



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 317 964**

51 Int. Cl.:
C07C 405/00 (2006.01)
A61K 31/557 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02009255 .7**
96 Fecha de presentación : **06.09.1989**
97 Número de publicación de la solicitud: **1225168**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.07.2002**

54 Título: **Derivados de prostaglandina para el tratamiento del glaucoma o hipertensión ocular.**

30 Prioridad: **06.09.1988 SE 8803110**
28.10.1988 SE 8803855

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2009

73 Titular/es: **Pfizer Health AB.**
112 87 Stockholm, SE

72 Inventor/es: **Stjernschantz, Johan W. y**
Resul, Bahram

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 317 964 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de prostaglandina para el tratamiento de glaucoma o hipertensión ocular.

5 La invención está relacionada con el uso de derivados de prostaglandina PGF, en los que la cadena omega ha sido modificada con el rasgo común de contener una estructura anular, para el tratamiento del glaucoma o la hipertensión ocular. La invención también hace referencia a composiciones oftálmicas, que contienen una cantidad activa de estos derivados de prostaglandina, y a la fabricación de tales composiciones.

10 El glaucoma es un trastorno del ojo caracterizado por un incremento de la presión intraocular, una excavación de la cabeza del nervio óptico y una pérdida gradual del campo visual. Es comúnmente sabido que una presión intraocular anormalmente alta es perjudicial para el ojo, y existen indicaciones claras de que, en los pacientes con glaucoma, éste es probablemente el factor más importante que causa cambios degenerativos en la retina. El mecanismo patofisiológico del glaucoma de ángulo abierto, no obstante, todavía es desconocido. A menos que se trate con éxito el glaucoma
15 conducirá a una ceguera antes o después, su transcurso hacia esa fase es típicamente lento con una pérdida progresiva de la visión.

La presión intraocular, PIO (abr. de presión intraocular) puede ser definida de acuerdo con la fórmula:

$$20 \quad \text{PIO} = P_e + F \times R \quad (1)$$

donde P_e es la presión venosa episcleral, considerada generalmente en torno a 9 mm Hg, F el flujo de humor acuoso, y R la resistencia al flujo de salida del humor acuoso a través de la malla trabecular y el tejido adyacente al canal de Schlemm.
25

Además de pasar a través del canal de Schlemm, el humor acuoso también podría pasar a través del músculo ciliar al espacio supracoroidal y finalmente dejar el ojo a través de la esclera. Esta ruta uveoescleral ha sido descrita por ejemplo por Bill (1975). El gradiente de presión en este caso es insignificante en comparación con el gradiente a lo largo de la pared interior del canal de Schlemm y el tejido adyacente en el primer caso. Se supone que la etapa limitante del flujo a lo largo de la ruta uveoescleral es el flujo desde la cámara anterior al espacio supracoroidal.
30

Una fórmula más completa viene dada por:

$$35 \quad \text{PIO} = P_e + (F_t - F_u) \times R \quad (2)$$

donde P_e y R se definen como antes, F_t es el flujo de salida total del humor acuoso y F_u es la fracción que pasa a través de la ruta uveoescleral.
40

La PIO en seres humanos se encuentra normalmente en el intervalo de 12 - 22 mm Hg. A valores más altos, por ejemplo, por encima de 22 mm Hg, existe riesgo de que el ojo pueda resultar afectado. En una forma concreta de glaucoma, el glaucoma de tensión baja, se puede producir una lesión a niveles de presión intraocular distintos de los considerados fisiológicamente normales. La razón de esto podría ser que el ojo en estos individuos es inusualmente sensible a la presión. También se conoce la situación contraria, que ciertos individuos pueden mostrar una presión intraocular anormalmente elevada sin defectos manifiestos en el campo visual o la cabeza del nervio óptico. Tales condiciones son referidas normalmente como hipertensión ocular.
45

Los tratamientos del glaucoma pueden ser administrados por medio de fármacos, láser o cirugía. En el tratamiento con fármacos, el propósito es disminuir el flujo (F) o la resistencia (R) que, de acuerdo con la fórmula (1) anterior, dará como resultado una reducción de la PIO; alternativamente incrementar el flujo por medio de la ruta uveoescleral que de acuerdo con la fórmula (2) también proporciona una reducción de la presión. Los agonistas colinérgicos, por ejemplo la pilocarpina, reducen la presión intraocular principalmente aumentando el flujo de salida a través del canal de Schlemm.
50

Las prostaglandinas, que recientemente han satisfecho un interés creciente como sustancias que disminuyen la PIO pueden ser activas ya que causarán un incremento en el flujo de salida uveoescleral (Crawford *et al*, 1987, y Nilsson *et al*, 1987). Sin embargo no parece que tengan efecto alguno sobre la formación del humor acuoso o sobre el flujo de salida convencional a través del canal de Schlemm (Crawford *et al*, 1987).
55

El uso de prostaglandinas y sus derivados son descritos por ejemplo en los documentos US 4599353 y EP 87103714.9, y por Bito LZ *et al* (1983), Camras CB *et al* (1981, 1987a, 1987b, 1988), Giuffrè G (1985), Kaufman PL (1986), Kersetter JR *et al* (1988), Lee P-Y *et al* (1988) y Villumsen J *et al* (1989).
60

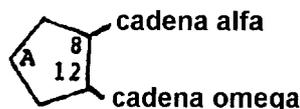
Con respecto a la utilidad práctica de algunas prostaglandinas y derivados descritos previamente, como fármacos adecuados para tratar el glaucoma o la hipertensión ocular, un factor limitante es su propiedad de causar irritación superficial y vasodilatación en la conjuntiva. Por otra parte, es probable que las prostaglandinas tengan un efecto irritante sobre los nervios sensoriales de la córnea. De este modo los efectos secundarios locales surgirán en el ojo
65

ES 2 317 964 T3

ya cuando las cantidades de prostaglandina administradas sean bastante pequeñas - esto es, ya cuando las dosis sean inferiores a las dosis que serían deseables para lograr una reducción de la presión máxima. De este modo se ha encontrado, por ejemplo, que por esta razón es clínicamente imposible utilizar éster 1-isopropílico de $\text{PGF}_{2\alpha}$ en una cantidad que produciría la reducción de la presión máxima. Las prostaglandinas, que son autacoides de origen natural, son muy potentes farmacológicamente y afectan tanto a nervios sensoriales como a la musculatura lisa de los vasos sanguíneos. Puesto que los efectos causados por las administraciones de $\text{PGF}_{2\alpha}$ y sus ésteres al ojo, comprenden además de la reducción de la presión también irritación e hiperemia (aumento del flujo sanguíneo), las dosis utilizables en la práctica en la actualidad en los ensayos clínicos son necesariamente muy bajas. La irritación experimentada cuando se aplican la $\text{PGF}_{2\alpha}$ o sus ésteres, consiste principalmente en una sensación de arenilla o de tener un cuerpo extraño en el ojo, acompañada normalmente de aumento del lagrimeo.

Los autores de la presente invención han descubierto ahora que una disolución a los problemas comentados antes es el uso de ciertos derivados de prostaglandinas F, en los cuales la cadena omega ha sido modificada con el rasgo común de contener una estructura anular, para el tratamiento del glaucoma o la hipertensión ocular.

