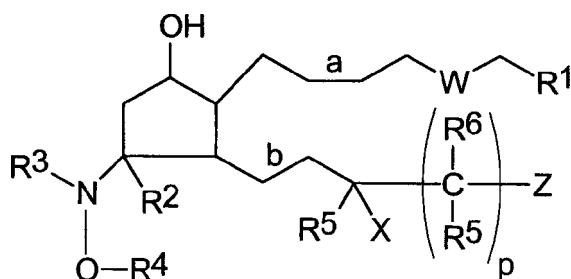
(1993)]; G. L. Bundy és F. H. Lincoln: „A 17-fenil-18,19,20-trinorprostaglandinok szintézise: I. A PG1 sorozat” [Prostaglandins, 9 (1), 1-4 (1975)]; Bartman, G. és munkatársai: „Luteolitikus proszttaglandinok: Szintézis és biológiai aktivitás”, [Prostaglandins, 17 (2), 301-311 (1979)]; C. Liljebris és munkatársai: „A 17-fenil-18,19,20-trinorprostaglandin-F<sub>2</sub>α izopropil-észter származékai: Potenciális glaukóma elleni szerek” [Journal of Medicinal Chemistry, 38 (2), 289-304 (1995)].

A természetben előforduló proszttaglandinok arról ismertek, hogy széleskörű farmakológiai tulajdonságokkal rendelkeznek. Kimutatták például a proszttaglandinokról, hogy nyugtatják a sima izmokat, ami ér- és hörgőtágulást eredményez, gátolják a gyomorsav kiválasztást, gátolják a trombocita aggregációt, csökkentik a szemben belüli nyomást, és megindítják a szülést. Bár jellemző a természetben előforduló proszttaglandinokra az egy bizonyos proszttaglandin receptorral szembeni aktivitás, ezek általában nem specifikusak egyetlen proszttaglandin receptorra. Ezért a természetben előforduló proszttaglandinok arról ismertek, hogy mellékhatásokat okoznak, például gyulladást vagy felületi irritációt, amikor szisztémásan adagolják azokat. Általában úgy vélik, hogy a természetben előforduló proszttaglandinoknak a testben történő felszabadulást követő gyors metabolizmusa némileg korlátozza a proszttaglandinnak a lokális területre kifejtett hatását. Ez hatékonyan gátolja, hogy a proszttaglandin az egész testben stimulálja a proszttaglandin receptorokat, és olyan hatásokat váltson ki, amelyek a természetben előforduló proszttaglandinok szisztémás adagolásánál tapasztalhatók.

A prosztaglandinok, különösen az E sorozatbeli (PGE) prosztaglandinok úgy ismertek, mint a csontfelszívódás hatékony stimulátorai. A  $\text{PGF}_2\alpha$ -ról is kimutatták, hogy a csontfelszívódás stimulánsa, de nem olyan hatékony, mint a  $\text{PGE}_2$ . Ugyancsak bebizonyították, hogy a  $\text{PGF}_2\alpha$ -nak kisebb hatása van a csontképződésre, mint a  $\text{PGE}_2$ -nek. Felmerült az az elgondolás, hogy a  $\text{PGF}_2\alpha$ -nak a csontfelszívódásra, csontképződésre és sejt sokszorozódásra kifejtett néhány hatását egy, az endogén  $\text{PGE}_2$  termelésben bekövetkező növekedés közvetítheti.

Mind a természetben előforduló prosztaglandinok széleskörű farmakológiai tulajdonságainak, mind ezeknek a természetben előforduló prosztaglandinoknak szisztémás adagolásakor észlelhető mellékhatásoknak a következtében kísérletek történtek arra, hogy előállítsák a természetben előforduló prosztaglandinok analógjait, amelyek szelektívek egy specifikus receptorra vagy receptorokra. Számos ilyen analógról számoltak be a szakirodalomban. Bár sokféle prosztaglandin analógot ismertettek, folyamatos igény nyilvánul meg hatékony, szelektív prosztaglandin analógok iránt számos betegség és állapot kezelésére.

A találmány új PGF analógokat ismertet. A találmány tárgyát különösen olyan vegyületek képezik, amelyeknek szerkezetét az



általános képlet szemlélteti, amelyben

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $W$ ,  $X$ ,  $Y$ ,  $Z$ ,  $a$ ,  $b$  és  $p$  jelentését az alábbiakban definiáljuk.

A találmány a fenti általános képletű vegyületek optikai izomereire, diasztereoizomereire és enantiomereire és ezek gyógyszerészetileg elfogadható sóira, biológiailag hidrolizálható amidjaira, észtereire és imidjeire is vonatkozik.

A találmány szerinti vegyületek hasznosak sokféle betegség és állapot kezelésére, mint amilyenek a csontrendellenességek és a glaukóma. Ennek megfelelően a találmány továbbá olyan gyógyszerkészítményeket is biztosít, amelyek ezeket a vegyületeket tartalmazzák. A találmány továbbá kezelési eljárásokat is kínál csontrendellenességek és glaukóma kezelésére, amely eljárások ezeket a vegyületeket vagy a vegyületeket tartalmazó készítményeket alkalmazzák.

**A leírásban használt kifejezések értelmezése a következő:**

Az „acil” olyan csoportra vonatkozik, amely alkalmas egy nitrogénatomnak amiddá vagy karbamáttá vagy egy oxigénatomnak észter-csoporttá történő acilezésére. Előnyös acilcsoportok a benzoil-, acetil-, terc-butil-acetil-, para-fenil-benzoil- és trifluor-acetil-csoport. Előnyösebb acilcsoport az acetil- és a benzoil-csoport. A legelőnyösebb acil-csoport az acetil-csoport.

Az „alkil” olyan telített vagy telítetlen szénhidrogénláncot jelent, amely 1-18, előnyösen 1-12, még előnyösebben 1-6, legelőnyösebben 1-4 szénatomot tartalmaz. Az alkilláncok lehetnek egyenesek vagy elágazók. Az előnyös elágazó alkilláncnak egy vagy két elágazása, előnyösen egy elágazása van. Az előnyös alkilláncok telítettek. A telítetlen alkillánc egy vagy két ket-

tős kötést és/vagy egy vagy több hármas kötést tartalmaz. Az előnyös telítetlen alkilcsoportok egy vagy két kettős kötést vagy egy hármas kötést, előnyösebben egy kettős kötést tartalmaznak. Az alkilláncok lehetnek szubsztituálatlanok vagy 1-4 szubsztituenssel szubsztituáltak. Az előnyös alkilcsoportok szubsztituálatlanok. Az előnyös szubsztituált alkilcsoportok mono-, di- vagy tri-szubsztituáltak. A szubsztituensek rövidszénláncú alkilcsoport, halogénatom, hidroxil-, ariloxil- (például fenoxil-), aciloxil- (például acetoxil-), karboxil-csoport, monociklikus aromás gyűrű (például fenilcsoport), monociklikus heteroaromás gyűrű, monociklikus karbociklikus alifás gyűrű, monociklikus heterociklikus alifás gyűrű és aminocsoport.

Az „aromás gyűrű” egy aromás szénhidrogén gyűrűrendszeret jelent. Az aromás gyűrűk monociklikus vagy kondenzált biciklikus gyűrűrendszerek. A monociklikus aromás gyűrűk 5-10 szénatomot, előnyösen 5-7 szénatomot és még előnyösebben 5-6 szénatomot tartalmaznak a gyűrűben. A biciklikus aromás gyűrűk 8-12 szénatomot, előnyösen 9-10 szénatomot tartalmaznak a gyűrűben. Az aromás gyűrűk lehetnek szubsztituálatlanok vagy 1-4 szubsztituenssel szubsztituáltak a gyűrűn. A szubsztituensek lehetnek: halogénatom, ciano-, alkil-, heteroalkil-, halogén-alkil-, fenil-, fenoxil-csoport vagy ezek bármilyen kombinációja. Előnyös szubsztituensek a halogénatom és a halogén-alkil-csoport. Előnyös aromás gyűrűk a naftil- és a fenilcsoport. A legelőnyösebb aromás gyűrű a fenilcsoport.

A „csontrendellenesség” azt jelenti, hogy szükség van a csont helyreállítására vagy kicserélésére. Az alábbiak lehetnek azok a

körülmények, amelyeknél szükség van a csont helyreállítására vagy kicserélésére: oszteoporózis (ideértve a posztmenopauzális oszteoporózist, a férfi és női öregkori oszteoporózist és a kortikoszteroid által kiváltott oszteoporózist), oszteoarthritis, Paget-kór, oszteomalacia, multiplex myeloma és a rák egyéb formái, hosszantartó ágynyugalom, egy végtag krónikus nem használása, anorexia, kis testtömeg, exogén és endogén nemi mirigy elégtelenség, csonttörés, hiányos csontforradás, fogyatékoság, protézis beültetés és hasonló.

A „karbociklikus alifás gyűrű” egy telített vagy telítetlen szénhidrogén gyűrűt jelent. A karbociklikus alifás gyűrűk nem aromásak. A karbociklikus alifás gyűrűk monociklikusak vagy kondenzáltak, spiro vagy áthidalt biciklikus gyűrűrendszerek. A monociklikus karbociklikus alifás gyűrűk 4-10 szénatomot, előnyösen 4-7 szénatomot és még előnyösebben 5-6 szénatomot tartalmaznak a gyűrűben. A biciklikus karbociklikus alifás gyűrűk 8-12 szénatomot, előnyösen 9-10 szénatomot tartalmaznak a gyűrűben. A karbociklikus alifás gyűrűk lehetnek szubsztituálatlanok vagy 1-4 szubsztituenssel szubsztituáltak a gyűrűn. Előnyös szubsztituensek lehetnek: halogénatom, ciano-, alkil-, heteroalkil-, halogén-alkil-, fenil-, fenoxi-csoport vagy ezek bármilyen kombinációja. Előnyös szubsztituens lehet a halogénatom és halogén-alkil-csoport. Előnyös karbociklikus alifás gyűrűk lehetnek a következők: ciklopentil-, ciklohexil-, ciklohexenil-, cikloheptil- és ciklooktil-csoport. Előnyösebb karbociklikus alifás gyűrűk lehetnek a következők: ciklohexil-, cikloheptil- és ciklooktil-csoport.

A „halogén” jelentése fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom. Előnyös halogénatom a fluor-, klór- és brómatom, még előnyösebb a klór- és fluoratom, különösen a fluoratom.

A „halogén-alkil-csoport” egyenes, elágazó vagy ciklikus szénhidrogént jelent egy vagy több halogén szubsztituenssel szubsztituálva. Az előnyös halogén-alkil-csoportok 1-12, az előnyösebbek 1-6, a legelőnyösebbek 1-3 szénatomot tartalmaznak. Az előnyös halogén szubsztituensek a fluor- és a klóratom. A legelőnyösebb halogén-alkil-csoport a trifluor-metil-csoport.

A „heteroalkil” egy telített vagy telítetlen szénláncot jelent, amely szénatomot és legalább egy heteroatomot tartalmaz, ahol a két heteroatom nem szomszédos. A heteroalkil-láncok 1-18 tag-atomot (szén- és heteroatomokat) tartalmaznak a láncban, előnyösen 1-12, előnyösebben 1-6, még előnyösebben 1-4 tag-atomot. A heteroalkil-láncok lehetnek egyenesek vagy elágazók. Az előnyös elágazó heteroalkil-csoportnak egy vagy két elágazása, előnyösen egy elágazása van. Az előnyös heteroalkil-csoportok telítettek. A telítetlen heteroalkil-csoportok egy vagy több kettős kötést és/vagy egy vagy több hármas kötést tartalmaznak. Az előnyös telítetlen heteroalkil-csoportok egy vagy két kettős kötést vagy egy hármas kötést, előnyösebben egy kettős kötést tartalmaznak. A heteroalkil-láncok lehetnek szubsztituálatlanok vagy 1-4 szubsztituenssel szubsztituáltak. Az előnyös szubsztituált heteroalkil-láncok mono-, di- vagy triszubsztituáltak. A szubsztituensek a következők lehetnek: rövidszénláncú alkil-csoport, halogénatom, hidroxil-, ariloxi- (például fenoxi-), aciloxi- (például acetoxi-), karboxi-csoport, monociklikus aro-

más gyűrű (például fenilcsoport), monociklikus heteroaromás gyűrű, monociklikus karbociklikus alifás gyűrű, monociklikus heterociklikus alifás gyűrű és aminocsoport.

A „heteroaromás gyűrű” olyan aromás gyűrűrendszert jelent, amely szénatomot és 1-4 heteroatomot tartalmaz a gyűrűben. A heteroaromás gyűrűk monociklikusak vagy kondenzált biciklikus gyűrűrendszerek. A monociklikus heteroaromás gyűrűk 5-10 tag-atomot (szénatomot és heteroatomokat), előnyösen 5-7 és még előnyösebben 5-6 tag-atomot tartalmaznak a gyűrűben. A biciklikus heteroaromás gyűrűk 8-12, előnyösen 9-10 tag-atomot tartalmaznak a gyűrűben. A heteroaromás gyűrűk lehetnek szubsztituálatlanok vagy 1-4 szubsztituenssel szubsztituáltak a gyűrűn. A szubsztituensek a következők lehetnek: halogénatom, ciano-, alkil-, heteroalkil-, fenil-, fenoxi-csoport vagy ezek bármilyen kombinációja. Előnyös szubsztituensek a következők: halogénatom, halogén-alkil- és fenil-csoport. Előnyös heteroaromás gyűrűk a következők: tienil-, tiazolil-, purinil-, pirimidinil-, piridil- és furil-csoport. Előnyösebb heteroaromás gyűrűk a következők: tienil-, furil- és piridil-csoport. A legelőnyösebb heteroaromás gyűrű a tienil-csoport.

A „heteroatom” nitrogén-, kén- vagy oxigénatomot jelent. Az egynél több heteroatomot tartalmazó csoportok különböző heteroatomokat tartalmazhatnak.

A „heterociklikus alifás gyűrű” egy telített vagy telítetlen gyűrűt jelent, amely szénatomot és 1-4 heteroatomot tartalmaz a gyűrűben, ahol két heteroatom nem szomszédos a gyűrűben, és nincsen olyan szénatom a gyűrűben, amelyhez heteroatom kapcsolódik

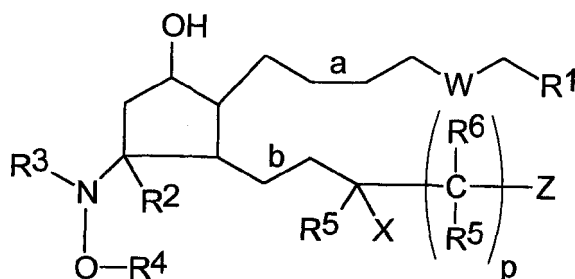
és amely szénatomhoz egy hidrox-, amino- vagy merkaptó-csoport kapcsolódik. A heterociklikus alifás gyűrűk nem aromásak. A heterociklikus alifás gyűrűk monociklikusak vagy kondenzáltak vagy áthidalt biciklikus gyűrű-rendszerek. A monociklikus heterociklikus alifás gyűrűk körülbelül 4-10 tagatomot (szénatomot és heteroatomot), előnyösen 4-7 és legelőnyösebben 5-6 tagatomot tartalmaznak a gyűrűben. A biciklikus heterociklikus alifás gyűrűk 8-12, előnyösen 9-10 tagatomot tartalmaznak a gyűrűben. A heterociklikus alifás gyűrűk lehetnek szubsztituálatlanok vagy 1-4 szubsztituenssel szubsztituáltak a gyűrűn. A szubsztituensek a következők lehetnek: halogénatom, ciano-, alkil-, heteroalkil-, fenil-, fenoxi-csoport vagy ezek bármilyen kombinációja. Előnyös szubsztituensek a halogénatom és a halogén-alkil-csoport. Előnyös heterociklikus alifás gyűrűk a következők: piperazinil-, morfolinil-, tetrahidrofuril-, tetrahidropiránil- és piperidinil-csoport.

A „rövidszénláncú alkilcsoport” 1-6, előnyösen 1-4 szénatomból álló alkilcsoport.

A „fenilcsoport” monociklikus aromás gyűrű, amely szubsztituálatlan vagy 1-4 szubsztituenssel szubsztituált. A szubsztituensek lehetnek kondenzáltak, de nem áthidaltak és szubsztituálva lehetnek a fenil-gyűrű orto-, meta- vagy para-helyzetében, vagy ezek bármilyen kombinációja. A szubsztituensek a következők lehetnek: halogénatom, ciano-, alkil-, heteroalkil-, halogén-alkil-, fenil-, fenoxi-csoport vagy ezek bármilyen kombinációja. Előnyös szubsztituensek a fenil-gyűrűn a halogénatom és a halogén-alkil-csoport. A legelőnyösebb szubsztituens a ha-

logénatom. Az előnyös szubsztitúciós helyzet a fenil-gyűrűn az orto- vagy meta-helyzet. A legelőnyösebb szubsztitúciós helyzet a fenil-gyűrűn a meta-helyzet.