Los derivados de prostaglandina tienen la estructura general



donde A representa el anillo alicíclico $\text{C}_8\text{-C}_{12}$ y los enlaces entre el anillo y las cadenas laterales representan los diversos isómeros. En la PGF_A tiene la fórmula

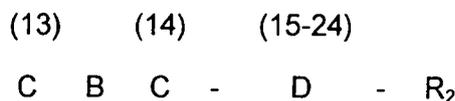


La invención está basada en el uso de derivados caracterizados por su cadena omega y por lo tanto son posibles diversas modificaciones de la cadena alfa utilizando todavía el concepto de la invención. La cadena alfa podría ser típicamente la cadena alfa de origen natural, que es esterificada a la estructura



en la que R_1 es un grupo alquilo, preferiblemente con 1-10 átomos de carbono, especialmente 1-6, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, neopentilo o bencilo o un derivado dando la sustancia final propiedades equivalentes como agente para el glaucoma. La cadena podría ser preferiblemente una cadena $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ que podría ser saturada o insaturada teniendo uno o más dobles enlaces, y alenos, o un triple enlace y la cadena podría contener uno o más sustituyentes tales como grupos alquilo, anillos alicíclicos, o anillos aromáticos con o sin heteroátomos.

La cadena omega es definida por la siguiente fórmula:



en la que:

C es un átomo de carbono (el número está indicado entre paréntesis) B es un enlace sencillo, un doble enlace o un triple enlace

D es una cadena con 1-10, preferiblemente 2-8, y especialmente 2-5, y concretamente 3 átomos de carbono, opcionalmente interrumpida por preferiblemente no más de dos heteroátomos (O, S, o N), siendo el sustituyente de cada átomo de carbono H, grupos alquilo, preferiblemente grupos alquilo inferiores con 1-5 átomos de carbono, un grupo carbonilo, o un grupo hidroxilo, por medio de lo cual el sustituyente de C_{15} es preferiblemente un grupo carbonilo, o (R)-OH o (S)-OH; conteniendo cada cadena D preferiblemente no más de tres grupos hidroxilo o no más de tres grupos carbonilo,

ES 2 317 964 T3

R₂ es una estructura anular tal como un grupo fenilo que no está sustituido o tiene al menos un sustituyente seleccionado entre grupos alquilo C₁-C₅, grupos alcoxi C₁-C₄, grupos trifluorometilo, grupos acilamino alifáticos C₁-C₃, grupos nitro, átomos de halógeno, y grupo fenilo; o un grupo heterocíclico aromático que tiene 5-6 átomos anulares, como tiazol, imidazol, pirrolidina, tiofeno y oxazol; o un cicloalcano o un cicloalqueno con 3-7 átomos de carbono en el anillo, opcionalmente sustituido con grupos alquilo inferiores con 1-5 átomos de carbono.

Algunos ejemplos de los derivados que fueron evaluados son los siguientes (para información sobre la estructura véase la Tabla I):

- 10 (1) éster isopropílico de 16-fenil-17,18,19,20-tetranor-PGF_{2α}
- (2) éster isopropílico de 17-fenil-18,19,20-trinor-PGF_{2α}
- 15 (3) éster isopropílico de 15-deshidro-17-fenil-18,19,20-trinor-PGF_{2α}
- (4) éster isopropílico de 16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor-PGF_{2α}
- (7) éster isopropílico de 15-(R)-17-fenil-18,19,20-trinor-PGF_{2α}
- 20 (8) éster isopropílico de 16-[4-(metoxi)-fenil]-17,18,19,20-tetranor-PGF_{2α}
- (9) éster isopropílico de 13,14-dihidro-17-fenil-18,19,20-trinor-PGF_{2α}
- (10) éster isopropílico de 18-fenil-19,20-dinor-PGF_{2α}
- 25 (20) éster isopropílico de 19-fenil-20-nor-PGF_{2α}

En la fórmula dada antes la estructura más preferida en la actualidad se obtiene por consiguiente cuando la prostaglandina es un derivado de PGF, especialmente de PGF_{2α}

B es un enlace sencillo o un doble enlace

D es una cadena carbonada con 2-5, especialmente 3 átomos; teniendo C₁₅ un sustituyente carbonilo o (S)-OH y teniendo C₁₆-C₁₉ sustituyentes alquilo inferior, o preferiblemente H

R₂ es un anillo de fenilo que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre grupos alquilo y alcoxi.

La invención hace referencia de este modo al uso de ciertos derivados de PGF para el tratamiento del glaucoma o la hipertensión ocular. Entre estos derivados definidos anteriormente se ha encontrado que algunos son irritantes o de otro modo no óptimos, y en ciertos casos incluso no útiles debido a los efectos adversos y estos son excluidos ya que el grupo de derivados de prostaglandina definidos anteriormente está limitado a los derivados terapéuticamente eficaces y fisiológicamente aceptables. Así es por ejemplo para (1) el éster isopropílico de 16-fenil-17,18,19,20-tetranor-PGF_{2α} irritante si bien esto se puede eliminar sustituyendo el anillo de fenilo por un grupo metoxi dando la fórmula (8) que representa un compuesto terapéuticamente más útil,

El método para tratar el glaucoma o la hipertensión ocular consiste en poner en contacto una cantidad eficaz de una composición reductora de la presión intraocular, como se ha mencionado antes, con el ojo con el fin de reducir la presión ocular y mantener dicha presión a un nivel reducido. La composición contiene 0,1-30 μg, especialmente 1-10 μg, por aplicación de la sustancia activa esto es un derivado terapéuticamente activo y fisiológicamente aceptable del grupo definido anteriormente; el tratamiento se puede llevar a cabo ventajosamente ya que una gota de la composición, correspondiente a aproximadamente 30 μl, se administra aproximadamente 1 ó 2 veces por día al ojo del paciente. Esta terapia es aplicable tanto a seres humanos como a animales.

La invención hace referencia adicionalmente al uso de derivados de prostaglandina terapéuticamente activos y fisiológicamente aceptables del grupo definido anteriormente para la preparación de una composición oftalmológica para el tratamiento del glaucoma o la hipertensión ocular.

El derivado de prostaglandina se mezcla con un vehículo oftalmológicamente compatible conocido *per se*. El vehículo que se puede emplear para preparar composiciones de esta invención comprende disoluciones acuosas como p. ej. disoluciones salinas fisiológicas, disoluciones oleosas o pomadas. El vehículo puede contener además conservantes oftalmológicamente compatibles tales como p. ej. cloruro de benzalconio, tensioactivos como p. ej. polisorbato 80, liposomas o polímeros, por ejemplo metilcelulosa, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona y ácido hialurónico; estos se pueden utilizar para incrementar la viscosidad. Además, también es posible utilizar insertos de fármacos solubles o insolubles cuando se va a administrar el fármaco.

La invención también está relacionada con composiciones oftalmológicas para el tratamiento tópico del glaucoma o la hipertensión ocular que comprenden una cantidad eficaz de un derivado de prostaglandina reductor de la pre-

ES 2 317 964 T3

sión intraocular como se ha definido anteriormente y un portador oftalmológicamente compatible, comprendiendo la cantidad eficaz una dosis de aproximadamente 0,1-30 μ en aproximadamente 10-50 μ de la composición.

5 En los experimentos llevados a cabo en esta investigación se disolvió el compuesto activo, en una cantidad que varía con la potencia del fármaco, de 30 μ g a 300 μ g/ml en una disolución acuosa esterilizada (solución salina al 0,9%) que contenía polisorbato-80 al 0,5% como agente solubilizante.

La invención se ilustra por medio del siguiente ejemplo 9 y ejemplos de referencia 1-8 y 10-11.

10 *Síntesis de derivados de prostaglandina*

Ejemplo 1

15 *Preparación de éster isopropílico de 16-fenil-17,18,19,20-tetranor PGF_{2 α} (1)*

Un matraz de 50 ml de fondo redondo equipado con una varilla de agitación magnética se cargó con 17,5 mg (0,04 mmoles) de 16-fenil-17,18,19,20-tetranor PGF_{2 α} (Cayman Chemical), 5 ml de CH₂Cl₂, 30,2 mg (0,23 mmoles) de diisopropiletilamina. Esta disolución se agitó a -10°C y se añadieron 13,5 mg (0,07 mmoles) de triflato de isopropilo (recién preparado). Esta disolución se dejó reposar a -10°C durante 15 min y después se templó lentamente a la temperatura ambiente. Cuando la esterificación fue completa de acuerdo con la TLC (normalmente después de 3-4 h a la temperatura ambiente) el disolvente se separó a vacío. El residuo se diluyó con 20 ml de acetato de etilo, se lavó con 2x10 ml de hidrogenocarbonato de sodio al 5% y 2x10 ml de ácido cítrico al 3%. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice-60 utilizando acetato de etilo: acetona 2: 1 como eluyente. El compuesto del título se obtuvo en forma de una sustancia oleosa incolora (rendimiento 71%).

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (CDCl₃)- ppm: δ

30	1,2	(6H d)	3,3	(1H q)
	2,85	(2H d)	5,0	(1H m)
35	3,85	(1H m)	5,3-5,7	(4H m)
	4,15	(1H t)	7,15-7,35	(5H m)

40 Ejemplo 2

Preparación de éster isopropílico de 17-fenil-18,19,20-trinor PGF_{2 α} (2)

45 Un matraz de 50 ml de fondo redondo equipado con una varilla de agitación magnética se cargó con 20 mg (0,05 mmoles) de 17-fenil-18,19,20-trinor PGF_{2 α} (Cayman Chemicals), 6 ml de acetona, 39,2 mg (0,25 mmoles) de DBU y 42,5 mg (0,25 mmoles) de yoduro de isopropilo. La disolución se dejó reposar a la temperatura ambiente durante 24 h, el disolvente se separó a vacío y el residuo se diluyó con 30 ml de acetato de etilo, se lavó dos veces con 10 ml de hidrogenocarbonato de sodio al 5% y 10 ml de ácido cítrico al 3%. El disolvente se separó a vacío, y el producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice-60 utilizando acetato de etilo: acetona 2:1 como eluyente. El compuesto del título (2) se obtuvo en forma de una sustancia oleosa (rendimiento 65%).

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (CDCl₃)- ppm: δ

55	1,2	(6m)	4,9	(1H m)
	3,9	(1H m)	5,4-5,6	(4H m)
60	4,1	(1H t)	7,1-7,3	(5H m)
	4,2	(1H m)		

65

ES 2 317 964 T3

Ejemplo 3

Preparación de éster isopropílico de 15-deshidro-17-fenil-18,19,20-trinor PGF_{2α} (3)

5 Se añadieron 20,9 mg (0,092 mmoles) de DDQ a una disolución de 10 mg (0,023 mmoles) de 17-fenil-18,19,20-trinor PGF_{2α} (2) en 8 ml de dioxano. La mezcla de reacción viró a color pardo inmediatamente, la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 24 h. El producto precipitado formado se filtró, se lavó con 10 ml de acetato de etilo, el producto filtrado se diluyó con 10 ml de acetato de etilo, se lavó con 2x10 ml de agua, 2x10 ml de NaOH 1M y 20 ml de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se separó a vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo: éter 1:1 como eluyente. El compuesto del título (3) se obtuvo en forma de una sustancia oleosa incolora (rendimiento 76%).

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (CDCl₃)- ppm: δ

15	1,2 (6H d)	5,4 (2H m)
	4,0 (1H m)	6,2 (1H d)
20	4,2 (1H m)	6,7 (1H q)
	5,0 (1H m)	7,15-7,35 (5H m)

Ejemplo 4

Preparación de éster isopropílico de 16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor PGF_{2α} (4)

30 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 2 utilizando 20 mg (0,051 mmoles) de 16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor PGF_{2α} (Cayman Chemicals). El compuesto del título (4) fue una sustancia oleosa (rendimiento 53,2%).

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (CDCl₃)- ppm: δ

35	1,2 (6H d)	5,4 (2H m)
	3,9 (3H m)	5,7 (2H m)
40	4,2 (1H m)	6,9 (3H m)
	4,5 (1H m)	7,3x (2H m)
45	5,0 (1H m)	

Ejemplo 7

Preparación de éster isopropílico de 15-(R)-17-fenil-18,19,20-trinor PGF_{2α} (7). Tabla II

7.1 Preparación de 1-(S)-2-oxa-3-oxo-6-(R)-(3-oxo-5-fenil-1-trans-pentenil)-7-(R)-(4-fenilbenzoiloxi)-cis-biciclo [3,3,0]octano (13)

55 Se cargaron 18 g (0,05 moles) de alcohol (11), 32 g (0,15 moles) de DCC, 39,1 g (0,5 moles) de DMSO (recién destilado de CaH₂) y 30 ml de DME en un matraz de 200 ml en nitrógeno. Se añadió ácido ortofosfórico en una porción, y se produjo una reacción exotérmica. La mezcla de reacción se agitó mecánicamente a la temperatura ambiente durante 2 h, y el producto precipitado resultante se filtró y se lavó con DME. El producto filtrado (12) se puede utilizar directamente para la reacción de condensación de Emmon.

65 A una suspensión de 1,2 g (0,04 moles) de NaH (lavado al 80% con n-pentano para separar el aceite mineral) en 100 ml de DME en nitrógeno se añadieron gota a gota 12,3 g (0,048) de dimetil-2-oxo-4-fenilbutil-fosfonato en 30 ml de DME. La mezcla se agitó mecánicamente durante 1 h a temperatura ambiente, después se enfrió a -10°C y se añadió gota a gota una disolución del aldehído bruto (12). Después de 15 min a 0°C y 1 h a temperatura ambiente la mezcla de reacción se neutralizó con ácido acético glacial, el disolvente se separó a vacío, y al residuo se añadieron 100 ml de acetato de etilo, se lavaron con 50 ml de agua y 50 ml de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato

ES 2 317 964 T3

de sodio anhidro. El disolvente se separó a vacío y el producto precipitado de color blanco se filtró y se lavó con éter frío. El compuesto del título (13) se obtuvo en forma de una sustancia cristalina p.f. 134,5-135,5 (rendimiento 53%).

5 7.2 Preparación de 1-(S)-2-oxa-3-oxo-6-(R)-[3-(R,S)-hidroxi-4-fenil-1-trans-pentenil]-7-(R)-(4-fenilbenzoiloxi) cis-biciclo-[3,3,0]octano (14)

Se cargaron 10 g (0,021 moles) de la enona (13) y 3,1 g (0,008 moles) de cloruro heptahidratado ceroso en 50 ml de metanol y 20 ml de CH₂Cl₂ en un matraz de fondo redondo de 200 ml equipado con una varilla de agitación magnética y se enfriaron a -78°C en nitrógeno. Se añadió borohidruro de sodio en pequeñas porciones, después de 30 min la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NH₄Cl saturado, y se extrajo con 2x50 ml de acetato de etilo. Los extractos se secaron y se concentraron para dejar un aceite incoloro (rendimiento 98%).

15 7.3 Preparación de 1-(S)-2-oxa-3-oxo-6-(R)-[3-(R,S)-hidroxi-4-fenil-1-trans-pentenil]-7-(R)-hidroxi-cis-biciclo [3,3,0]octano (15)

A una disolución de 9,8 g (0,02 moles) del cetal (14) en 100 ml de metanol absoluto se añadieron 1,7 (0,012 moles) de carbonato de potasio. La mezcla se agitó con una varilla magnética, a la temperatura ambiente después de 3 h. La mezcla se neutralizó con 40 ml de HCl 1 M, y se extrajo con 2x50 ml de acetato de etilo. Los extractos se secaron después sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo: acetona como eluyente. El compuesto del título (15) se obtuvo en forma de una sustancia oleosa (rendimiento 85%).