A találmány tárgyát az



általános képletű vegyületek képezik.

A fenti szerkezeti képletben

$R^1$  jelentése karboxi-, N-hidroxi-karbamoil-csoport,  $-\text{CO}_2R^7$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2R^7$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^7$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2R^7$  általános képletű csoport vagy tetrazolil-csoport, amelyekben  $R^7$  jelentése alkil-, heteroalkil-csoport, monociklikus karbociklikus alifás gyűrű, monociklikus heterociklikus alifás gyűrű, monociklikus aromás gyűrű vagy monociklikus heteroaromás gyűrű.

Előnyös  $R^7$  szubsztituens a metil-, etil- és propil-csoport.

Előnyös  $R^1$  szubsztituens a karboxi-, N-hidroxi-karbamoil-csoport,  $-\text{CO}_2R^7$  és  $-\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2R^7$  általános képletű csoport és tetrazolil-csoport. A legelőnyösebb  $R^1$  szubsztituens a karboxi-csoport és a  $-\text{CO}_2R^7$  általános képletű csoport.

A fenti szerkezeti képletben W jelentése oxigénatom, -NH-csoport, kénatom,  $-\text{S}(\text{O})-$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2-$  csoport vagy  $-(\text{CH}_2)_m-$  általános képletű csoport, amelyben m 0 és 3 közötti egész szám. Előnyös W szubsztituens az oxigénatom és a  $-(\text{CH}_2)_m-$  általános képletű csoport. A legelőnyösebb W szubsztituens a metiléncsoport.

A fenti szerkezeti képletben  $R^2$  jelentése hidrogénatom, és  $R^3$  jelentése hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport, vagy  $R^2$  és  $R^3$  együtt egy kovalens kötést képeznek.

A fenti szerkezeti képletben  $R^4$  jelentése hidrogénatom, alkil-, heteroalkil-csoport, monociklikus karbociklikus alifás gyűrű, monociklikus heterociklikus alifás gyűrű, monociklikus aromás gyűrű vagy monociklikus heteroaromás gyűrű, azzal a fenn-tartással, hogy amikor mindegyik  $R^5$  és  $R^6$  jelentése szubsztituens hidrogénatom, akkor  $R^4$  jelentése metilcsoporttól eltérő. Az elő-nyös  $R^4$  szubsztituens hidrogénatom és rövidszénláncú alkil-csoport. A legelőnyösebb  $R^4$  szubsztituens a hidrogénatom.

A fenti szerkezeti képletben mindegyik  $R^5$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, metil- vagy etil-csoport. Az előnyös  $R^5$  szubsztituens hidrogénatom és metil-csoport. A legelőnyösebb  $R^5$  szubsztituens a hidrogénatom.

A fenti szerkezeti képletben X jelentése  $-NHR^8$  vagy  $-OR^8$  álta-lános képletű csoport, amelyben mindegyik  $R^8$  szubsztituens jelen-tése egymástól függetlenül hidrogénatom, acil-, alkil-, hetero-alkil-csoport, monociklikus karbociklikus alifás gyűrű, monocikli-kus heterociklikus alifás gyűrű, monociklikus aromás gyűrű vagy monociklikus heteroaromás gyűrű. Előnyös  $R^8$  szubsztituens a hidro-génatom. Előnyös X szubsztituens az  $-OR^8$  általános képletű cso-port. A legelőnyösebb X szubsztituens a hidroxici-csoport.

A fenti szerkezeti képletben mindegyik  $R^6$  szubsztituens je-lentése egymástól függetlenül hidrogénatom, metil-, etil-cso-port,  $-OR^8$  vagy  $-NHR^8$  általános képletű csoport. Előnyös  $R^6$  szubsztituens a hidrogénatom, metil-, etil-csoport,  $-OR^8$  általá-

nos képletű csoport. A legelőnyösebb  $R^6$  szubsztituens a hidrogénatom és metil-csoport.

A fenti szerkezeti képletben Z jelentése hidrogénatom, metil-csoport, monociklikus karbociklikus alifás gyűrű, monociklikus heterociklikus alifás gyűrű, monociklikus aromás gyűrű vagy monociklikus heteroaromás gyűrű, biciklikus karbociklikus alifás gyűrű, biciklikus heterociklikus alifás gyűrű, biciklikus aromás gyűrű vagy biciklikus heteroaromás gyűrű. Az előnyös Z szubsztituens monociklikus aromás gyűrű és monociklikus heteroaromás gyűrű. A legelőnyösebb Z szubsztituens a tienil- és fenil-csoport.

A fenti szerkezeti képletben a és b jelentése egymástól függetlenül egyes kötés, cisz-kettős kötés vagy transz-kettős kötés. Az előnyös a egyes kötés vagy cisz-kettős kötés. Az előnyös b egyes kötés vagy transz-kettős kötés. Amikor Z jelentése hidrogénatom vagy metil-csoport, a előnyös jelentése cisz- vagy transz-kettős kötés, előnyösen cisz, és b előnyös jelentése cisz- vagy transz-kettős kötés, előnyösen transz.

A fenti szerkezeti képletben p értéke 0 és 6 közötti egész szám, előnyösen 2 vagy 3, legelőnyösebben 2.

A találmány tárgyát képezik a fenti szerkezeti képletű optikai izomerek, diasztereomerek és enantiomerek is. Az előnyös sztereokémiai szerkezet a találmány szerinti vegyületek összes sztereocentrumánál azonos a természetben előforduló  $PGF_{2a}$ -éval.

Azt találtuk, hogy a találmány szerinti új PGF analógok alkalmazhatók csontrendellenességek kezelésénél, különösen olyanoknál, amelyeknél szükség van a csonttömeg, a csonttérfogat vagy a csonterősség jelentős mértékű növelésére. Meglepő módon azt ta-

láltuk a találmány szerinti vegyületeknél, hogy azok a következő előnyöket nyújtják a csontrendellenességek ismert kezeléseivel szemben: (1) növekszik a gerendázatok száma új gerendázatok képződése révén, (2) növekszik a csonttömeg és a csonttérfogát, ugyanakkor normalizáltabb csont-átalakulási sebesség marad fenn, és (3) növekszik a csontképződés a csontvelőüregi (endostealis) felületnél a kéreghez tartozó porozitás növekedése nélkül.

A farmakológiai hatás megállapítása és mérése céljából állatkísérleteket végeztünk a találmány szerinti vegyületek vizsgálatára a szakmában járatosak előtt ismert különböző módszerek alkalmazásával. Például a találmány szerinti vegyületeknek a csontokra kifejtett hatását alkalmas módon lehet bizonyítani egy arra szánt vizsgálattal, amellyel teszteljük a találmány szerinti vegyületek azon képességét, hogy hogyan növelik a csonttérfogatot, -tömeget vagy -sűrűséget. Példa az ilyen vizsgálatokra az eltávolított petefészkű patkányon végzett vizsgálat.

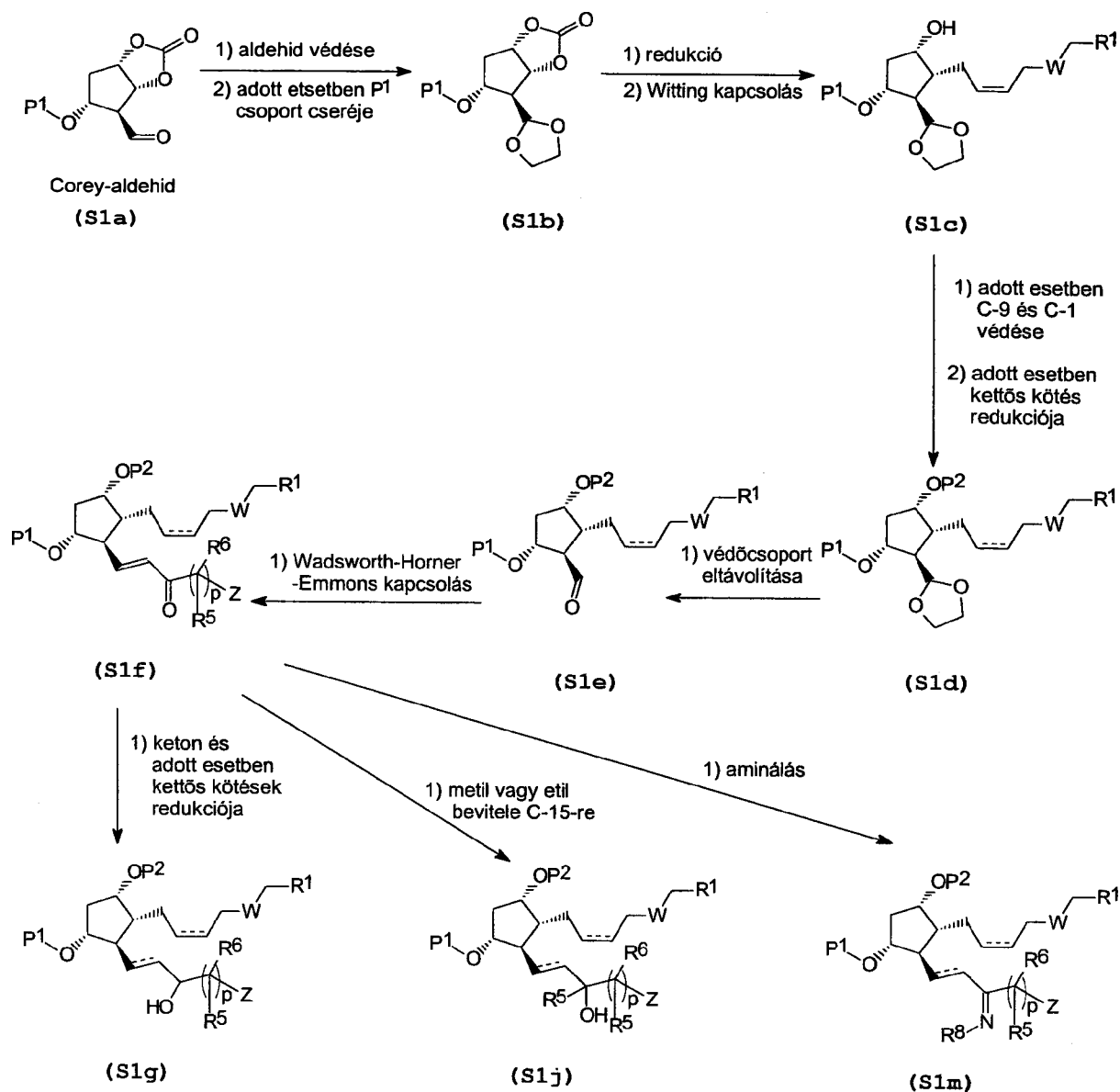
Az eltávolított petefészkű patkányon végzett vizsgálatban hathónapos patkányoknak eltávolítottuk a petefészkét, és két hónappal később naponta egyszer szubkután adagoltuk nekik a vizsgálandó vegyületet. A vizsgálat befejeztekor megmértük a csonttömeget és/vagy -sűrűséget kettős energiájú röntgensugár abszorpciometriával (DXA) vagy perifériás kvantitatív komputer tomográfiával (pQCT) vagy mikrokomputerizált tomográfiával (mCT). Más módszer szerint statikus és dinamikus hisztomorfometria is alkalmazható a csonttérfogát vagy -képződés mérésére.

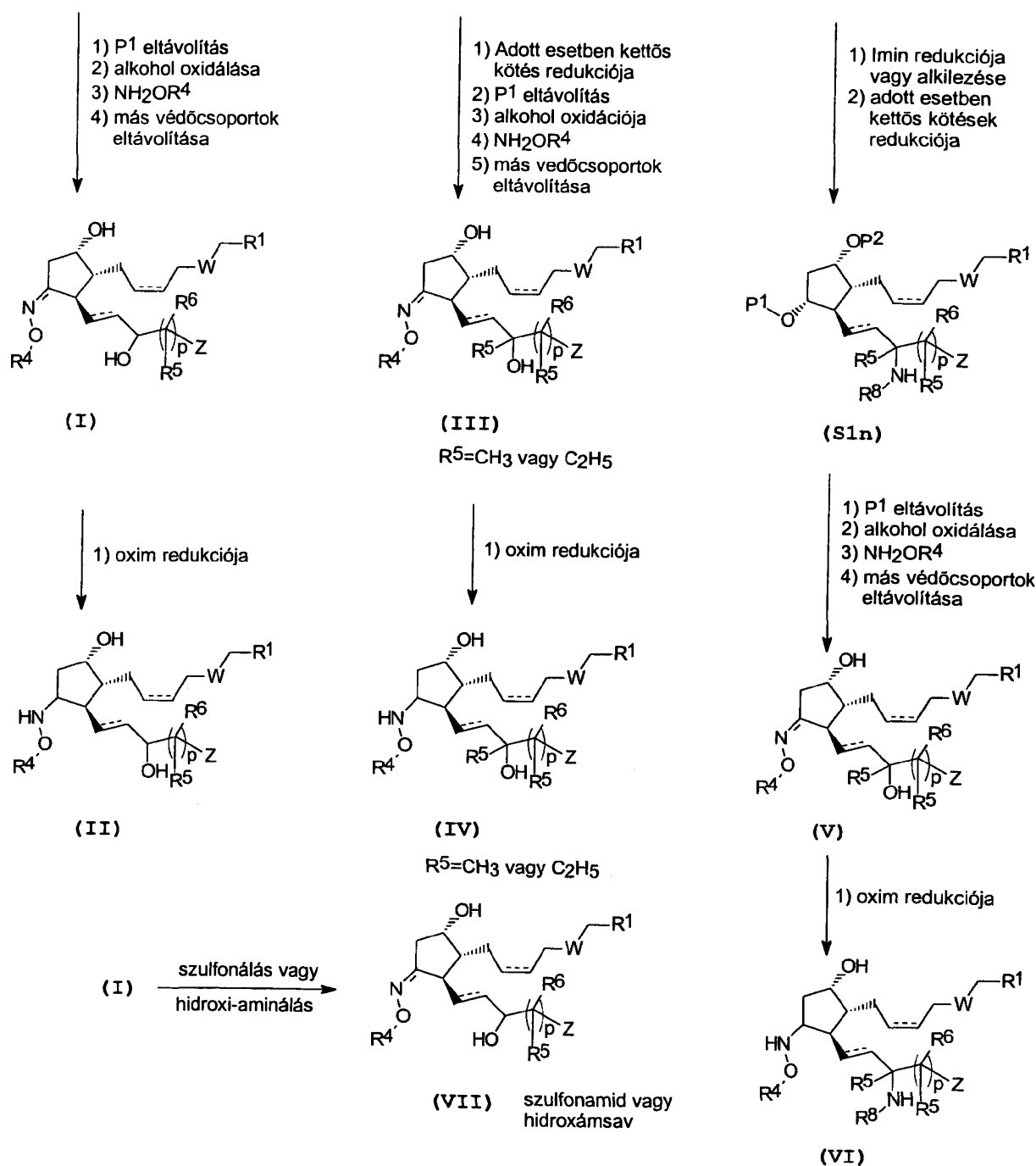
A glaukómára vonatkozó farmakológiai aktivitást olyan vizsgálatok alkalmazásával lehet bizonyítani, amelyeket arra terveztek, hogy teszteljék a találmány szerinti vegyületek azon képességét,

amellyel csökkentik a szem belnyomását. Példákat találhatunk az ilyen vizsgálatokra a következő közleményben: C. Liljebris és munkatársai: „A 17-fenil-18,19,20-trinorprosztá-glandin F<sub>2</sub> izopropil-észter származékai: Hatékony glaukóma elleni szerek” Journal of Medicinal Chemistry, 38 (2), 289-304 (1995).

A találmány szerint alkalmazható vegyületeket hagyományos szerves szintézisekkel lehet előállítani. Különösen előnyös szintézist mutat be az alábbi általános reakcióvázlat:

### 1. reakcióvázlat





Az 1. reakcióvázlatban R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, W, X, Z és P jelentése az előbbieken megadott, hacsak másképpen nem definiáljuk. Az 1. reakcióvázlatban kiindulási anyagként feltüntetett (S1a) általános képletű Corey-aldehid a kereskedelembe beszerezhető (például az Aldrich Chemical vagy a Cayman Chemical cégtől).

A fenti 1. reakcióvázlatban a kereskedelmen beszerezhető Corey-aldehid vagy az alkoholhoz kapcsolódó szilil-csoporttal ( $P^1$ ) vagy egy észter-csoporttal ( $P^1$ ) védve van. Az előnyös védőcsoportok a terc-butil-dimetil-szilil; acetil-, benzoil- és para-fenil-benzoil-csoportok. A legelőnyösebb védőcsoport a terc-butil-dimetil-szilil-csoport.