25 7.4 Preparación de 1-(S)-2-oxa-3-hidroxi-6-(R)-[3-(R,S)-hidroxi-4-fenil-1-trans-pentenil]-7-(R)-hidroxi-cis-biciclo[3,3,0]octano (16)

A una disolución de 3 g (0,011 moles) de la lactona (15) en 60 ml de THF anhidro, agitada magnéticamente y enfriada a -78°C, se añadieron gota a gota 4,5 g (0,0315 moles) de DIBAL-H en tolueno. Después de 2 horas la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de 75 ml de metanol. La mezcla se filtró, el producto filtrado se concentró a vacío y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice-60 utilizando acetato de etilo: acetona 1:1 como eluyente. El compuesto del título (16) se obtuvo en forma de una sustancia semisólida (rendimiento 78%).

35 7.5 Preparación de 15-(R,S)-17-fenil-18,19,20-trinor PGF_{2α} (17)

Se añadieron gota a gota 2,5 g (25 mmoles) de sal de sodio de metil sulfinilmetano en DMSO (recién preparado a partir de anhídrido de sodio y DMSO) a una disolución de 5,6 g (12,6 mmoles) de bromuro de 4-carboxibutil-trifenil-fosfonio en 12 ml de DMSO. A la disolución de color rojo resultante del iluro se añadió gota a gota una disolución de 1,2 g (4,2 mmoles) del hemiacetal (16) en 13 ml de DMSO, y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con 10 g de hielo y 10 ml de agua y se extrajo con 2x50 ml de acetato de etilo, después de lo cual la capa acuosa se enfrió, se aciduló con HCl 1 M y se extrajo con acetato de etilo, y después la capa orgánica se secó y se concentró. El producto bruto resultante fue una sustancia incolora. La pureza del compuesto del título (17) fue estimada mediante TLC sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo: acetona: ácido acético 1:1:0,2 v/v/v como eluyente.

7.6 Preparación de éster isopropílico de 15-(R)-17-fenil-18,19,20-trinor PGF_{2α} (7)

El producto bruto (17) se esterificó siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 2; el producto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice 60 utilizando acetato de etilo como eluyente y la mezcla resultante de alcoholes epiméricos C₁₅ se separó.

El compuesto del título (7) se obtuvo en forma de una sustancia oleosa incolora (rendimiento 46%).

55 Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (CDCl₃)- ppm: δ

1,2	(6H m)	5,4	(2H m)
3,9	(1H m)	5,6	(2H m)
4,15	(2H m)	7,2	(5H m)
4,95	(1H m)		

ES 2 317 964 T3

Ejemplo 8

Preparación de 16-[4-(metoxi)fenil]-17,18,19,20-tetranor PGF_{2α} (8)

5 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 7 con la etapa 7-2 modificada, se hizo reaccionar el aldehído 12 descrito en la etapa 7-2 con dimetil-2-oxo-3-[4-(metoxi)fenil]-propilfosfonato y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice 60 utilizando acetato de etilo: tolueno 1:1 como eluyente. Se obtuvo una sustancia oleosa incolora (rendimiento 57%).

10 El compuesto del título éster isopropílico de 16-[4-(metoxi)fenil]-17,18,19,20-tetranor PGF_{2α} (8) se obtuvo en forma de una sustancia oleosa, y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice 60 utilizando acetato de etilo como eluyente (rendimiento 46%).

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (CDCl₃)- ppm: δ

15

1,2 (6H d) 5,0 (1H m)

20

2,8 (2H d) 5,4 (2H m)

3,75 (3H S) 5,6 (2H m)

25

3,9 (1H m) 6,8 (2H d)

4,15 (1H m) 7,2 (2H d)

30

4,3 (1H m)

Ejemplo 9

Preparación de éster isopropílico de 13,14-dihidro-17-fenil-18,19,20-trinor PGF_{2α} (9)

35

40 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 7, con modificaciones mínimas, se redujeron 5 g (0,018 moles) de la enona (13) en 100 ml de THF utilizando 2,03 g de pd/c al 10% en atmósfera de hidrógeno. Una vez completada la reacción (como se determina mediante TLC sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo: tolueno 1:1 como eluyente) la mezcla se filtró sobre celite. El producto filtrado se concentró a vacío y se obtuvo una sustancia oleosa (rendimiento 86%).

45 El producto final éster isopropílico de 13,14-dihidro-17-fenil-18,19,20-trinor-PGF_{2α} que contenía una mezcla de alcoholes epiméricos C₁₅ se separó mediante cromatografía líquida preparativa utilizando CH₃CN al 40% en agua v/v como eluyente.

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (CDCl₃)- ppm: δ

50 1,2 (6H d) 5,0 (1H m)

3,6 (1H m) 5,4 (2H m)

55

3,9 (1H m) 7,2 (5H m)

4,15 (1H m)

60 Ejemplo 10

Preparación de éster isopropílico de 18-fenil-19,20-trinor PGF_{2α} (10)

65 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo (7) con la etapa 7-2 modificada. Se hizo reaccionar el aldehído (12) descrito en 7-2 con fosfonato de dimetil-2-oxo-5-fenilo y pentilo para producir una sustancia cristalina trans-enona lactona (rendimiento 67%).

ES 2 317 964 T3

El producto final éster isopropílico de 18-fenil-19,20-dinor-PGF_{2α} (10) se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice 60 utilizando acetato de etilo como eluyente para producir un aceite incoloro (rendimiento 41%).

5	1,2	(6H d)	5,0	(1H m)
	3,95	(1H m)	5,4	(2H m)
10	4,10	(1H m)	5,6	(2H q)
	4,20	(1H m)	7,2	(5H m)

15
Ejemplo 11

Preparación de éster isopropílico de 19-fenil-20-nor-PGF_{2α} (20)

20 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo (7) con la etapa 7-2 modificada.

Se hizo reaccionar el aldehído (12) descrito en (7-2) con fosfonato de dimetil-2-oxo-6-fenilhexilo para producir una trans-enona lactona oleosa (rendimiento 56%).

25 El producto final éster isopropílico de 19-fenil-20-nor-PGF_{2α} (20) fue un aceite incoloro, y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice 60 utilizando acetato de etilo como eluyente (rendimiento 30%).

Espectro de Resonancia Magnética Nuclear (CDCl₃)- ppm: δ

30	1,2	(6H d)	5,0	(1H m)
	2,6	(2H t)	5,4	(2H m)
35	3,9	(1H m)	5,5	(2H t)
	4,1	(1H m)	7,2	(5H m)
40	4,2	(1H m)		

Estudios del efecto de la disminución de la presión ocular y reacciones adversas

45 Se determinó la presión intraocular (PIO) en animales con un pneumatonómetro (Digilab Modular One®, Bio Rad), calibrado especialmente para el ojo de la especie concreta. La córnea se anestesió con 1-2 gotas de oxibuprocaina antes de cada medición de la PIO. Se midió la PIO en voluntarios humanos sanos con tonometría de aplanación o con un tonómetro de aire (Keeler Pulsair). Para la tonometría de aplanación se utilizó o bien un pneumatonómetro (Digilab) o bien un tonómetro de aplanación de Goldmann montado sobre un microscopio con lámpara de hendidura. La córnea se anestesió con oxibuprocaina antes de cada medición con la tonometría de aplanación. No se empleó anestesia local antes de la medición con el tonómetro Pulsair.

55 Se evaluó la incomodidad ocular después de la aplicación de sustancias de ensayo en gatos. Se siguió el comportamiento de los gatos después de la aplicación tópica del compuesto de ensayo y se gradúo la incomodidad ocular en una escala de 0 a 3, indicando 0 completa ausencia de signo alguno de incomodidad, e indicando 3 máxima irritación como resulta obvio por el cierre completo del párpado.

60 Se evaluó la hiperemia de la conjuntiva después de la aplicación tópica de las sustancias de ensayo en conejos. Se inspeccionó la conjuntiva en la inserción del músculo recto superior del ojo o se fotografió a intervalos regulares y se evaluó más tarde el grado de hiperemia de las fotografías en color de una manera ciega. Se evaluó la hiperemia de la conjuntiva en una escala de 0 a 4, indicando 0 la ausencia completa de cualquier hiperemia, e indicando 4 una hiperemia marcada con quimosis conjuntival.

65 Para la determinación de los efectos sobre la presión intraocular, se emplearon principalmente monos (cynomolgus). La razón de esto es que el ojo del mono presenta muchas reminiscencias con el ojo humano y por eso, generalmente, los efectos del fármaco son fácilmente extrapolados al ojo humano. No obstante, la desventaja de utilizar ojo de mono como modelo es que la conjuntiva en esta especie está pigmentada haciendo imposible evaluar la hiperemia de la conjuntiva y además, el ojo del mono es relativamente insensible a la irritación. Por lo tanto, se utilizó el ojo de

gato, que es muy sensible a las prostaglandinas para evaluar la incomodidad ocular y se utilizó el ojo de conejo con una tendencia pronunciada a reacciones hiperémicas para evaluar la hiperemia conjuntival y epiescleral.

Resulta evidente a partir de la Tabla III que la modificación de la cadena omega del esqueleto de la prostaglandina introducía rasgos nuevos e inesperados a las prostaglandinas con respecto a la irritación ocular (incomodidad). Concretamente la 17-fenil-18,19,20-trinor-PGF_{2α}-IE y los análogos fueron únicos al mostrar una pérdida completa de la irritación ocular con un efecto de disminución de la PIO conservado en monos. Mientras los derivados de 17-fenil-18,19,20-trinor-PGF_{2α} eran extremadamente bien tolerados, la 16-fenil-17,18,19,20-tetranor-PGF_{2α}-IE causaba una clara incomodidad ocular aunque en menor grado que PGF_{2α}-IE o 15-propionato-PGE₂-IE (Tabla III). No obstante, la sustitución de un átomo de hidrógeno del anillo de fenilo por un grupo metoxi que tenía propiedades donadoras de electrones dejó la molécula prácticamente libre de efecto irritante ocular, Tabla III. También es evidente a partir de la Tabla III que la 18-fenil-19,20-dinor-PGF_{2α}-IE, la 19-fenil-20-nor-PGF_{2α}-IE así como la 17-fenil-18,19,20-trinor-PGE₂-IE y la 13,14-dihidro-17-fenil-18,19,20-trinor-PGA₂-IE, no tenían o tenían muy poco efecto irritante en el ojo de los gatos. Esto indica que la invención no solamente es válida para análogos 16-, y 17-tetra- y trinor de PGF_{2α} si no para una gama de análogos de cadena omega modificada y de anillo sustituido de PGF_{2α} (como se ilustra con 16-fenil-17,18,19,20-tetranor-PGF_{2α}-IE para 19-fenil-20-nor-PGF_{2α}-IE), y más importantemente incluso para diferentes miembros de la familia de las prostaglandinas tales como PGE₂ y PGA₂ modificados de una manera análoga (Tabla III). De este modo, la modificación de la cadena omega y la sustitución de un átomo de carbono de la cadena por una estructura anular introducen cualidades completamente nuevas, inesperadas y ventajosas en las prostaglandinas de origen natural ya que se anula el efecto irritante en la conjuntiva y la córnea. En el caso de la 16-fenil-17,18,19,20-tetranor-PGF_{2α}-IE que muestra cierto efecto irritante la sustitución de un átomo de hidrógeno de la estructura anular p. ej. por un grupo metoxi atenúa o anula el efecto irritante.

Además de carecer de incomodidad ocular los análogos con la cadena omega modificada también muestran una desventaja sobre las prostaglandinas de origen natural ya que causan considerablemente menos hiperemia conjuntival como se estudió en el ojo de conejo (Tabla IV). Concretamente, la 15-deshidro-17-fenil-18,19,20-trinor-PGF_{2α}-IE, la 13,14-dihidro-17-fenil-18,19,20-trinor-PGF_{2α}-IE, y la 13,14-dihidro-17-fenil-18,19,20-trinor PGA₂-IE resultaron ventajosas en este aspecto. Asimismo la 18-fenil-19,20-dinor-PGF_{2α}-IE y la 19-fenil-20-nor-PGF_{2α}-IE indujeron una hiperemia conjuntival muy pequeña (Tabla IV).

El efecto de disminución de la presión intraocular de los análogos de prostaglandina con la cadena omega modificada y el anillo sustituido se demuestra en la Tabla V. Se puede observar que concretamente los análogos de prostaglandina 16-fenil-tetranor y 17-fenil-trinor reducían significativamente la PIO en ojos de animales (Tabla V). En todas las series de experimentos excepto en dos se utilizaron monos cinomolgus. Resulta de particular interés observar que los derivados de 17-fenil-18,19,20-trinor PGF_{2α} que no muestran irritación ocular y solamente una modesta hiperemia conjuntival/epiescleral disminuyeron significativamente la PIO en primates. Se debe observar además que tanto 16-fenil-17,18,19,20-tetranor-PGF_{2α}-IE, 18-fenil-19,20-dinor-PGF_{2α}-IE como 19-fenil-20-nor-PGF_{2α}-IE redujeron significativamente la presión intraocular, así, la modificación de la cadena omega y la sustitución de un átomo de carbono de la cadena con una estructura anular no vuelve inactiva la molécula con respecto al efecto sobre la presión intraocular.

Además, se debe observar que la sustitución de un hidrógeno de la estructura anular de la 16-fenil-17,18,19,20-tetranor-PGF_{2α}-IE por un grupo metoxi eliminó mucho del efecto de irritación ocular conservando la mayor parte del efecto de disminución de la presión intraocular. De este modo, los análogos de prostaglandina con la cadena omega modificada y el anillo sustituido reducen la PIO eficazmente en animales. Se demuestra adicionalmente en la Tabla V que la 16-fenoxi-17,18,19,10-tetranor-PGF_{2α}-IE disminuye eficazmente la presión intraocular como se estudió en gatos. De este modo, la sustitución del carbono 17 de la cadena omega por un heteroátomo, en este caso oxígeno, no vuelve inactiva la molécula con respecto al efecto sobre la PIO.

Es notable que la mayoría de los análogos de 17-fenil-18,19,20-trinor-prostaglandina tuvieran un escaso efecto de disminución de la presión intraocular en gatos, incluso a dosis elevadas. Se debe observar que las dosis a las cuales se utilizaron los compuestos presentados en la Tabla III son menores que las de, p. ej., la Tabla V. Las dosis presentadas en la Tabla III deben ser comparadas explícitamente con las de las prostaglandinas de origen natural de la misma tabla. Lo mismo se verifica para la Tabla IV. Está claro que con las dosis crecientes pueden aumentar los efectos secundarios. No obstante, las dosis de los derivados de prostaglandinas utilizadas en monos son comparativamente similares a las utilizadas en voluntarios humanos, (Tabla VI) estando prácticamente libres de efectos secundarios.