Az (**S1a**) általános képletű Corey-aldehidet először egy aldehidet védő csoporttal reagáltatjuk ketállá vagy acetállá. Az ilyen típusú védelemre példák találhatók a Greene and Wuts: Protecting Groups in Organic Synthesis [2. kiadás, Wiley and Sons, N.Y. (1991)] munkában. Ebben az esetben különösen előnyösek a ciklikus ketálok és acetálok. Az (**S1a**) általános képletű aldehidet a megfelelő 1,2-diollal és egy alkalmas savas katalizátorral reagáltatjuk. Az oldószer lehet a diol és egy vízmentes oldószer, például dietil-éter vagy metilén-diklorid. Különösen hasznos az 1,2-bisz(trimetil-szilil)-etilénglikol az átalakítás dietil-éterben szobahőmérsékleten történő végrehajtására.

A ketállal védett (**S1a**) általános képletű vegyület azután alávethető egy rutinszerű védés/védőcsoport eltávolítás műveletnek, hogy kívánt esetben egy alkalmasabbra cseréljük ki a  $P^1$  csoportot a szakterületen járatosak által ismert eljárások alkalmazásával. Különösen hasznos a szilil-csoport acil-csoportra történő kicserélése és viszont. Ugyancsak hasznos, ha egy szilil- vagy acil-csoportot orto-bróm-benzil-éter-csoportra cserélünk.

Az (**S1b**) általános képletű vegyületet azután egy DIBAL redukciónak vetjük alá, hogy hemiacetált kapjunk. Ezt az intermediert

nem izoláljuk, hanem amilyen gyorsan csak lehetséges egy Wittig-sóval reagáltatva egy (**S1c**) általános képletű alkénné alakítjuk. Különösen előnyös Wittig-sók származtathatók 4-5 szénatomot tartalmazó egyenes láncú omega-bróm-karbonsavakból és 3-oxo-karbonsavakból. Ezek trifenil-foszfínnal megfelelően kombinálva egy alkalmas oldószerben átalakíthatók a reaktív Wittig-sókká. Más előnyös reagensek az egyenes láncú omega-bróm-tetrazolok és a primer nitrilek.

Az (**S1c**) általános képletű alként jellemzően nem izoláljuk, hanem nyers állapotban dietil-éterben diazo-metánnal vagy előnyösen metanolban TMS diazo-metánnal reagáltatjuk (**S1d**) általános képletű vegyületté. Ezen túlmenően egy alkalmas védőcsoport vihető be a C9-helyzetű alkoholos hidroxilra és/vagy egyidejűleg az alkén redukálható. Az (**S1d**) általános képletű vegyületet a szakmában járatosak által ismert eljárásokkal izoláljuk. Ilyen eljárások, de semmiképp nem korlátozó értelemben, az extrakció, oldószer lepárlás, desztilláció és kristályosítás. Az anyagot előnyösen szilikagélen (Merck, 230-400 mesh) végzett flash-kromatográfiával tisztítjuk 10% etil-acetát/hexán elegyet használva eluensként.

Az (**S1d**) általános képletű vegyület ciklikus ketál védőcsoportját savval vagy savas ioncserélő gyantával egy alkalmas oldószerben eltávolítva kapjuk a szabad aldehidet. Előnyös oldószerek a THF/víz elegyek. A kapott (**S1e**) képletű aldehidet nem izoláljuk, hanem keton-stabilizált foszfónium-sókkal reagáltatjuk. Ezeket általában „Wadsworth-Horner-Emmons” reagenseknek nevezik. Ennél a reakciónál egy gyenge bázisra van szükség. Példák

alkalmas bázisra: nátrium-karbonát és trietil-amin. A kapott (**S1f**) általános képletű ketont a szakmában járatosak előtt ismert eljárásokkal tisztítjuk. Ilyen eljárások, de semmiképp nem korlátozó értelemben, az extrakció, oldószer lepárlás, desztilláció és kristályosítás. Előnyösen az (**S1f**) általános képletű ketont szilikagélen (Merck, 230-400 mesh) flash-kromatográfiával tisztítjuk 20% etil-acetát/hexán elegyet használva eluensként.

Amint látható a fenti 1. reakcióvázlaton, az (**S1f**) általános képletű keton háromféleképp reagáltatható. A ketonnak egy redukálószerrel, például Luche-reagenssel végzett redukciója alkoholt eredményez a 15-helyzetű szénatomon, amint azt az (**S1g**) általános képletű vegyület szemlélteti.

Ennél a pontnál az (**S1g**) általános képletű vegyület 9- és 15-helyzetű szénatomjain lévő alkohol-csoportjai szükséges vagy kívánt esetben védhetők. Amennyiben kívánatos, az alkohol-csoportok a korábban leírt módon védhetők. A védett vagy védetlen alkohol-csoportokat tartalmazó (**S1g**) általános képletű vegyületet egy védőcsoport eltávolító ágenssel reagáltatva szelektíven eltávolíthatjuk a  $P^1$  védőcsoportot a 11-helyzetű szénatomon. Greene és Wuts közleményében találhatók példák az ilyen szelektív védőcsoport eltávolítási reakciókra.

Más módszer szerint, amikor a  $P^1$  szubsztituens orto-bróm-benzil-éter, a brómnak egy gyökös redukálószerrel, például  $(n\text{-Bu})_3\text{SnH}$ -del végzett redukciója a 11-helyzetű szénatom ketonná való gyök-indukált redukcióját okozza anélkül, hogy védelemre lenne szükség. Ezen túlmenően, néhány PGD analóg beszerezhető a kereskedelemben ilyen 11-helyzetű szénatomon végzett oxidáció-

val. Ezek a vegyületek közvetlenül tovább reagáltathatók ettől a lépéstől.

Az **(S1g)** típusú vegyületek hidroxil-amin vagy alkoxi-aminok addíciójával átalakíthatók az **(I)** általános képletű vegyületekké. Ezen addíció után a védőcsoportok — ha vannak ilyenek — eltávolításával kapjuk az **(I)** általános képletű vegyületeket. Az **(I)** általános képletű vegyületeket az 1-25. és 28-34. példákkal szemléltetjük.

Az **(I)** általános képletű vegyületek **(II)** általános képletű vegyületekké az oxim-kötésnek egy szelektív redukálószerrel végzett redukciójával alakíthatók át. Előnyös redukálószer a nátrium-[ciano-trihidrido-borát](1-). A **(II)** általános képletű vegyületeket a 35-36. és 38-40. példákkal szemléltetjük.

Az **(S1f)** általános képletű keton az **(S1j)** típusú vegyületekké is átalakítható. Ez úgy történik, hogy megfelelő nukleofil reagenst addicionálunk az **(S1f)** általános képletű ketonra. Példa a nukleofil reagensre a metil-magnézium-bromid. Lényegében a fent leírtakkal azonos eljárásokat alkalmazva, az **(S1j)** típusú vegyületek átalakíthatók **(III)** általános képletű vegyületekké is, a **(III)** általános képletű vegyületek pedig a átalakíthatók **(IV)** általános képletű vegyületekké. A **(III)** általános képletű vegyületeket a 26-27. és 41-43. példákkal, a **(IV)** általános képletű vegyületeket a 37. és 44. példákkal szemléltetjük.

Az **(S1f)** típusú vegyületek az **(S1m)** típusú vegyületekké is átalakíthatók úgy, hogy egy aktív aminnal reagáltatjuk a 15-helyzetű szénatomon lévő keto-csoportot. Példák az aktív aminokra: metil-amin és etil-amin. A termékek redukálhatók vagy

szokásos eljárások alkalmazásával nukleofilekkel reagáltathatók, és a redukció kívánt esetben kiterjeszthető az alkének redukálására is olyan reagens használatával, mint hidrogéngáz szénre lecsapott palládium jelenlétében. Más módszer szerint, a nátrium-[ciano-trihidrido-borát](1-) szelektíven redukálja az imint az alkének érintetlenül hagyásával. Végül, az iminre addicionálható egy alkalmas nukleofil, előnyösen egy metil-cérium reagens. A metil-cérium nukleofil addíciójára ( $\approx 1,5$  ekvivalens) az alábbi közleményekben találunk utalást: T. Imamoto és munkatársai: „Szén-szén kötéseket létrehozó reakciók, fém cérium vagy szerves cérium(III) reagensek alkalmazásával”, J. Org. Chem. 49, 3904-12 (1984); T. Imamoto és munkatársai: „Karbonil vegyületek reakciói Grignard-reagensekkel cérium-klorid jelenlétében”, J. Am. Chem. Soc. 111, 4392-98 (1989); és az azokban közölt hivatkozások, amelyek az amino-metil származékot eredményezik. Ebben az esetben az  $R^5$  szubsztituensnek az (**S1n**) általános képletű vegyületben metil-csoportnak kell lennie.

Az (**S1g**) típusú vegyületekre fentebb ismertetett reakciók alkalmazásával az (**V**) általános képletű vegyületek kaphatók az (**S1n**) általános képletű vegyületből. Az (**V**) általános képletű vegyületeket a 45. példával szemléltetjük. A (**VI**) általános képletű vegyületek előállíthatók az (**V**) általános képletű vegyületekből. A (**VI**) általános képletű vegyületeket a 46. példával szemléltetjük.

A (**VII**) általános képletű vegyületek az (**I**) általános képletű vegyületek szulfonálásával vagy hidroxí-aminálásával állíthatók elő. A (**VII**) általános képletű vegyületeket a 47-48. példákkal

szemléltetjük.

Ezeket a vegyületeket a szakmában járatosak által ismert eljárásokkal izoláljuk. Ilyen eljárások, de semmiképp nem korlátozó értelemben, az extrakció, oldószer lepárlás, desztilláció és kristályosítás.

Az alábbi, semmiképp sem korlátozó értelmű példák szemléltetik a találmány szerinti vegyületeket, készítményeket és alkalmazásokat.

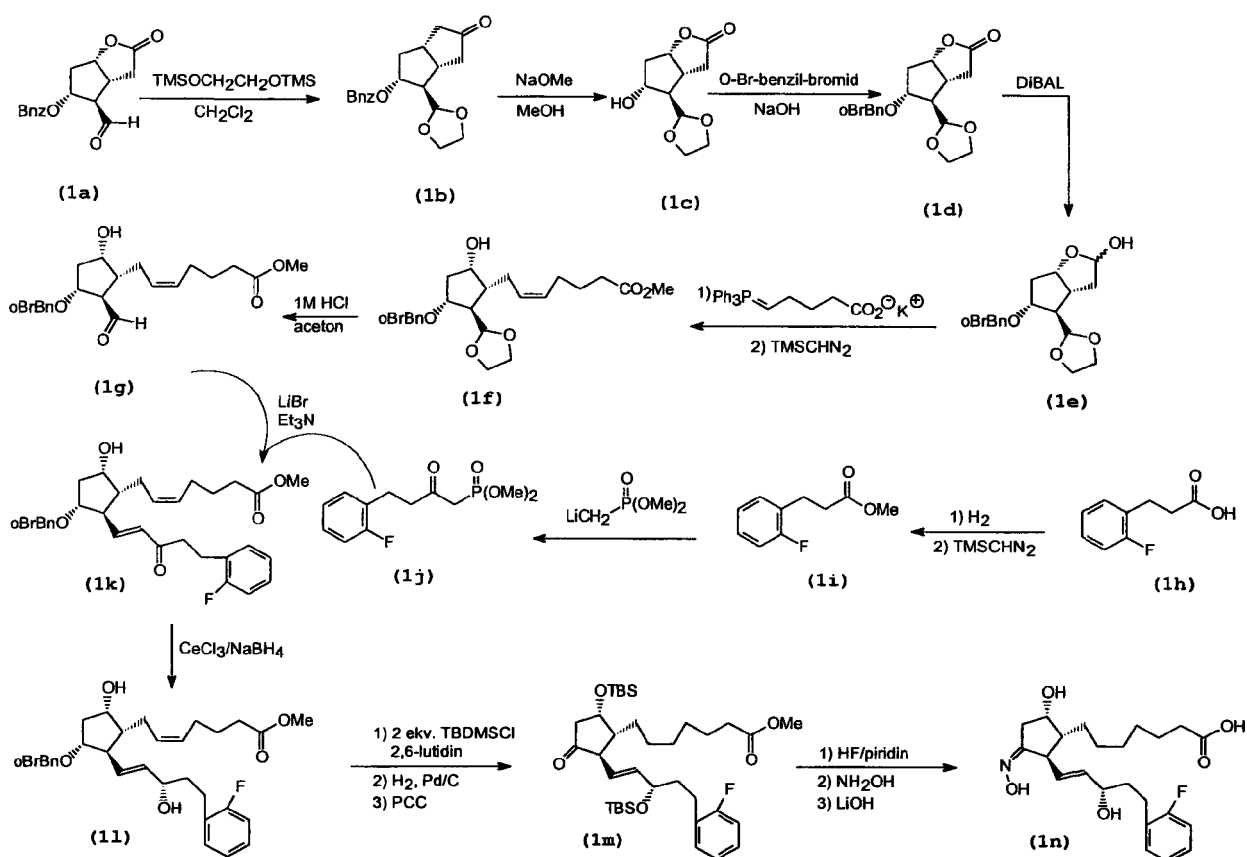
### **Példák**

A vegyületeket  $^1\text{H}$ - és  $^{13}\text{C}$ - NMR-rel, elemanalízissel, tömegspektrummal, nagy felbontású tömegspektrummal és/vagy IR spektrummal analizáltuk, a vegyülettől függően.

Jellemzően inert oldószereket használtunk, előnyösen vízmentes formában. Például tetrahidrofuránt nátriumról és benzofenonról desztilláltunk, diizopropil-amint kalcium-hidridről desztilláltunk, és az összes többi oldószert a megfelelő minőségben vásároltuk. A kromatográfiát Aldrich (70-230 mesh, 200-60  $\mu\text{m}$ ) vagy Merck (230-400 mesh, 60-37  $\mu\text{m}$ ) szilikagélen végeztük. A vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálatot üvegre felkent szilikagél lapokon (200-300 mesh, Baker) végeztük, és UV fényben, foszfor-molibdén-sav etanolos oldatával vagy ammónium-molibdenát/cérium-szulfát 10%-os vizes kénsav-oldattal készült oldatával tettük láthatóvá.

#### **1. példa**

**11-(Hidroxi-imino)-13,14-dihidro-17-(2-fluor-fenil)-trinor-PGD<sub>1</sub> $\alpha$  (1n) előállítás:**



**a. 7-Benzoiloxi-6-(2,5-dioxolanil)-2-oxabicyklo 3.3.0 oktan-3-on (1b) :**

Egy mágneses keverővel felszerelt gömblombikba beadagolunk 1,2-bisz(trimetil-szilil-oxi)etánt metilén-dikloridban -78 °C-on. Ehhez 20 perc alatt hozzáadjuk az (1a) képletű vegyület metilén-dikloridos oldatát. A reakcióelegyet 1 órán át kevertetjük -78 C-on, és azután lassan felmelegítjük 25°C-ra 1 óra alatt. A reakciót 0°C-on vízzel leállítjuk, metilén-dikloriddal extraháljuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban betöményítve a nyers (1b) képletű vegyületet kapjuk.

**b. 6-(2,5-Dioxolanil)-7-hidroxi-2-oxabicyklo 3.3.0 oktan-3-on (1c) :**

63,85 g (201 mmol, 1 ekv.) nyers (1b) képletű vegyület 786 ml metanollal készült oldatát hozzáadjuk 13,27 g (246 mmol, 1,2 ekv.) nátrium-metoxid 98,3 ml metanollal készült szuszpenziójához 25 °C-on 1 óra alatt. A reakcióelegyet savas ioncserélő gyan-

tával semlegesítjük, amelyet alaposan átmostunk 5 x 100 ml metanollal. A szűrletet vákuumban betöményítve szirupot kapunk, amelyet szilikagélen flash-kromatográfiának vetünk alá 4:1 arányú hexán/metil-acetát eleggyel és 2%-os metilén-dikloridos metanollal végezve az eluálást, és így sárga szirupként kapjuk az **(1c)** képletű vegyületet.

**c. 6-(2,5-Dioxolanil)-2-oxa-7-(o-bróm-benziloxi)-biciklo[3.3.0]-oktan-3-on (1d):** Egy mágneses keverővel felszerelt gömblombikban kevertetjük az **(1c)** képletű vegyület metilén-dikloridos oldatát. Ehhez az oldathoz  $-78^{\circ}\text{C}$ -on cseppenként nátrium-hidrid szuszpenziót adagolunk. A reakcióelegyet 30 percen át kevertetjük  $-78^{\circ}\text{C}$ -on, és azután (o-bróm-benzil)-bromidot adunk hozzá, és a reakcióelegyet  $25^{\circ}\text{C}$ -on melegítjük éjszakán át. A reakciót 100 ml vízzel leállítjuk. A szerves fázist 3 x 100 ml vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban betöményítve sárga olajat kapunk, amelyet szilikagéle, flash-kromatográfiának vetünk alá, az eluálást hexánnal és 1%-os metilén-dikloridos metanollal végezzük. A terméket azután 1 M sósav-oldattal, 0,1 M sósav-oldattal, vízzel és vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, így az **(1d)** képletű vegyületet kapjuk.