El efecto de algunos análogos de prostaglandinas con la cadena omega modificada, más específicamente 17-fenil-18,19,20-trinor-PGF_{2α}-IE, 15-deshidro-17-fenil-18,19,20-trinor-PGF_{2α}-IE, 15-(R)-17-fenil-18,19,20-trinor-PGF_{2α}-IE, 13,14-dihidro-17-fenil-18,19,20-trinor-PGF_{2α}-IE, y 18-fenil-19,20-dinor-PGF_{2α}-IE sobre la presión intraocular de voluntarios humanos sanos se demuestra en la Tabla VI. Todos los compuestos redujeron significativamente la presión intraocular. Es particularmente significativo en este aspecto que ninguno de los compuestos tuviera un efecto irritante significativo (incomodidad ocular) y que la 13,14-dihidro-17-fenil-18,19,20-trinor-PGF_{2α}-IE y la 15-deshidro-17-fenil-18,19,20-trinor-PGF_{2α}-IE causaran muy poca, si causaban, hiperemia conjuntival/epiescleral en seres humanos. De este modo, los análogos de prostaglandinas con la cadena omega modificada, y el anillo sustituido parecen ser únicos ya que estos compuestos reducen la PIO sin causar efectos secundarios oculares significativos tales como hiperemia e incomodidad.

ES 2 317 964 T3

La presente invención describe de este modo un grupo de compuestos que muestran la única propiedad de causar efectos secundarios oculares insignificantes a la vez que conservan el efecto de disminuir la presión intraocular. A partir de lo anterior resulta evidente que la modificación crucial de la molécula es una estructura anular en la cadena omega. Además, se pueden introducir sustituyentes en la estructura anular y/o la cadena omega en ciertas moléculas mostrando todavía ciertos efectos secundarios en el ojo. También se pueden introducir heteroátomos en la cadena omega sustituida con un anillo. En la actualidad, concretamente los derivados de 17-fenil-18,19,20-trinor-PGF_{2α} parecen muy prometedores para el uso terapéutico en el glaucoma. A partir de la literatura científica resulta evidente que la PGE₂ y la PGA₂ o sus ésteres disminuyen la PIO en el mono (véase Bito *et al*, 1989). También se han realizado estudios clínicos con PGE₂ demostrando el efecto de disminución de la PIO en ser humano (Flach y Eliason (1988)). De este modo, la analogía con la PGF_{2α} y sus ésteres que disminuyen la PIO en ojos de primate es lógica. Es muy razonable suponer que otras prostaglandinas con la cadena omega modificada muestren esencialmente las mismas propiedades que PGF_{2α} con la cadena omega modificada, esto es un efecto de disminución de la PIO sin efectos secundarios.

TABLA I

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

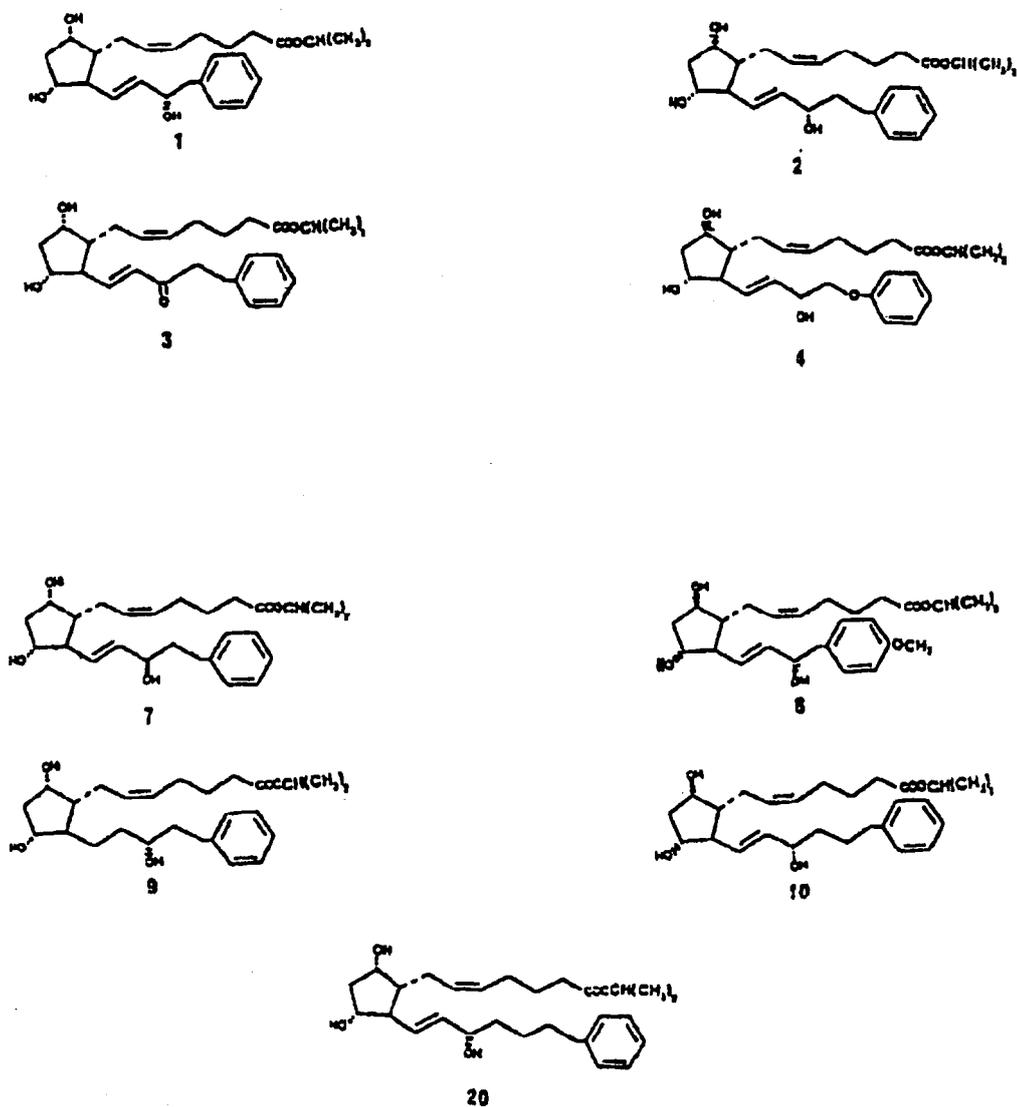
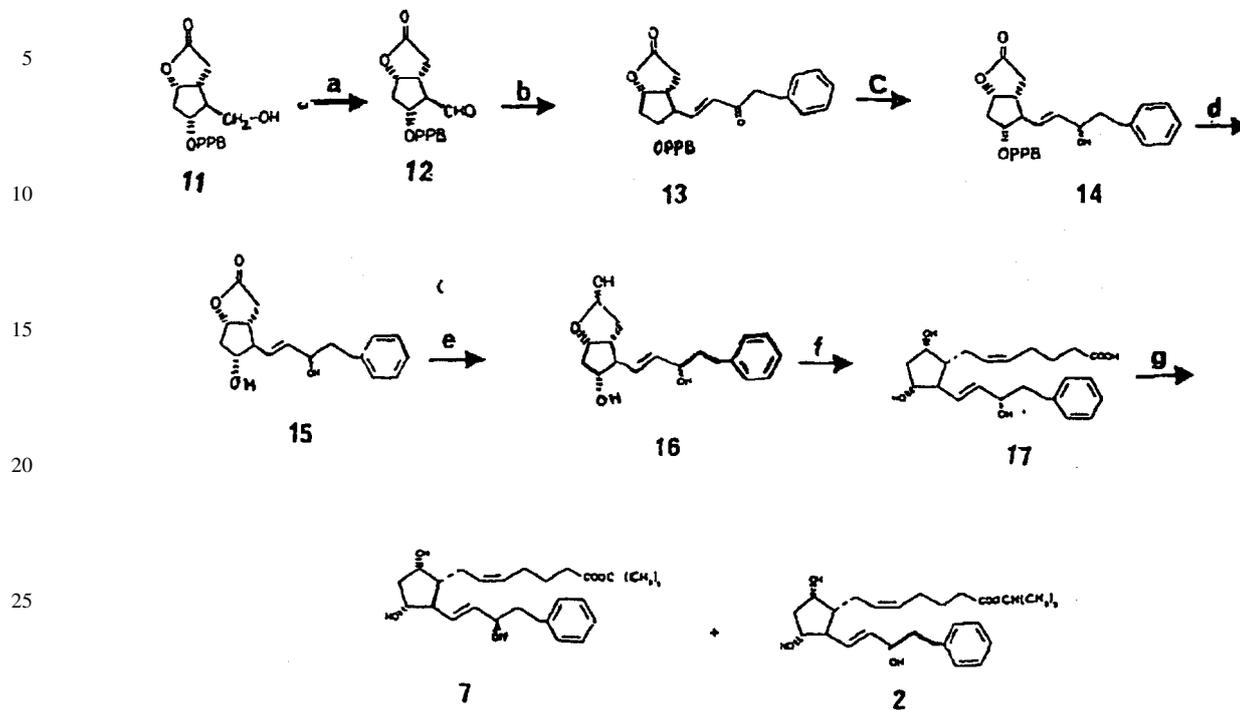