**d. Metil-7-[5-(2,5-dioxolanil)-2-hidoxi-4-(o-bróm-benziloxi)-ciklopentil]-hept-5-énoát (1f):** Egy mágneses keverővel felszerelt gömblombikban kevertetjük az **(1d)** képletű vegyület vízmentes toluollal készült oldatát. Ehhez az oldathoz  $-78^{\circ}\text{C}$ -on lassan hozzáadjuk diizobutil-alumínium-hidrid hexánnal készült oldatát. A reakcióelegyet 2 órán át kevertetjük, és azután felmelegítjük  $0^{\circ}\text{C}$ -ra. Telített, vizes ammónium-klorid-oldatot adunk a reakcióelegy-

hez, amelyet azután lassan felmelegítünk 25°C-ra. Meghígítjuk 100 ml vízzel, az oldhatatlan csapadékot vákuumszűréssel eltávolítjuk, és a szilárd anyagot 2 x 25 ml etil-acetáttal mossuk. A folyadékfázist 3 x 50 ml etil-acetáttal extraháljuk, és az egyesített szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban betöményítve sárga szirupot kapunk. Az (1e) képletű terméket vagy azonnal fel kell használni, vagy éjszakán át -78°C-on kell tárolni. (4-Karboxi-butyl)-trifenil-foszfónium tetrahidrofuránnal készült szuszpenziójához 0°C-on, nitrogéngáz alatt cseppenként hozzáadjuk kálium-hexametil-szilazid toluollal készült oldatát. A kapott, mély narancs színű reakcióelegyet 1 órán át kevertetjük 25°C-on. A fenti reakcióelegyhez -78°C-on hozzáadjuk az (1e) képletű vegyület tetrahidrofuránnal készült oldatát. A reakcióelegyet éjszakán át hagyjuk 25°C-ra melegedni. A reakciót 0°C-on vízzel leállítjuk, és a pH-t 1 M sósavoldattal 3,5-4,0-re állítjuk. A vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk, és az egyesített szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, és vákuumban betöményítve kapjuk a nyers savat tartalmazó szirupot. A sav metanollal készült, jól kevertetett oldatához 0°C-on addig adunk trimetil-szilán—diazo-metánt, amíg a reakcióelegy megtartja világos sárga színét. Egy csepp ecetsavat adunk hozzá, és vékonyréteg-kromatográfiával ellenőrizzük a reakció végbemenetelét. A reakcióelegyet vákuumban betöményítjük, és szilikagélen flash-kromatográfiával tisztítjuk 30%-os hexános etil-acetáttal végezve az eluálást, így az (1f) képletű vegyületet kapjuk.

**e. Metil-7- 2-hidroxi-4- (o-bróm-benziloxi) -5-formil-ciklopentil -hept-5-énoát (1g):** Egy mágneses keverővel felszerelt gömblombik-

ba beadagoljuk az **(1f)** képletű ketált. Ebbe a lombikba elegendő mennyiségű 2:1 arányú aceton:1 M vizes sósavoldat elegyet adagolunk, hogy teljesen oldatba vigyük a ketált. Ezt az anyagot vékonyréteg-kromatográfiás ellenőrzés mellett, jellemzően éjszakán át, kevertetjük, amíg a kiindulási anyag el nem fogy. Az **(1g)** képletű terméket tartalmazó nyers elegyet dietil-éterrel extraháljuk, és a dietil-éteres extraktumot in situ újraészterezzük, előnyösen trimetil-szilán—diazo-metánnal. A szerves extraktumokat csökkentett nyomáson, 0°C-on betöményítjük, és további tisztítás nélkül azonnal felhasználjuk.

**f. Metil-3-(2-fluor-fenil)-propionát (1i):** Egy Parr-féle hidrogénező készülékbe beadagolunk 1 ekvivalens **(1h)** képletű 2-fluor-fahéjsavat és szénre felvitt palládiumot 1:1 arányú metanol/etil-acetát eleggyel készült oldatban. A heterogén oldatot feltesszük egy Parr-féle rázókészülékre, és hidrogénnel reagáltatjuk (50 psi; 344500 Pa), amíg a gázfelvétel meg nem szűnik. Az elegyet Celiten megszűrjük, és csökkentett nyomáson betöményítjük. A maradékot dietil-éterrel oldjuk, és diazo-metánnal reagáltatjuk, amíg a sárga szín megmarad. Az oldatot csökkentett nyomáson betöményítve kapjuk a nyers metil-észtert. A tisztítást szilikagélen oszlopkromatográfiával végezzük (hexán:etil-acetát 5:1) és kvantitatív kitermeléssel kapjuk az **(1i)** képletű metil-3-(2-fluor-fenil)-propionátot.

**g. Dimetil-4-(2-fluor-fenil)-2-oxo-butil-foszfónát (1j):** Egy láng fölött szárított, keverőráddal és hőmérővel felszerelt gömblombikba beadagolunk 1,0 ekvivalens dimetil-metil-foszfónátot vízmentes tetrahidrofuránban. Az oldatot lehűtjük -78°C-ra,

és 1,05 ekvivalens n-butyl-lítiummal reagáltatjuk. A reakcióelegyet 15 percig kevertetjük. Ehhez az oldathoz hozzáadunk 1,1 ekvivalens metil-3-(2-fluor-fenil)-propionátot vízmentes tetrahidrofuranban. Az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni a következő 6 óra alatt. Az elegyet telített ammónium-klorid-oldattal elegyítjük, és metilén-dikloriddal extraháljuk. A szerves fázist vízzel, majd vizes nátrium-klorid-oldattal mosuk. Az egyesített vizes fázisokat metilén-dikloriddal visszaextraháljuk, és a szerves fázisokat egyesítjük, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, és csökkentett nyomáson betöményítjük. A tisztítást szilikagélen oszlopkromatográfiával végezzük (hexán:etil-acetát:izopropil-alkohol 45:50:5 és hexán:etil-acetát:izopropil-alkohol 40:50:10), így olajként 1,34 g (70%) **(1j)** képletű dimetil-4-(2-fluor-fenil)-2-oxo-butyl-foszfónátot kapunk.

**h. 11-(o-Bróm-benziloxi)-17-(2-fluor-fenil)-17-trinor-15-oxo-PGF<sub>2a</sub>-metil-észter (1k):** Egy láng fölött szárított, mágneses keverőruddal felszerelt gömblombikba beadagolunk 1,43 ekvivalens **(1j)** képletű dimetil-4-(2-fluor-fenil)-2-oxo-butyl-foszfónátot 1,2-dimetoxi-etánban és vízben. Ehhez az oldathoz hozzáadunk 1,65 ekvivalens lítium-bromidot, 1,65 ekvivalens trietil-amint és 1,0 ekvivalens **(1g)** képletű vegyületet. Az oldatot szobahőmérsékleten kevertetjük 48 órán át. Ennél a pontnál további trietil-amint és vizet adunk hozzá, és az oldatot további 1 órán át kevertetjük. Az oldatot vizes nátrium-klorid-oldatba öntjük, és 3 adag etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázisokat egyesítjük, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és csökkentett nyomáson betöményítjük. A tisztítást szilikagélen

oszlopkromatográfiával végezzük (metilén-diklorid:metanol 19:1) és így az **(1k)** képletű 11-(o-bróm-benziloxi)-17-(2-fluor-fenil)-17-trinor-15-oxo-PGF<sub>2a</sub>-metil-észtert kapjuk olajként.

**i. 11-(o-Bróm-benziloxi)-15-(R,S)-17-(2-fluor-fenil)-17-trinor-PGF<sub>2a</sub>-metil-észter (11):** Egy láng fölött szárított, keverőrúddal felszerelt gömblombikba beadagolunk 1,0 ekvivalens **(1k)** képletű 17-(2-fluor-fenil)-17-trinor-15-oxo-PGF<sub>2a</sub>-metil-észtert és 1,05 ekvivalens cérium-trikloridot metanolban. Az oldatot szobahőmérsékleten kevertetjük 5 percig. Az oldatot lehűtjük -10°C-ra, és hozzáadunk 1,02 ekvivalens nátrium-[tetrahidro-borát](1-)-ot metanolban. Az oldatot 3 órán át kevertetjük -10°C-on. Az elegyhez vizet adunk, és a pH-t 6-7-re állítjuk 1 M sósavoldattal. Az elegyet etil-acetáttal kétszer extraháljuk, és a szerves fázisokat egyesítjük, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, és csökkentett nyomáson betöményítjük. A tisztítást szilikagélen oszlopkromatográfiával végezzük (3% metanol metilén-dikloridban, 5% metanol metilén-dikloridban), és így szintelen olajként kapjuk a 15(R) és 15(S) epimert.

**j. 9,15-bisz(terc-Butil-dimetil-szililoxi)-13,14-dihidro-17-(2-fluor-fenil)-17-trinor-PGD<sub>1</sub>-metil-észter (1m):**

Egy mágneses keverőrúddal felszerelt gömblombikban kevertetjük 1 ekvivalens **(11)** képletű vegyület metilén-dikloriddal készült oldatát. Ehhez az oldathoz -78°C-on cseppenként hozzáadunk 2,9 ekvivalens 2,6 lutidint, majd 2,8 ekvivalens TBDMSOTf-ot. A reakcióelegyet 30 percig kevertetjük -78°C-on, és azután éjszakán át felmelegítjük 25°C-ra. A reakciót vízzel leállítjuk. A szerves fázist vízzel mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, és vákuum-

ban betöményítve sárga olajat kapunk, amelyet szilikagélen flash-kromatográfiának vetünk alá hexánnal és 1%-os metilén-dikloridos metanollal eluálva. A terméket azután 1 M sósavoldattal, 0,1 M sósavoldattal és vizes nátrium-klorid-oldattal moszuk, és így bisz-védett intermediert kapjuk. Ezt az intermediert azután egy keverőruddal felszerelt, láng felett szárított gomb-lombikba adagoljuk. Szénre felvitt palládiumot adunk hozzá 3 ml etil-acetátban. A heterogén elegyet egy ballonból adagolt fölöslegben levő hidrogénnel reagáltatjuk 18 órán át. Az elegyet Celiten szűrjük, és csökkentett nyomáson betöményítve a 9,15-bisz(terc-butil-dimetil-szililoxi)-13,14-dihidro-17-(2-fluor-fenil)-17-trinor-PGF<sub>1a</sub>-metil-észtert kapjuk. Azután a 9,15-bisz(terc-butil-dimetil-szililoxi)-13,14-dihidro-17-(2-fluor-fenil)-17-trinor-PGF<sub>1a</sub>-metil-észtert metilén-dikloridban feloldjuk, és fölös piridínium-klór-kromátot adunk hozzá. A reakciót vékonyréteg-kromatográfiával követjük nyomon. Amint elfogy a kiindulási anyag, az anyagot Fluorosil-en átszűrjük, és kromatografálva az (1m) képletű PGD analógot kapjuk.

**k. 11-(Hidroxi-imino)-13,14-dihidro-17-(2-fluor-fenil)-17-trinor-PGD1 (1n).** Egy keverőruddal felszerelt gömblombikot 0°C-ra hűtünk, és beadagoljuk az (1m) képletű metil-észtert és hidrogén-fluorid piridinnel készült oldatát. Az oldatot hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni és a reakciót vékonyréteg-kromatográfiával követjük nyomon. A kiindulási anyag elfogyásakor az oldatot betöményítjük, és megoszlatjuk etil-acetát és 0,1%-os vizes nátrium-karbonát-oldat között. A szerves extraktumokat egyesítjük, kromatografáljuk, és a nyers terméket éjszakán át kevertet-

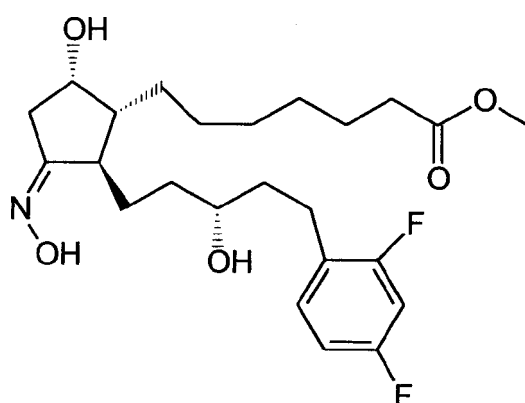
jük hidroxil-amin és nátrium-acetát (1:9) dioxán:víz:metanol 1:1:3 arányú elegyével készült oldatával. Az elegyet csökkentett nyomáson betöményítjük, és hozzáadjuk 1,8 ekvivalens lítium-hidroxid-monohidrát 50:50 tetrahidrofurán:víz eleggyel készült oldatát. Az elegyet 6 órán át kevertetjük szobahőmérsékleten, azután vízzel hígítjuk, és pH-ját 2-3-ra állítjuk 1 M sósav-oldattal. A vizes fázist etil-acetáttal háromszor extraháljuk, és a szerves fázisokat egyesítjük. Az egyesített szerves fázisokat vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és csökkentett nyomáson betöményítve a nyers terméket kapjuk. HPLC-vel végzett tisztítással kapjuk az (1n) képletű analitikai mintát.

#### 2-24. példák

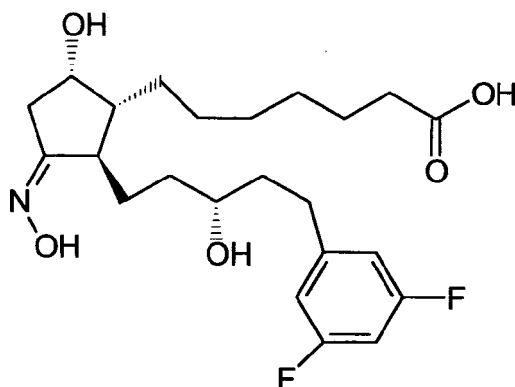
Lényegében az 1. példában leírt eljárásokat alkalmazva hajtjuk végre a 2-24. példákat, behelyettesítve a megfelelő kiindulási anyagokat. A gyakorlott szakember alkalmas módon változtathatja a hőmérsékletet, nyomást, atmoszférát, oldószereket vagy a reakciók sorrendjét. Ezen túlmenően, a gyakorlott szakember alkalmas módon alkalmazhat védőcsoportokat a mellékreakciók blokkolására vagy a kitermelések növelésére. A szerves kémiában gyakorlott szakember az összes ilyen módosítást könnyen végre tudja hajtani a találmány oltalmi körén belül maradva.