TABLA II



- 35
- Reactivos:
- 36 a) DCC/DMSO/DME
- 37 b) NaH/ fosfonato de dimetil-2-oxo-4-fenilbutilo/DME
- 40 c) $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}/\text{NaBH}_4/\text{CH}_3\text{OH}/-78^\circ\text{C}$
- 41 d) $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{CH}_3\text{OH}$
- 42 e) Dibal/ -78°C
- 45 f) $\text{NaCH}_2\text{SOCH}_3/\text{bromuro de (4-carboxibutil)-trifenilfosfonio}$
/DMSO
- 48 g) DBU/lprl/acetona
- 50
- 55
- 60
- 65

ES 2 317 964 T3

TABLA III

Efecto irritante de las prostaglandinas de origen natural ($PGF_{2\alpha}$, PGD_2 y PGE_2), y análogos con la cadena omega modificada aplicadas en forma de éster isopropílico en ojo de gato. El grado medio de incomodidad se evaluó durante 60 min después de la aplicación tópica del respectivo fármaco de ensayo. Los números entre paréntesis hacen referencia a la Tabla I.

Sustancia		Dosis (μ g)	Grado de irritación ocular
éster isopropílico de $PGF_{2\alpha}$ (-IE)		1	$3,0 \pm 0,0$
15-propionato- PGE_2 -IE		0,1-1	$3,0 \pm 0,0$
15-propionato- PGD_2 -IE		1	$1,3 \pm 0,2$
17-fenil-18,19,20-trinor- $PGF_{2\alpha}$ -IE	(2)	1-5	0
15-deshidro-17-fenil-18,19,20-trinor- $PGF_{2\alpha}$ -IE	(3)	5	0
15-(R)-17-fenil-18,19,20-trinor- $PGF_{2\alpha}$ -IE	(7)	1-5	0
13,14-dihidro-17-fenil-18,19,20-trinor- $PGF_{2\alpha}$ -IE	(9)	1	0
17-fenil-18,19,20-trinor- PGE_2 -IE	(5)	0,3	0
13,14-dihidro-17-fenil-18,19,20-trinor- PGA_2 -IE	(6)	1	0
16-fenil-17,18,19,20-tetranor- $PGF_{2\alpha}$ -IE	(1)	1	$2,2 \pm 0,3$
16-[4-(metoxi)-fenil]-17,18,19,20-tetranor- $PGF_{2\alpha}$ -IE	(8)	1	$0,2 \pm 0,1$
18-fenil-19,20-dinor- $PGF_{2\alpha}$ -IE	(10)	1	$0,7 \pm 0,1$
19-fenil-20-nor- $PGF_{2\alpha}$ -IE	(20)	1	$0,5 \pm 0,1$
16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor- $PGF_{2\alpha}$ -IE	(4)	5	$0,3 \pm 0,2$

TABLA IV

Grado de hiperemia conjuntival en ojo de conejo después de la aplicación de prostaglandinas de origen natural ($PGF_{2\alpha}$, y PGE_2), y análogos con la cadena omega modificada aplicados en forma de ésteres isopropílicos

Sustancia		Dosis (μ g)	Grado de hiperemia
éster isopropílico de $PGF_{2\alpha}$ (-IE)		0,1	$2,8 \pm 0,2$
15-propionato- PGE_2 -IE		0,5	$2,7 \pm 0,3$
16-fenil-17,18,19,20-tetranor- $PGF_{2\alpha}$ -IE	(1)	0,5	$1,3 \pm 0,9$
17-fenil-18,19,20-trinor- $PGF_{2\alpha}$ -IE	(2)	0,5	$2,0 \pm 0,3$
15-deshidro-17-fenil-18,19,20-trinor- $PGF_{2\alpha}$ -IE	(3)	0,5	$0,7 \pm 0,3$
15-(R)-17-fenil-18,19,20-trinor- $PGF_{2\alpha}$ -IE	(7)	0,5	$2,0 \pm 0,0$
13,14-dihidro-17-fenil-18,19,20-trinor- $PGF_{2\alpha}$ -IE	(9)	0,5	$1,3 \pm 0,3$
17-fenil-18,19,20-trinor- PGE_2 -IE	(5)	0,5	$2,7 \pm 0,2$
13,14-dihidro-17-fenil-18,19,20-trinor- PGA_2 -IE	(6)	0,5	$0,3 \pm 0,3$
18-fenil-19,20-dinor- $PGF_{2\alpha}$ -IE	(10)	0,5	$0,3 \pm 0,2$
19-fenil-20-nor- $PGF_{2\alpha}$ -IE	(20)	0,5	$0,2 \pm 0,2$
16-fenoxi-17,18,19,20-tetranor- $PGF_{2\alpha}$ -IE	(4)	0,5	$2,3 \pm 0,3$

Tabla V. Efecto de reducción de la presión intraocular de la prostaglandina de origen natural (PGF_{2α}) y análogos con la cadena omega modificada determinado en monos cynomolgus o gatos. A menos que se especifique los datos se obtuvieron en monos. Las cifras entre paréntesis hacen referencia a las fórmulas dadas en la Tabla I.

* Indica la significación estadística $p < 0,05$. Las sustancias se aplicaron tópicamente.

** Datos obtenidos en ojos de gato.

Sustancia	Dosis (µg)	Tiempo después de la administración (horas)					
		0 (mmHg)	1-2 (mmHg)	3-4 (mmHg)	6 (mmHg)		
éster isopropílico de PGF _{2α} (IE)		E 11,4±0,7	8,3±0,5*	8,0±0,6*	9,3±0,8		
16-fenil-17, 18, 19, 20- tetranor-PGF _{2α} -IE	1,5	C11,0±0,7	10,7±0,4	10,1±0,4	10,6±0,9		
17-fenil-18, 19, 20- trinor-PGF _{2α} -IE	3,2	E 12,8±0,5	11,8±1,1	9,1±0,8*	8,4±0,7*		
13, 14-dihidro-17-fenil- 18, 19, 20-trinor-PGF _{2α} -IE	(1)	C12,8±0,5	14,0±0,2	13,0±0,8	11,7±0,8		
17-fenil-18, 19, 20- trinor-PGF _{2α} -IE	3,2	E 12,8±0,6	11,9±0,5	8,6±0,3*	9,5±0,7		
13, 14-dihidro-17-fenil- 18, 19, 20-trinor-PGF _{2α} -IE	(2)	C13,4±0,6	11,7±0,6	12,4±0,2	11,9±0,7		
13, 14-dihidro-17-fenil- 18, 19, 20-trinor-PGF _{2α} -IE	10,4	E 12,8±0,9	8,3±0,6	6,9±0,4*	7,7±0,8		
18, 19, 20-trinor-PGF _{2α} -IE	(9)	C10,6±0,7	8,8±0,9	10,3±1,1	9,5±1,0		

Tabla V cont

18-fenil-19,20-dinor- PGF _{2α} -IE	(10)	3,1	E 9,7±0,9	9,6±1,1	9,6±0,7	8,8±0,9 [*] 9,4±0,9
16-fenoxi-17,18,19,20- tetranor-PGF _{2α} -IE	(4)	5**	E 20,5±1,2 C20,7±1,2	25,7±1,2 22,7±1,1	19,2±1,8 19,5±0,9	15,0±1,2 [*] 19,2±0,8
16-[4-(metoxi)-fenil]- 17,18,19,20tetranor-PGF _{2α} -IE	(8)	3,2	E 11,2±0,9 C10,4±1,1	10,5±1,3 10,9±1,0	9,8±1,4 [*] 11,3±1,4	9,2±0,9 9,2±0,6
19-fenil-20-nor- PGF _{2α} -IE	(20)	1**	E 16,9±1,0 C17,1±0,4	16,6±0,7 18,1±0,6	15,8±0,8 [*] 18,9±0,6	18,1±1,2 19,2±0,8

Tabla VI, Efecto de reducción de la presión intraocular de diferentes análogos de PGF_{2α} con la cadena omega modificada o el anillo' sustituido en voluntarios humanos sanos, El número de la sustancia se da entre paréntesis,

* Indica la significación estadística p <0,05.

Sustancia	Dosis (µg)	n	Ojo	Tiempo después de la administración (horas)			
				0 (mmHg)	4 (mmHg)	6 (mmHg)	8 (mmHg)
éster isopropílico de 17-fenil-18,19,20-trinor-PGF _{2α} (IE)	1	4	Exp	11,9±1,7	11,0±0,9*	10,1±0,7*	9,8±0,7*
			Contr	12,7±1,7	13,9±0,7	13,5±1,2	12,5±0,7
15-(R)-17-fenil-18,19,20-trinor-PGF _{2α} -IE	10	3	Exp	12,9±0,9	11,8±0,6	11,0±0,3	11,2±1,3*
			Contr	13,2±1,4	13,7±0,9	13,8±1,0	15,1±1,3
15-deshidro-17-fenil-18,19,20-trinor-PGF _{2α} -IE	10	4	Exp	17,7±0,6	14,6±0,2*	13,6±0,7*	-
			Contr	17,5±0,7	16,4±0,5	16,3±1,0	-
13,14-dihidro-17-fenil-18,19,20-trinor-PGF _{2α} -IE	1	4	Exp	14,2±0,5	13,3±1,1	12,2±0,4	12,5±0,9
			Contr	13,5±0,6	14,2±1,2	15,2±1,0	15,1±0,7
18-fenil-19,20-dinor-PGF _{2α} -IE	5	3	Exp	14,4±1,0	12,2±1,1	12,4±1,2	11,9±0,7*
			Contr	15,2±0,1	13,7±1,2	14,4±0,2	13,2±0,5

Bibliografia

Bill A (1975), Blood circulation and fluid dynamics in the eye, *Physiol, Rew*, 55: 383-417.

5 **Bito LZ, Draga A, Blanco DJ, Camras CB (1983)**. Long-term maintenance of reduced intraocular pressure by daily or twice daily topical application of prostaglandins to cat or rhesus monkey eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 24:312-319.

10 **Bito LZ, Camras CB, Gum GG and Resul B (1989)**. The ocular hypotensive effects and side effects of prostaglandins on the eyes of experimental animals. *Progress in clinical and biological research*, Vol 312. Ed Laszlo Z Bito and Johan Stjernschantz; Alan R Liss, Inc., New York.

15 **Camras CB, Bito LZ (1981)**. Reduction of intraocular pressure in normal and glaucomatous primate (*Aotus trivirgatus*) eyes by topically applied prostaglandin F_{2α}. *Curr Eye Res* 1:205-209.

Camras CB, Podos SM, Rosenthal JS, Lee PY, Severin CH (1987a). Multiple dosing of prostaglandin F_{2α} or epinephrine on cynomolgus monkey eyes. I. Aqueous humor dynamics. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28:463-469.

20 **Camras CB, Bhuyan KC, Podos SM, Bhuyan DK Master RWP (1987b)**. Multiple dosing of prostaglandin F_{2α} or epinephrine on cynomolgus monkey eyes. II. Slitlamp biomicroscopy, aqueous humor analysis, and fluorescein angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 28:921-926.

25 **Camras CB, Siebold EC, Lustgarten JS, Serle JB, Frisch SC, Podos SM, Bito LZ (1988)**. Reduction of IOP by prostaglandin F_{2α}-1-isopropyl ester topically applied in glaucoma patients. *Ophthalmology* 95 (Suppl): 129.

Crawford K, Kaufman P L, and True Gabel, B'A (1987). Pilocarpine antagonizes PGF_{2α}-induced ocular hypotension: Evidence for enhancement of uveoscleral outflow by PGF_{2α}. *Invest. Ophthalmol. Vis Sci* p. 11.

30 **Flach AJ, Eliason JA (1988)**. Topical prostaglandin E₂ effects on normal human intraocular pressure. *J Ocu Pharmacol* 4:13-18.

Giuffrè G (1985). The effects of prostaglandin F_{2α} in the human eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 222: 139-141.

35 **Kaufman PL (1986)**. Effects on intracamerally infused prostaglandins on outflow facility in cynomolgus monkey eyes with intact or retrodisplaced ciliary muscle. *Exp Eye Res* 43:819-827.

40 **Kerstetter JR, Brubaker RF, Wilson SE, Kullerstrand LJ (1988)**. Prostaglandin F_{2α}-1-isopropylester lowers intraocular pressure without decreasing aqueous humor flow. *Am J Ophthalmol* 105:30-34.

Lee P-Y, Shao H, Xu L, Qu C-K (1988). The effect of prostaglandin F_{2α} on intraocular pressure in normotensive human subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 29:1474-1477.

45 **Miller WL et al (1975)**. Biological Activities of 17-Phenyl-18,19,20-Trinor Prostaglandins. 9 p. 9-18.

Nilsson S F E, Stjernschantz J and Bill A (1987). PGF_{2α} increases uveoscleral outflow. *Invest. Ophthalmol. Vis Sci Suppl* p. 284.

50 **Villumsen J, Alm A (1989)**. Prostaglandin F_{2α}-isopropylester eye drops. Effects in normal human eyes. *Br J Ophthalmol* 73: 419-426.

55

60

65

ES 2 317 964 T3

REIVINDICACIONES

1. Ésteres alquílicos C1-C10 de 13,14-dihidro-17-fenil-18,19,20-trinor-PGF2 α .

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65