#### 2. példa

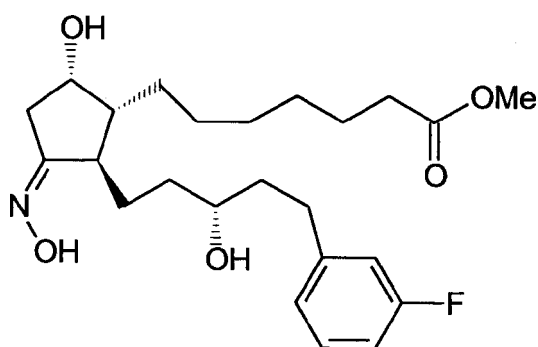
**11-(Hidroxi-imino)-13,14-dihidro-17-(2,4-difluor-fenil)-17-trinor-PGD<sub>1</sub>-metil-észter**

3. példa

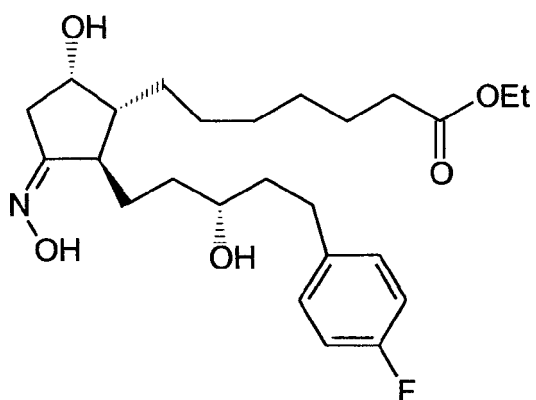
11-(Hidroxi-imino)-13,14-dihidro-17-(3,5-difluor-fenil)-17-trinor-PGD<sub>1</sub>

4. példa

11-(Hidroxi-imino)-13,14-dihidro-17-(3-fluor-fenil)-17-trinor-PGD<sub>1</sub>-metil-észter

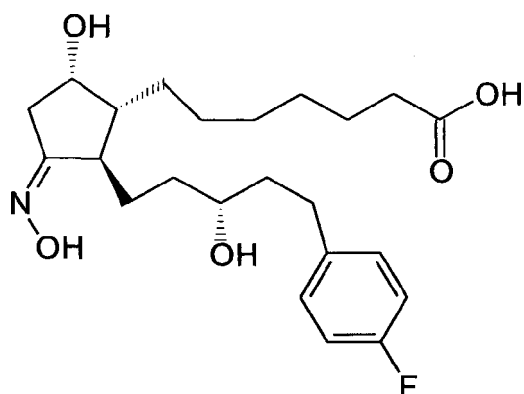
5. példa

11-(Hidroxi-imino)-13,14-dihidro-17-(4-fluor-fenil)-17-trinor-PGD<sub>1</sub>-etil-észter



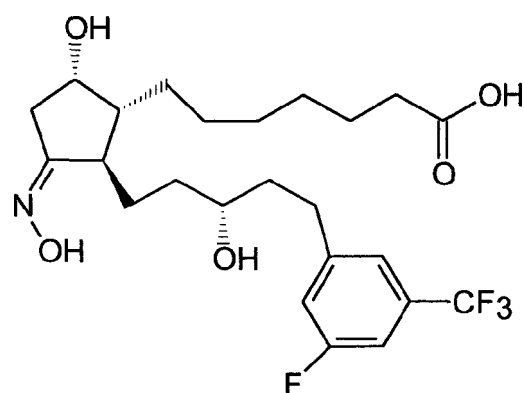
6. példa

11-(Hidroxi-imino)-13,14-dihidro-17-(4-fluor-fenil)-17-trinor-PGD<sub>1</sub>



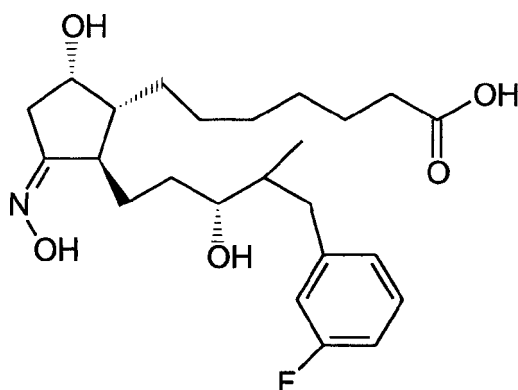
7. példa

11-(Hidroxi-imino)-13,14-dihidro-17-[3-fluor-5-(trifluor-metil)-fenil]-17-trinor-PGD<sub>1</sub>

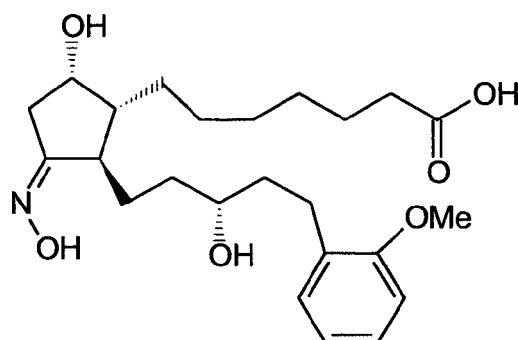


8. példa

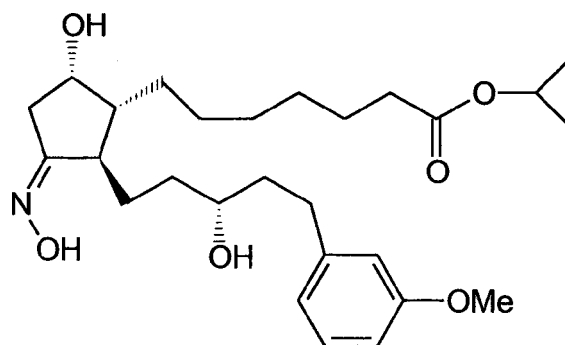
11-(Hidroxi-imino)-13,14-dihidro-16-metil-17-(3-fluor-fenil)-  
-17-trinor-PGD<sub>1</sub>

9. példa

11-(Hidroxi-imino)-13,14-dihidro-17-(2-metoxi-fenil)-17-  
trinor-PGD<sub>1</sub>

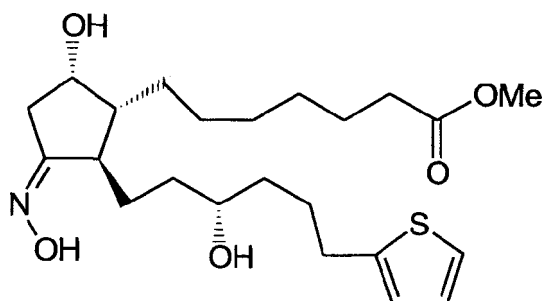
10. példa

11-(Hidroxi-imino)-13,14-dihidro-17-(3-metoxi-fenil)-17-  
-trinor-PGD<sub>1</sub>-izopropil-észter

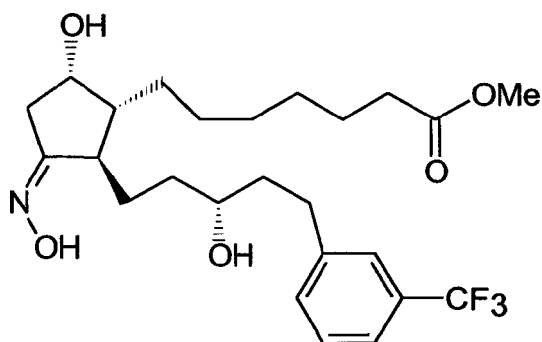


11. példa

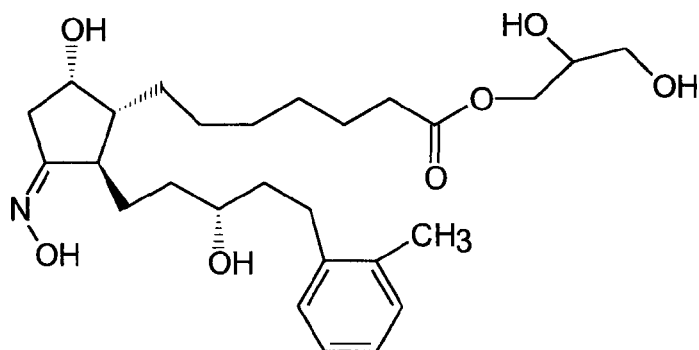
11- (Hidroxi-imino)-13,14-dihidro-18- (2-tienil) -18-dinor-  
-PGD<sub>1</sub>-metil-észter

12. példa

11- (Hidroxi-imino)-13,14-dihidro-17-[3- (trifluor-metil) -  
-fenil]-17-trinor-PGD<sub>1</sub>-metil-észter

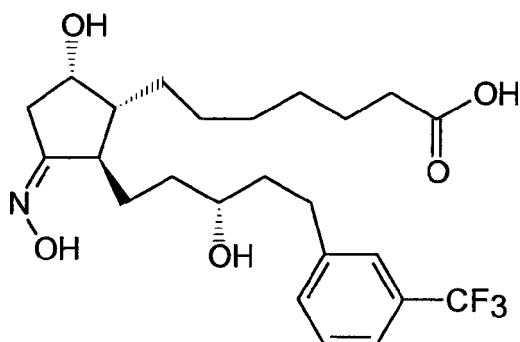
13. példa

11- (Hidroxi-imino)-13,14-dihidro-17- (2-metil-fenil) -17-trinor-  
-PGD<sub>1</sub>-gliceril-észter

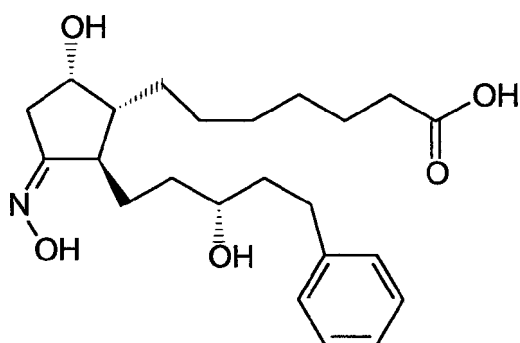


14. példa

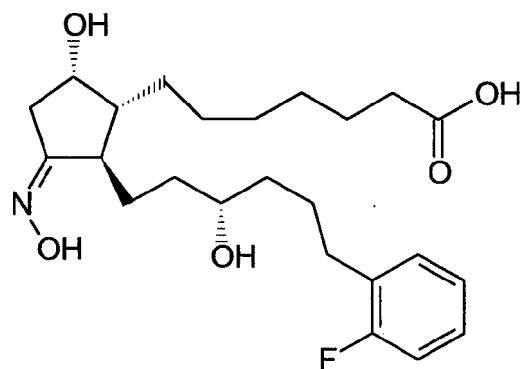
11- (Hidroxi-imino)-13,14-dihidro-17- (3-metil-fenil) -17-  
-trinor-PGD<sub>1</sub>

15. példa

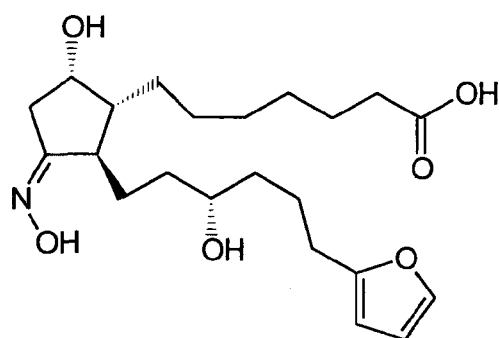
11- (Hidroxi-imino)-13,14-dihidro-17-fenil-17-trinor-PGD<sub>1</sub>

16. példa

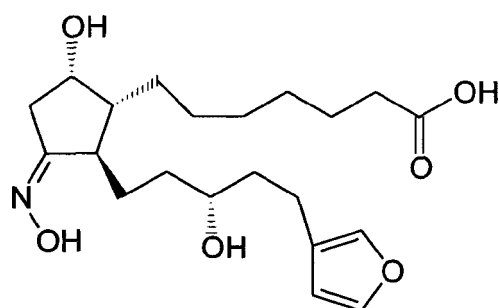
11- (Hidroxi-imino)-13,14-dihidro-18- (2-fluor-fenil) -18-  
-dinor-PGD<sub>1</sub>

17. példa

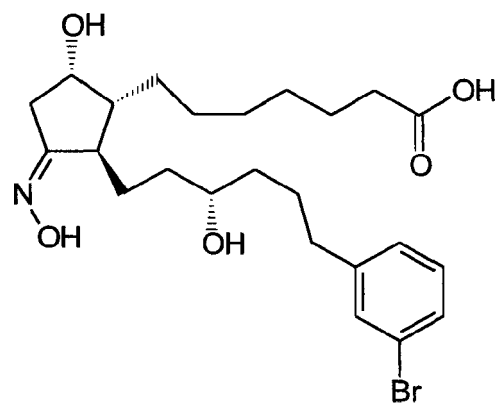
11- (Hidroxi-imino)-13,14-dihidro-18- (2-furil) -18-dinor-PGD<sub>1</sub>

18. példa

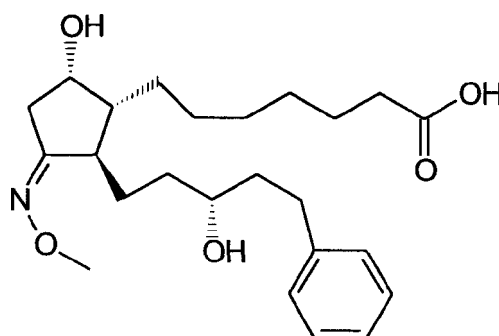
11-(Hidroxi-imino)-13,14-dihidro-17-(3-furanil)-17-trinor-PGD<sub>1</sub>

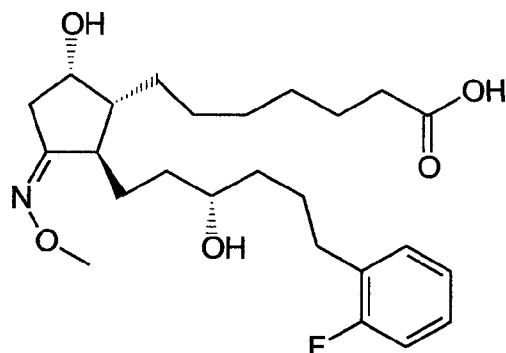
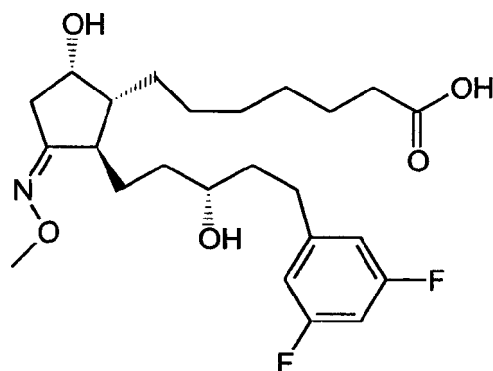
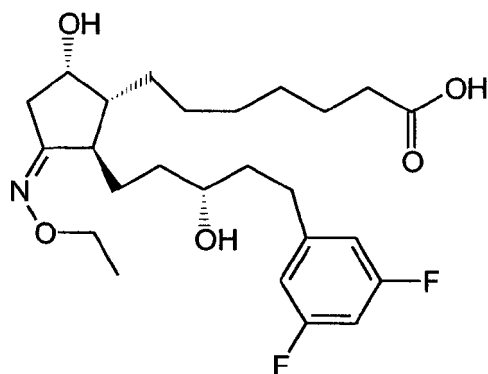
19. példa

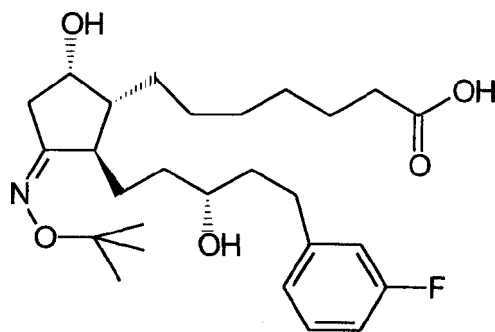
11-(Hidroxi-imino)-13,14-dihidro-17-(3-bróm-fenil)-17-trinor-PGD<sub>1</sub>

20. példa

11-(Metoxi-imino)-13,14-dihidro-17-fenil-17-trinor-PGD<sub>1</sub>

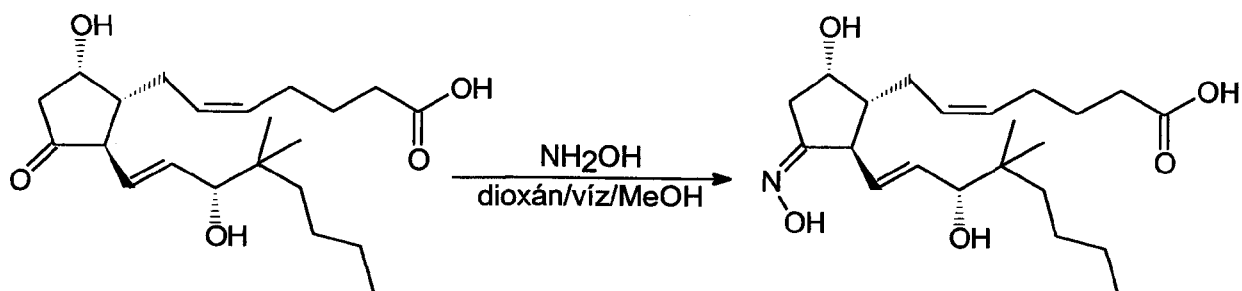


21. példa11-(Metoxi-imino)-13,14-dihidro-18-(2-fluor-fenil)-18-dinor-PGD<sub>1</sub>22. példa11-(Metoxi-imino)-13,14-dihidro-17-(3,5-difluor-fenil)-17-trinor-PGD<sub>1</sub>23. példa11-(Etoxi-imino)-13,14-dihidro-17-(3,5-difluor-fenil)-17-trinor-PGD<sub>1</sub>24. példa11-(terc-Butoxi-imino)-13,14-dihidro-17-(3-fluor-fenil)-17-trinor-PGD<sub>1</sub>



### 25. példa

#### **11-(Hidroxi-imino)-16,16-dimetil-PGD<sub>2</sub>**



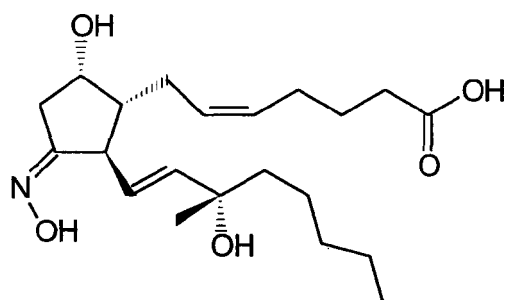
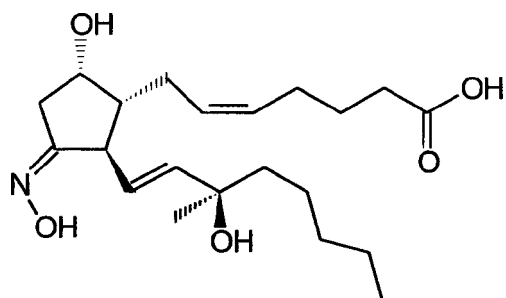
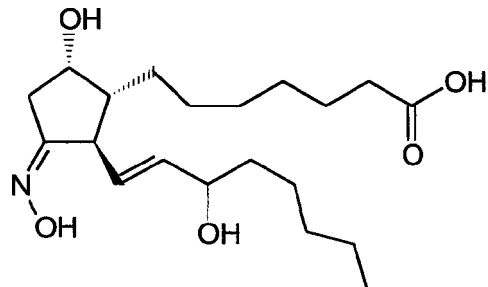
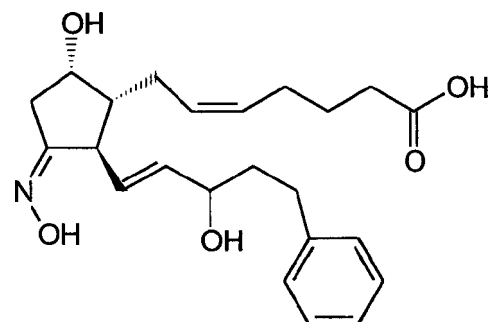
A 16,16-dimetil-PGD<sub>2</sub>-t (beszerezhető a Cayman Chemical Co. cégtől) hidroxil-amin és nátrium-acetát (1:9) dioxán:víz:metanol (1:1:3) elegyével készült oldatával reagáltatjuk éjszakán át, majd HPLC-vel izoláljuk, így 11-(hidroxi-imino)-16,16-dimetil-PGD<sub>2</sub>-t kapunk.

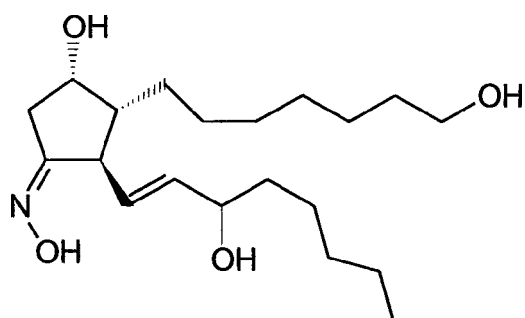
### 26-31. példák

Lényegében a 25. példában leírt eljárást alkalmazva hajtjuk végre a 26-31. példákat, behelyettesítve a megfelelő kiindulási anyagokat. A gyakorlott szakember alkalmas módon változtathatja a hőmérsékletet, nyomást, atmoszférát, oldószereket vagy a reakciók sorrendjét. Ezen túlmenően, a gyakorlott szakember alkalmas védőcsoportokat alkalmazhat a mellékreakciók blokkolására vagy a kitermelések növelésére. A szerves kémiában gyakorlott szakember az összes ilyen módosítást könnyen végre tudja hajtani a találmány oltalmi körén belül maradva.

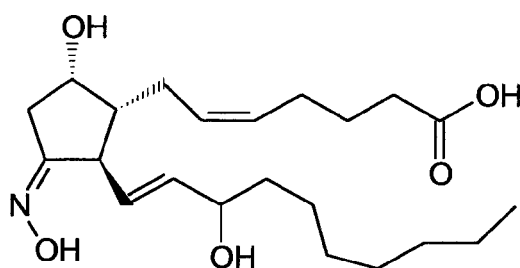
### 26. példa

#### **11-(Hidroxi-imino)-15-R-metil-PGD<sub>2</sub>**

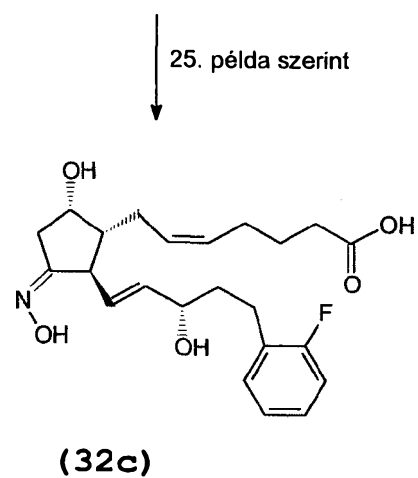
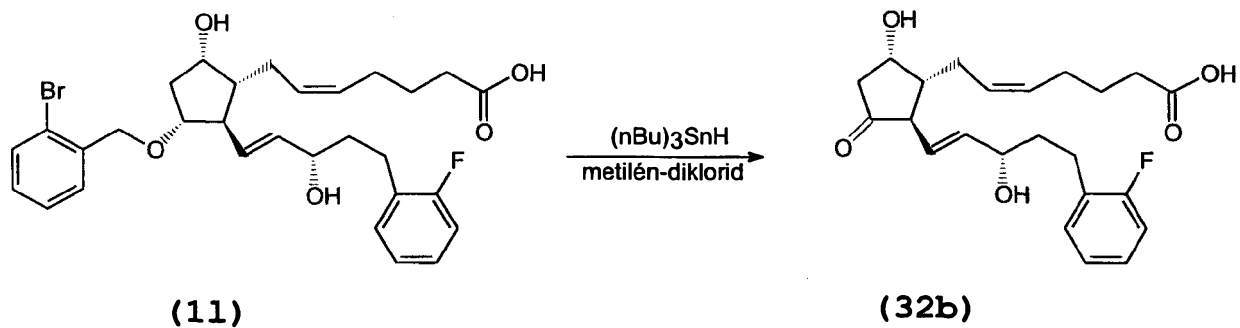
27. példa11-(Hidroxi-imino)-15-S-metil-PGD<sub>2</sub>28. példa11-(Hidroxi-imino)-PGD<sub>1</sub>29. példa11-(Hidroxi-imino)-17-fenil-17-trinor-PGD<sub>2</sub>30. példa11-(Hidroxi-imino)-PGD<sub>1</sub>-alkohol

**31. példa**

**11-(Hidroxi-imino)-20-dihomo-PGD<sub>2</sub>**

**32. példa**

**11-(Hidroxi-imino)-17-(o-fluor-phenil)-17-trinor-PGD<sub>2</sub>**



Az 1. példából származó (11) képletű 11-(o-bróm-benziloxi)-

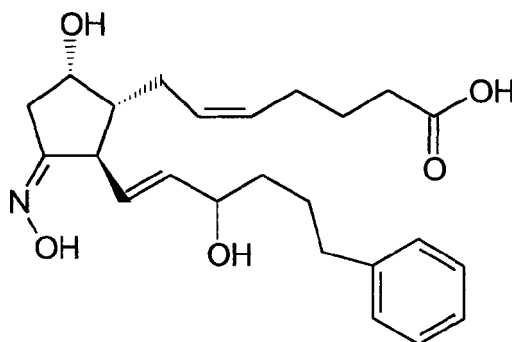
-17-(o-fluor-fenil)-17-trinor-PGF<sub>2a</sub>-t benzolban feloldjuk és 2,0 ekvivalens tributil-ón-hidridet, majd 0,1 ekvivalens azo-bisz-izobutironitrilt (AIBN) adunk hozzá. Az oldatot visszafolyató hűtő alatt éjszakán át forraljuk, azután betöményítjük, és kromatografálva az (**S32b**) képletű vegyületet kapjuk. Ezt a ketont azután a 25. példa szerinti standard hidroxilezésnek vetjük alá, így az (**S32c**) képletű 11-(hidroxi-imino)-17-(o-fluor-fenil)-17-trinor-PGD<sub>2</sub>-t kapjuk.

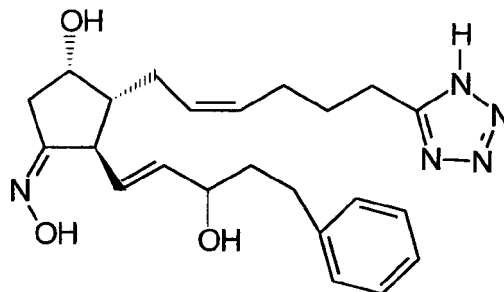
### 33-34. példák

Lényegében a 32. példában leírt eljárást alkalmazva hajtjuk végre a 33-34. példákat, behelyettesítve a megfelelő kiindulási anyagokat. A gyakorlott szakember alkalmas módon változtathatja a hőmérsékletet, nyomást, atmoszférát, oldószereket vagy a reakciók sorrendjét. Ezen túlmenően, a gyakorlott szakember alkalmas védőcsoportokat alkalmazhat a mellékreakciók blokkolására vagy a kitermelések növelésére. A szerves kémiában gyakorlott szakember az összes ilyen módosítást könnyen végre tudja hajtani a találmány oltalmi körén belül maradva.

### 33. példa

#### **11-(Hidroxi-imino)-18-fenil-18-dinor-PGD<sub>2</sub>**



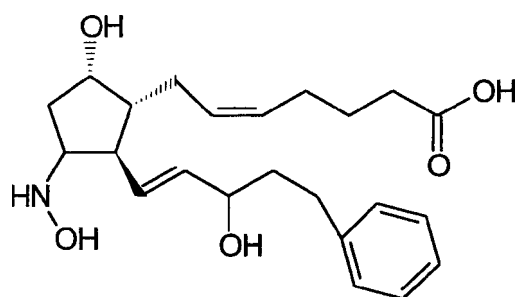
**34. példa****11-(Hidroxi-imino)-17-fenil-17-trinor-1-tetrazolil-PGD<sub>2</sub>****35. példa****11-(Hidroxil-amino)-17-fenil-17-trinor-1-tetrazolil-PGF<sub>2a</sub>**

Egy 500 ml-es gömblombikba beadagoljuk a 34. példa szerinti 11-(hidroxi-imino)-17-fenil-17-trinor-1-tetrazolil-PGD<sub>2</sub> és 1,5 ekvivalens nátrium-[ciano-trihidrido-borát](1-) ecetsav és tetrahidrofuran 1:1 elegyével készült oldatát. A reakciót vékonyréteg-kromatográfiával követjük nyomon. Miután a kiindulási anyag teljesen elfogyott, a reakcióelegyet vízzel hígítjuk, és kimerítően extraháljuk etil-acetáttal, így kapjuk a hidroxil-amint.

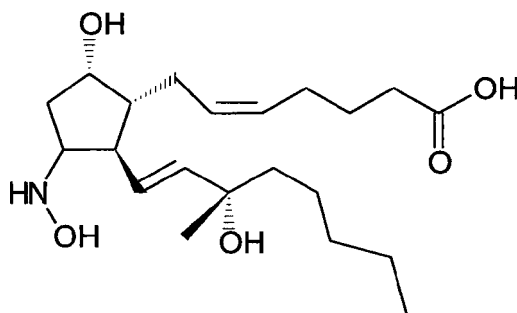
**36-40. példák**

Lényegében a 35. példában leírt eljárást alkalmazva hajtjuk végre a 36-40. példákat, behelyettesítve a megfelelő kiindulási anyagokat. A gyakorlott szakember alkalmas módon változtathatja a hőmérsékletet, nyomást, atmoszférát, oldószereket vagy a reakciók sorrendjét. Ezen túlmenően, a gyakorlott szakember alkalmas védőcsoportokat alkalmazhat a mellékreakciók blokkolására vagy a kitermelések növelésére. A szerves kémiában gyakorlott szakember az összes ilyen módosítást könnyen végre tudja hajtani a találmány oltalmi körén belül maradva.

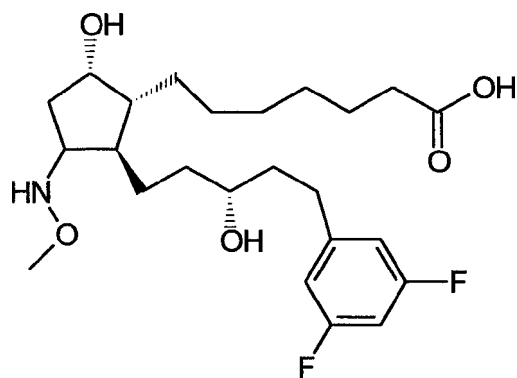
**36. példa****11-(Hidroxil-amino)-17-fenil-17-trinor-PGF<sub>2a</sub>**

**37. példa**

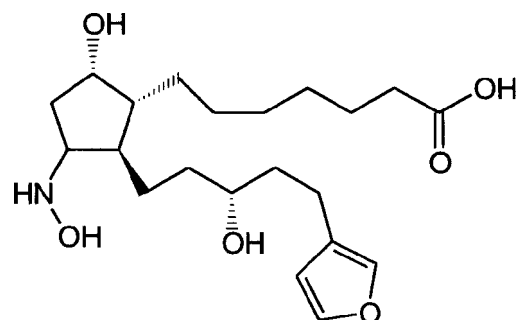
11- (Hidroxiil-amino) -15-R-metil-PGF<sub>2a</sub>

**38. példa**

11- (Metoxi-amino) -13,14-dihidro-17- (3,5-difluor-fenil) -17-  
-trinor-PGF<sub>1a</sub>

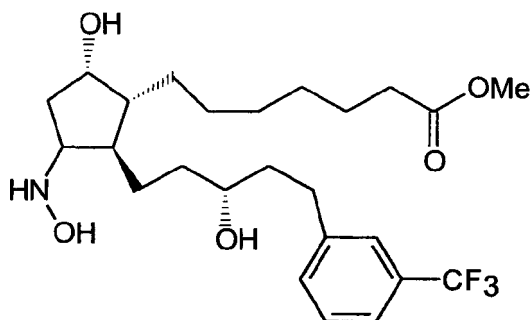
**39. példa**

11- (Hidroxi-amino) -13,14-dihidro-17- (3-furil) -17-trinor-PGF<sub>1a</sub>

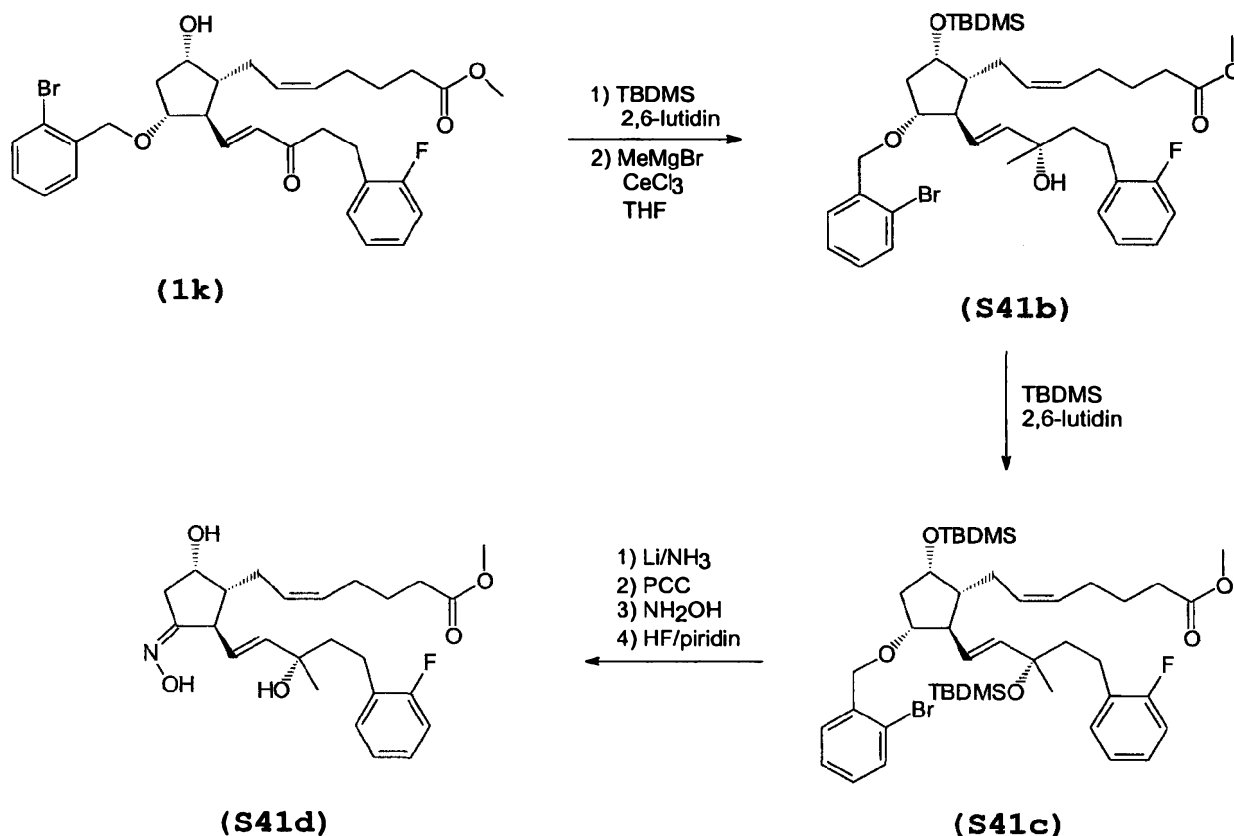


40. példa

11-(Hidroxil-amino)-13,14-dihidro-17- 3-(trifluor-metil)-fenil -  
-17-trinor-PGF<sub>1 $\alpha$</sub> -metil-észter

41. példa

11-(Hidroxi-imino)-15-metil-17- (o-fluor-fenil)-17-trinor-PGD<sub>2</sub>-  
-metil-észter

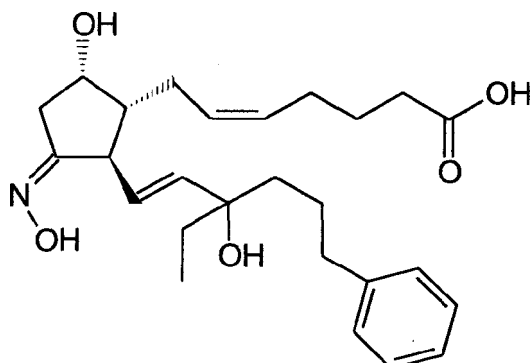
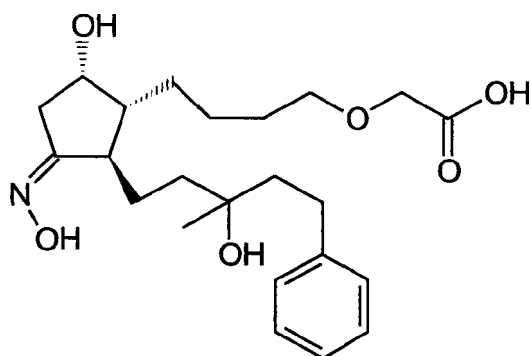
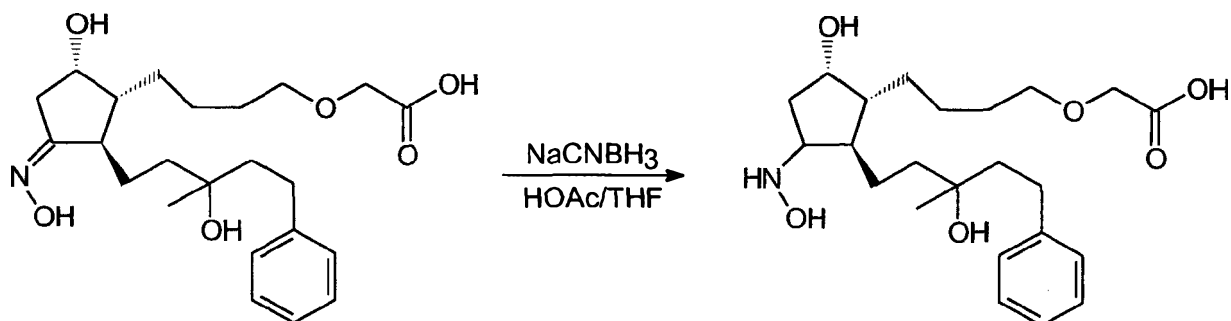


Az 1. példából származó (1k) képletű vegyületet feloldjuk vízmentes tetrahidrofuránban és 1,2 ekvivalens TBDMSOTf-et és 1,5 ekvivalens 2,6 lutidint adunk hozzá. A szokásos feldolgozással az (1k) képletű vegyület TBDMS-védett változatát kapjuk,

amelyet tetrahidrofuranban feloldunk, és metil-aminnal az intermedier iminné kondenzálunk. A metil-cérium nukleofil (~1,5 ekvivalens) addíciója [a cérium-klorid által közvetített nukleofil addícióra vonatkozó példákat lásd az alábbi közleményekben: T. Imamoto és munkatársai: „Szén-szén kötéseket létrehozó reakciók, fém cérium vagy szerves cérium(III) reagensek alkalmazásával”, J. Org. Chem. 49, 3904-12 (1984); T. Imamoto és munkatársai: „Karbonil vegyületek reakciói Grignard-reagensekkel cérium-klorid jelenlétében”, J. Am. Chem. Soc. 111, 4392-98 (1989); és az ebben közölt hivatkozások] az (**S41c**) képletű vegyületet eredményezi, amelyet tisztítás után feloldunk folyékony ammóniában, és a benzil-éter védőcsoport eltávolításához elegendő mennyiségű lítium fémet adunk hozzá. Tisztítás után a védőcsoportoktól mentes (**S41c**) képletű vegyületet az 1. példában leírt módon hidroxil-aminnal kondenzáljuk, és a védőcsoport eltávolítása után az (**S41d**) képletű, cím szerinti vegyületet kapjuk.

#### 42-43. példák

Lényegében a 41. példában leírt eljárást alkalmazva hajtjuk végre a 42-43. példákat, behelyettesítve a megfelelő kiindulási anyagokat. A gyakorlott szakember alkalmas módon változtathatja a hőmérsékletet, nyomást, atmoszférát, oldószereket vagy a reakciók sorrendjét. Ezen túlmenően, a gyakorlott szakember alkalmas védőcsoportokat alkalmazhat a mellékreakciók blokkolására vagy a kitermelések növelésére. A szerves kémiában gyakorlott szakember az összes ilyen módosítást könnyen végre tudja hajtani a találmány oltalmi körén belül maradva.

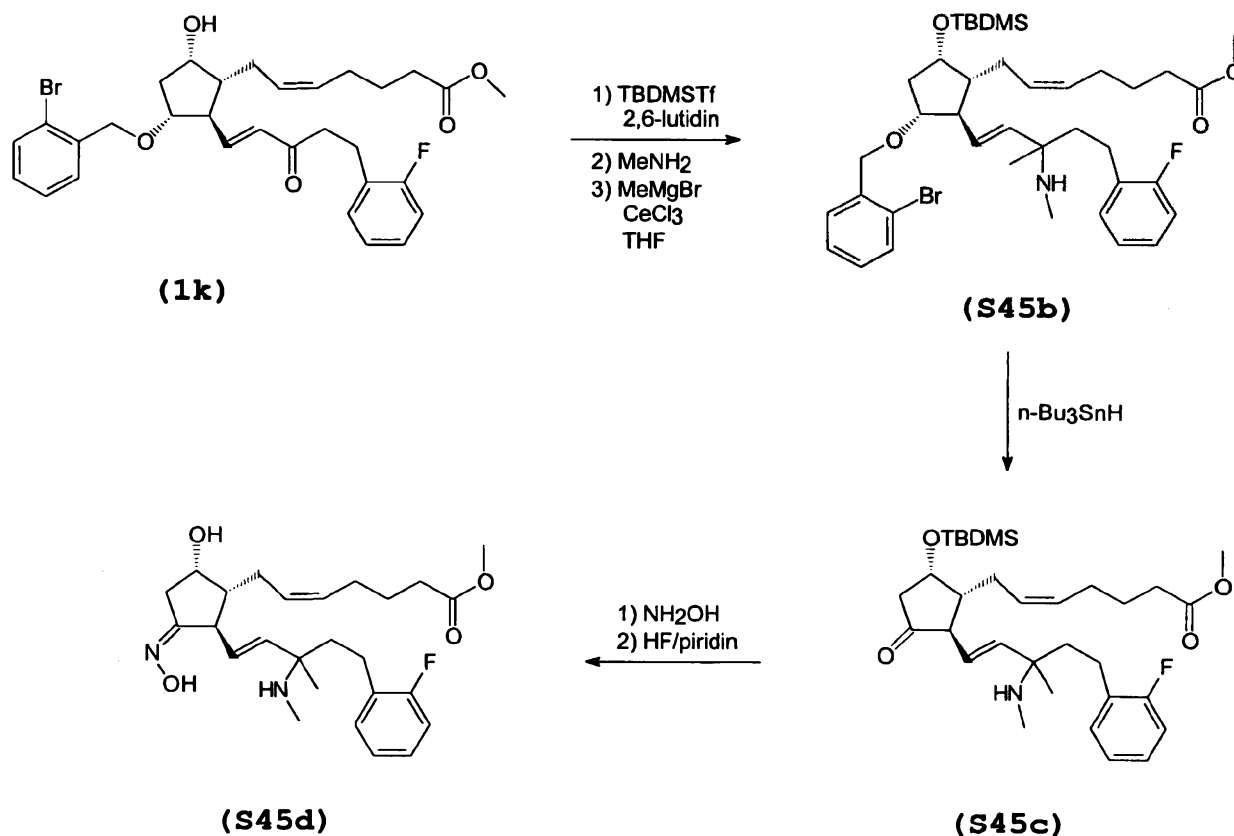
42. példa11-(Hidroxi-imino)-15-etil-18-fenil-18-dinor-PGD<sub>2</sub>43. példa3-Oxo-11-(hidroxi-imino)-13,14-dihidro-15-metil-17-fenil-17-trinor-PGD<sub>2</sub>44. példa3-Oxo-11-(hidroxi-amino)-13,14-dihidro-15-metil-17-fenil-17-trinor-PGF<sub>2a</sub>

Egy 50 ml-es gömblombikba adagoljuk a 43. példa szerinti 3-oxo-11-(hidroxi-imino)-13,14-dihidro-15-metil-17-fenil-17-trinor-PGD<sub>2</sub>

és 1,5 ekvivalens nátrium-[ciano-trihidrido-borát](1-) 1:1 arányú ecetsav:tetrahidrofurán eleggyel készült oldatát. A reakciót vékonyréteg-kromatográfiával követjük nyomon. Miután a kiindulási anyag teljesen elfogyott, a reakcióelegyet vízzel hígítjuk, a pH-t 3,0-ra állítjuk, és etil-acetáttal kimerítően extraháljuk, így a PGF analógot tartalmazó cím szerinti hidroxi-amino-származékot kapjuk.

#### 45. példa

**11-(Hidroxi-imino)-15-metil-15-dezoxi-15-metil-amino-17(2-fluor-fenil)-17-trinor-PGD<sub>2</sub>-metil-észter**

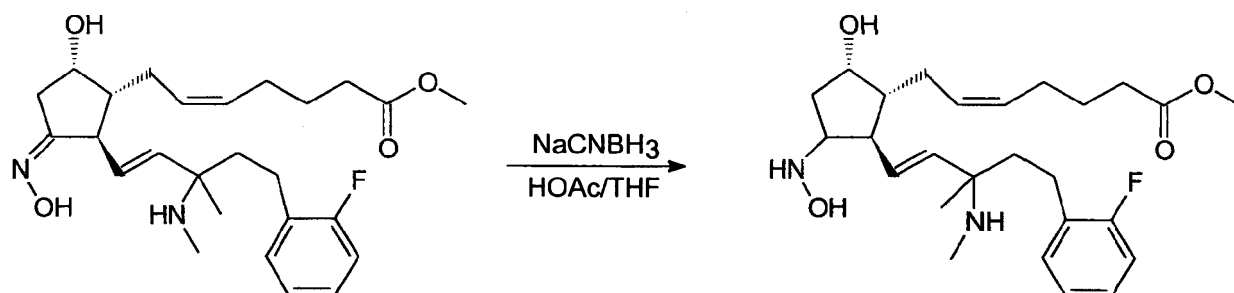


Az 1. példából származó (1k) képletű vegyületet feloldjuk vízmentes tetrahidrofuránban, és 1,2 ekvivalens TBDMSOTf-et és 1,5 ekvivalens 2,3-lutidint adunk hozzá. A szokásos feldolgozással az (1k) képletű vegyület TBDMS-védett változatát kapjuk, amelyet tetrahidrofuránban feloldunk, és metil-aminnal konden-

záljuk az intermedier iminné. A metil-cérium nukleofil (~1,5 ekvivalens) addíciója [a cérium-klorid által közvetített nukleofil addícióra vonatkozó példákat lásd az alábbi közleményekben: T. Imamoto és munkatársai: „Szén-szén kötések létrehozó reakciók, fém cérium vagy szerves cérium(III) reagensek alkalmazásával”, J. Org. Chem. 49, 3904-12 (1984); T. Imamoto és munkatársai: „Karbonil vegyületek reakciói Grignard-reagensekkel cérium-klorid jelenlétében”, J. Am. Chem. Soc. 111, 4392-98 (1989); és az ezekben idézett hivatkozások] az **(S45b)** képletű vegyületet eredményezi, amelyet tisztítás után tetrahidrofuránban feloldunk, és a benzil-éter oxidatív eltávolításához elegendő mennyiségű tributil-ón-hidridet adunk hozzá. Tisztítás után az **(S45c)** képletű vegyületet az 1. példában leírtak szerint hidroxil-amminal kondenzáljuk, és a védőcsoportot eltávolítva az **(S45d)** képletű cím szerinti vegyületet kapjuk.

#### 46. példa

**11-(Hidroxi-amino)-15-metil-15-dezoxi-15-(metil-amino)-17-(2-fluor-fenil)-17-trinor-PGF<sub>2α</sub>-metil-észter**



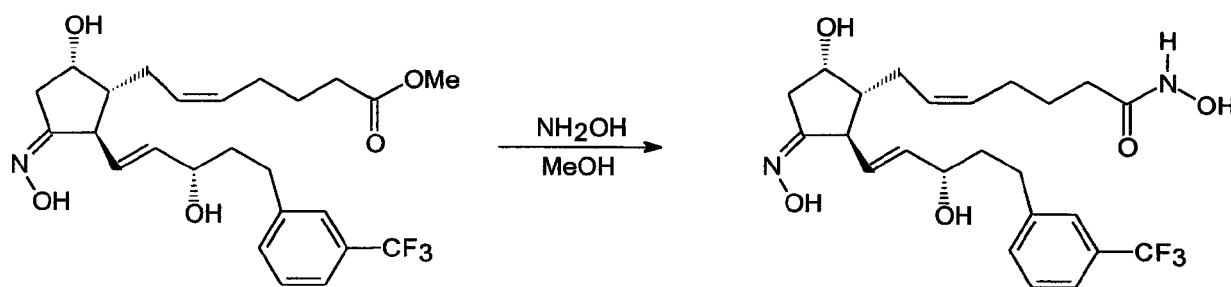
**(S45d)**

Egy 50 ml-es gömblombikba beadagoljuk a 45. példa szerinti 11-(hidroxil-imino)-15-metil-15-dezoxi-15-(metil-amino)-17-(o-fluor-fenil)-17-trinor-PGD<sub>2</sub>-metil-észter és 1,5 ekvivalens nátrium-

-[ciano-trihidrido-borát](1-) 1:1 arányú ecetsav:tetrahidrofurán eleggyel készült oldatát. A reakciót vékonyréteg-kromatográfiával követjük nyomon. Miután a kiindulási anyag teljesen elfogyott, a reakcióelegyet vízzel hígítjuk, és kimerítően extraháljuk etil-acetáttal, így a PGF analógot tartalmazó cím szerinti hidroxí-amino származékot kapjuk.

#### 47. példa

**11-(Hidroxi-imino)-13,14-dihidro-17-[3-(trifluor-metil)-  
-fenil]-17-trinor-PGD<sub>1</sub>-1-hidroxámsav**

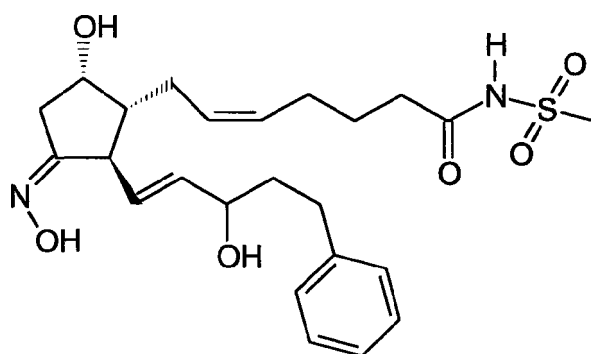


Egy láng felett szárított, mágneses keverőrúddal felszerelt, 25 ml-es gömblombikba beadagoljuk 1,0 ekvivalens 12. példából származó 11-(hidroxí-imino)-13,14-dihidro-17-[3-(trifluor-metil)-  
-fenil]-17-trinor-PGD<sub>1</sub>-metil-észter metanollal készített oldatát. Ehhez az oldathoz hozzáadjuk 1,25 ekvivalens hidroxil-amin metanollal készült oldatát. Ezt az oldatot 18 óra hosszat keverjük. Az oldatot utána 1 M sósavoldattal reagáltatjuk, és etil-acetáttal háromszor extraháljuk. A szerves fázist telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és csökkentett nyomáson betöményítjük. A maradékot kromatográfiával tisztítva a 11-(hidroxí-imino)-13,14-dihidro-  
-17-[3-(trifluor-metil)-fenil]-17-trinor-PGD<sub>1</sub>-1-hidroxámsavat kapjuk.

Lényegében a 47. példában leírt eljárást alkalmazva hajtjuk végre a 48. példát, behelyettesítve a megfelelő kiindulási anyagokat. A gyakorlott szakember alkalmas módon változtathatja a hőmérsékletet, nyomást, atmoszférát, oldószereket vagy a reakciók sorrendjét. Ezen túlmenően, a gyakorlott szakember alkalmas védőcsoportokat alkalmazhat a mellékreakciók blokkolására vagy a kitermelések növelésére. A szerves kémiában gyakorlott szakember az összes ilyen módosítást könnyen végre tudja hajtani a találmány oltalmi körén belül maradva.

#### 48. példa

##### **11-(Hidroxi-imino)-17-fenil-17-trinor-PGD<sub>2</sub>-1-N-metánszulfonamid**



#### **Készítmények**

A találmány szerinti készítmények a találmány szerinti vegyületek biztonságos és hatásos mennyiségét és egy gyógyszerészetiileg elfogadható hordozót tartalmaznak. Az itt használt értelemben a „biztonságos és hatásos mennyiség” a vegyület olyan mennyiségét jelenti, amely elegendő ahhoz, hogy jelentős mértékben pozitív változást idézzon elő a kezelendő állapotban, de elég kicsi ahhoz, hogy elkerüljük a súlyos mellékhatásokat (ésszerű előny/kockázat arány mellett) a biztonságos orvosi megítélés ha-

táskörén belül. Egy vegyület biztonságos és hatásos mennyisége az illető kezelendő állapottól, a kezelendő beteg korától és fizikai állapotától, az állapot súlyosságától, a kezelés időtartamától, az egyidejűleg alkalmazott egyéb terápia természetétől, az alkalmazott speciális, gyógyszerészetileg elfogadható hordozótól és hasonló tényezőktől függően, a kezelést végző orvos tudásának és gyakorlatának határain belül változhat.

A vegyületen kívül a találmány szerinti készítmények tartalmaznak egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozót. A „gyógyszerészetileg elfogadható hordozó” kifejezés az itt használt értelemben egy vagy több kompatibilis, szilárd vagy folyékony, töltő anyagot, hígítószer vagy bevonó anyagokat jelent, amelyek alkalmasak a betegnek történő beadásra. A „kompatibilis” kifejezés az itt használt értelemben azt jelenti, hogy a készítmény alkotórészei képesek elegyedni a vegyülettel és egymással olyan módon, hogy nem lép fel olyan kölcsönhatás, ami mindennapos alkalmazási körülmények között lényegesen csökkentené a készítmény farmakológiai hatásosságát. A gyógyszerészetileg elfogadható hordozóknak természetesen kellően nagy tisztaságúnak és alacsony toxicitásúnak kell lenniük, ami alkalmassá teszi azokat a kezelendő betegnek történő beadásra.

Néhány példa azokra az anyagokra, amelyek gyógyszerészetileg elfogadható hordozókként vagy alkotórészekként szolgálhatnak: cukrok, például laktóz, glükóz és szacharóz; keményítők, például kukori- cakeményítő és burgonyakeményítő; cellulóz és származékai, például nátrium-(karboxi-metil)-cellulóz, etil-cellulóz, cellulóz-acetát; porított tragantmézga; maláta; zselatin; talkum;

szilárd síkosítók, például sztearinsav, magnézium-sztearát; kalcium-szulfát; növényi olajok, például földimogyoróolaj, gyapotmagolaj, szezámolaj, olívaolaj, kukoricaolaj és kakaóolaj; poliolok, például propilén-glikol, glicerin, szorbit, mannit és poli(etilén-glikol); alginsav; emulgeátorok, például Tween-ek; nedvesítőszeresek, például nátrium-lauril-szulfát; színezőanyagok; ízesítőszeresek, segédanyagok; tablettázó anyagok; stabilizátorok; antioxidánsok; tartósítószeresek; pirogénmentes víz; izotóniás sóoldat; és foszfátpuffer oldatok.

Egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozónak egy vegyülettel együtt történő alkalmazására való kiválasztását alapvetően határozza meg az a módszer, hogy hogyan akarjuk a vegyületet beadni. A találmány szerinti vegyületek beadhatók szisztémásan. A beadás módjai a következők: transzdermális, orális, parenterális (beleértve a szubkután vagy intravénás injekciót), helyi és/vagy intranazális.

Az alkalmazásra kerülő vegyület közelítő mennyiségét állatmodelleken végzett rutinszerű kísérletekkel lehet meghatározni. Ilyen modellek, de nem kizárólag ezekre korlátozódva, az ép és eltávolított petefészkű patkány-modellek, a vadászmenyét, kutya és nem-humán emlős modellek, valamint egyéb, régen használt modellek.

Az injekcióhoz szolgáló előnyös egységdózisú formák a vízzel, fiziológiás nátrium-klorid-oldattal vagy ezek elegyével készült steril oldatok. A fent nevezett oldatok pH-ját körülbelül 7,4-re kell beállítani. Az injekcióhoz vagy sebészeti implantátumokhoz szolgáló alkalmas vivőanyagok a hidrogélek, szabályozott vagy

elnyújtott felszabadulást biztosító eszközök, politejsav és kollagén mátrixok.

A helyi alkalmazáshoz azok az alkalmas, gyógyszerészetileg elfogadható vivőanyagok, amelyek alkalmasnak bizonyultak a lemosókban, krémekben, gélekben és hasonlóknak történő felhasználásra. Amennyiben a vegyületet orálisan kell beadni, az előnyös egységdózis formája a tabletták, kapszula és hasonlóak. Az orális beadásra szolgáló egységdózisú formák elkészítéséhez alkalmas, gyógyszerészetileg elfogadható vivőanyagok ismertek a szakterületen járatosak előtt. Ezek kiválasztása másodlagos szempontoktól függ, mint amilyen az íz, költség és tárolási stabilitás, amelyek nem kritikusak a találmány rendeltetése szempontjából, és nehézség nélkül elvégezhetők a szakterületen járatosak által.

### **Alkalmazási eljárások**

A találmány szerinti vegyületek hasznosak sokféle egészségügyi rendellenesség kezelésére, ilyenek a szemmel kapcsolatos rendellenességek, magas vérnyomás, termékenység szabályozása, az orr vérbőrsége, idegi eredetű hólyag-rendellenesség, gyomor-bélrendszeri rendellenességek, bőrgyógyászati rendellenességek és osteoporózis.

A találmány szerinti vegyületek hasznosak (1) a csonttérfogatok és a gerendázat számának új gerendák képződése révén történő növelésére, (2) a csonttömeg növelésére a normalizált csontátalakulási sebesség fennmaradásával egyidejűleg és/vagy (3) a csontképződés növelésére a csontvelőüregi (endostealis) felületnél anélkül, hogy csont távozna el a meglévő kéregből. Így ezek a vegyületek hasznosak a csontrendellenességek kezelésére és

megelőzésére.

A csontrendellenességek kezelésénél a beadás előnyös útjai a transzdermális és az intranazális. Más előnyös beadási módok a rektális, szublingvális és orális.

A szisztémás beadásra szolgáló vegyületek adagolási tartománya körülbelül 0,01-től körülbelül 1000  $\mu\text{g}$ /testtömeg kg-ig, előnyösen körülbelül 0,1-től körülbelül 100  $\mu\text{g}$ /testtömeg kg-ig, még előnyösebben körülbelül 1-től körülbelül 50  $\mu\text{g}$ /testtömeg kg-ig terjed. A transzdermális adagok úgy tervezendők, hogy hasonló szérum vagy plazma szinteket tartsanak fenn olyan eljárásokon alapulva, amelyek ismeretesek a farmakokinetikában és a transzdermális formulák szakterületén járatosak előtt. A plazma szintek a szisztémás beadás esetén várhatóan a 0,01-100 nanogramm/ml-es, még előnyösebben a 0,05-50 ng/ml-es, és a legelőnyösebben a 0,1-10 ng/ml-es tartományba esnek. Bár ezek az adagok napi beadási mértéken alapulnak, heti vagy havi halmozott dózisokat is lehet alkalmazni a klinikai követelmények kiszámítására.

Az adagolás változhat a kezelendő betegtől, a kezelendő állapottól, a kezelendő állapot súlyosságától, a beadási módtól, stb. függően, hogy elérjük a kívánt hatást.

A találmány szerinti vegyületek hasznosak a szem belnyomásának csökkentésére is. Így ezek a vegyületek használhatók a glaukóma kezelésére. A glaukóma kezelésére szolgáló beadás előnyös módja a helyi alkalmazás.

#### **Példák az összetételre és az eljárásra**

Az alábbi, nem korlátozó jellegű példák szemléltetik a talál-

mányt. Az összetételre és az eljárásra vonatkozó alábbi példák nem korlátozzák a találmányt, hanem útmutatót nyújtanak a gyakorlott szakértőnek arra, hogy hogyan készítse el és alkalmazza a találmány szerinti vegyületeket, készítményeket és eljárásokat. Egy találmány szerinti másik vegyülettel mindegyik esetben hasonló eredménnyel lehet helyettesíteni az alább bemutatott példában szereplő vegyületet. A gyakorlott alkalmazó méltányolni fogja, hogy a példák útmutatót nyújtanak, és azokat variálni lehet a kezelendő állapottól és a betegről függően.

### „A” példa

A tablettá formájú gyógyszerkészítményeket hagyományos eljárással készítjük — ilyen a keverés és a tömörítés — és az alábbiak szerint formulázzuk:

| <u>Alkotórész</u>          | <u>Mennyiség (mg/tabletta)</u> |
|----------------------------|--------------------------------|
| 1. példa szerinti vegyület | 5                              |
| mikrokristályos cellulóz   | 100                            |
| nátrium-keményítő-glikolát | 30                             |
| magnézium-sztearát         | 3                              |

Napi egyszeri orális beadásnál a fenti készítmény jelentősen növeli a csonttérfogatot az osteoporózisban szenvedő betegnél.

### „B” példa

A folyékony gyógyszerkészítményeket hagyományos eljárásokkal készítjük el, és az alábbiak szerint formulázzuk:

| <u>Alkotórész</u>                         | <u>Mennyiség</u> |
|-------------------------------------------|------------------|
| 32. példa szerinti vegyület               | 5 g              |
| foszfáttal puffertolt fiziológias sóoldat | 10 ml            |
| metil-paraben                             | 0,05 ml          |

Amikor szubkután adunk be a fenti készítményből 1,0 ml-t naponta egyszer, a fenti készítmény jelentősen növeli a csonttér-fogatot az oszteoporózisban szenvedő betegnél.

### „C” példa

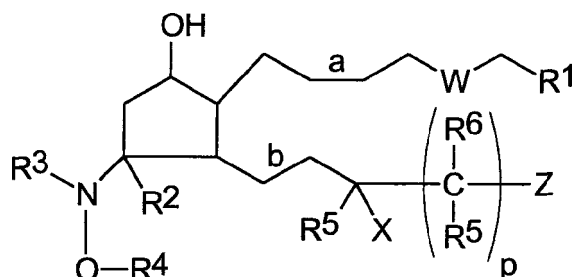
A szem belnyomásának csökkentésére szolgáló helyi alkalmazású gyógyszerkészítményeket hagyományos eljárásokkal készítjük el, és az alábbiak szerint formulázzuk:

| <u>Alkotórész</u>                 | <u>Mennyiség (tömeg %)</u> |
|-----------------------------------|----------------------------|
| 1. példa szerinti vegyület        | 0,004                      |
| Dextran 70                        | 0,1                        |
| (hidroxi-propil)-metil-cellulóz   | 0,3                        |
| nátrium-klorid                    | 0,77                       |
| kálium-klorid                     | 0,12                       |
| dinátrium-EDTA (dinátrium-edetát) | 0,05                       |
| benzalkónium-klorid               | 0,01                       |
| HCl és/vagy NaOH                  | pH 7,2-7,5                 |
| tisztított víz                    | ad 100%                    |

Bár leírtuk a találmány speciális megvalósításait, a szakterületen járatosak számára nyilvánvaló, hogy különböző változtatásokat és módosításokat lehet végrehajtani az itt ismertetett készítményekben anélkül, hogy eltérnénk a találmány szellemétől és oltalmi körétől. Szándékunk, hogy a mellékelt szabadalmi igénypontokban védjük az összes olyan módosítást, amely belül esik a találmány oltalmi körén.

## Szabadalmi igénypontok

1. Az



általános képletű vegyületek — amely képletben

- (a)  $R^1$  jelentése karboxi-, N-hidroxi-karbamoil-csoport,  $-\text{CO}_2R^7$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2R^7$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^7$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2R^7$  általános képletű csoport vagy tetrazolil-csoport, amelyekben  $R^7$  jelentése alkil-, heteroalkil-csoport, monociklikus karbociklikus alifás gyűrű, monociklikus heterociklikus alifás gyűrű, monociklikus aromás gyűrű vagy monociklikus heteroaromás gyűrű
- (b) W jelentése oxigénatom,  $-\text{NH}-$ csoport, kénatom,  $-\text{S}(\text{O})-$ ,  $\text{S}(\text{O})_2-$  csoport vagy  $-(\text{CH}_2)_m-$  általános képletű csoport; amelyben m értéke 0 és 3 közötti egész szám;
- (c)  $R^2$  jelentése hidrogénatom, és  $R^3$  hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkil-csoport, vagy  $R^2$  és  $R^3$  együtt egy kovalens kötést képeznek ;
- (d)  $R^4$  jelentése hidrogénatom, alkil-, heteroalkil-csoport, monociklikus karbociklikus alifás gyűrű, monociklikus heterociklikus alifás gyűrű, monociklikus aromás gyűrű vagy monociklikus heteroaromás gyűrű, azzal a fenntartással, hogy amikor mindegyik  $R^5$  és  $R^6$  jelentése hidrogénatom, akkor  $R^4$  jelentése metil-csoporttól eltérő;

- (e) mindegyik  $R^5$  jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, metil- vagy etil-csoport;
- (f) X jelentése  $-NHR^8$  vagy  $-OR^8$  általános képletű csoport, amelyben  $R^8$  jelentése függetlenül választható hidrogénatom, acil-, alkil-, heteroalkil-csoport, monociklikus karbociklikus alifás gyűrű, monociklikus heterociklikus alifás gyűrű, monociklikus aromás gyűrű és monociklikus heteroaromás gyűrű által alkotott csoportból;
- (g) mindegyik  $R^6$  jelentése egymástól függetlenül választható a hidrogénatom, metil-, etil-csoport,  $-OR^8$  és  $-NHR^8$  általános képletű csoportok által alkotott csoportból;
- (h) Z jelentése hidrogénatom, metilcsoport, monociklikus karbociklikus alifás gyűrű, monociklikus heterociklikus alifás gyűrű, monociklikus aromás gyűrű vagy monociklikus heteroaromás gyűrű, biciklikus karbociklikus alifás gyűrű, biciklikus heterociklikus alifás gyűrű, biciklikus aromás gyűrű vagy biciklikus heteroaromás gyűrű;
- (i) a és b jelentése egymástól függetlenül egyes kötés, cisz-kettős kötés vagy transz-kettős kötés;
- (j) p értéke 0 és 6 közötti egész szám — és izomereik, diasztereomereik, enantiomereik vagy gyógyszerészetiileg elfogadható sóik vagy biológiailag hidrolizálható amidjaik, észtereik vagy imidjeik.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben  $R^1$  jelentése karboxi-, N-hidroxikarbamoil-csoport,  $-CO_2R^7$ ,  $-CH_2OH$ ,  $S(O)_2R^7$ ,  $-C(O)NHR^7$ ,  $-C(O)NHS(O)_2R^7$  általános képletű csoport vagy tetrazolil-csoport.

3. Az 1. vagy 2. igénypontok szerinti vegyületek, amelyekben  $R^4$  és  $R^5$  jelentése hidrogénatom, és X jelentése hidroxici-csoport.

4. Az előző igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben p értéke 2, és Z jelentése monociklikus aromás gyűrű vagy monociklikus heteroaromás gyűrű.

5. Az előző igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben W jelentése metilénecsoport.

6. Az előző igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben a jelentése cisz-kettős kötés és b jelentése transz-kettős kötés.

7. Az előző igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben p értéke 2, és Z jelentése fenil-csoport.

8. Az előző igénypontok bármelyike szerinti vegyületek alkalmazása emberben vagy más emlősben csontrendellenesség kezelésére szolgáló gyógyszer előállítására.

9. A 8. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a csontrendellenesség oszteoporózis.

10. Az előző igénypontok bármelyike szerinti vegyületek alkalmazása emberben vagy más emlősben glaukóma kezelésére szolgáló gyógyszer előállítására.

A meghatalmazott:

Beckmann Bettina  
születési név  
az S.P.O. & Co. Kft. nevében  
Főosztály Igazgatója  
H-1063 Budapest, Mátyásföldi út 113.  
Telefon: 34-24-1111, 34-24-1122

Bettina Beckmann