

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 658**

51 Int. Cl.:
A61K 31/5575 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06731937 .6**
96 Fecha de presentación: **11.04.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1871380**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.01.2008**

54 Título: **USO COMBINADO DE COMPUESTO DE PROSTAGLANDINA E INHIBIDOR DE LA BOMBA DE PROTONES PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS GASTROINTESTINALES.**

30 Prioridad:
12.04.2005 US 670238 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.01.2012

73 Titular/es:
**SUCAMPO AG
GRABEN 5
6300 ZUG, CH**

72 Inventor/es:
UENO, Ryuji

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 371 658 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

5 Uso combinado de compuesto de prostaglandina e inhibidor de la bomba de protones para el tratamiento de trastornos gastrointestinales

5 **Campo técnico**

10 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de prostaglandina específico y un inhibidor de H^+,K^+ -ATPasa, y el uso de la misma para tratar trastornos gastrointestinales en un sujeto mamífero usando la composición.

15 **Técnica antecedente**

15 Los inhibidores de la bomba de protones (PPI) son potentes inhibidores de la secreción ácida gástrica por inhibición de la H^+,K^+ -ATPasa, la enzima implicada en la etapa final de la producción de iones hidrógeno en las células parietales, y altamente eficaz en el tratamiento de enfermedades relacionadas con el ácido gástrico, tales como úlcera gástrica, úlcera sangrante, úlcera duodenal, úlcera inducida por AINE, úlcera péptica, esofagitis erosiva, enfermedad de reflujo gastroesofágico, infecciones por *Helicobacter pylori*, síndrome de Zollinger-Ellison, profilaxis asociada con AINE o inhibidor de la COX2, dispepsia y gastritis en seres humanos. Actualmente hay cinco PPI diferentes disponibles, incluyendo omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, esomeprazol y pantoprazol. Estos agentes son todos bencimidazoles sustituidos que inhiben la ruta común final de la secreción ácida gástrica.

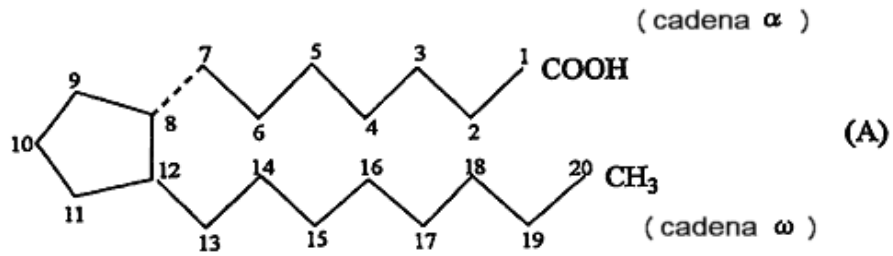
25 El reflujo gastroesofágico se refiere al movimiento retrógrado del contenido gástrico desde el estómago hacia el esófago. Cuando este reflujo conduce a afecciones sintomáticas o alteraciones histológicas, se conoce como enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD). El reflujo del material gástrico hacia el esófago puede conducir a inflamación, hiperplasia del revestimiento esofágico, úlceras esofágicas y esófago de Barrett. La GERD es habitualmente una afección crónica recurrente. Aproximadamente el 44% de la población adulta de los Estados Unidos experimenta acidez estomacal al menos una vez al mes, el 18% experimentan acidez estomacal al menos dos veces por semana y el 7% experimentan acidez estomacal a diario. Aproximadamente un millón de norteamericanos tienen esofagitis erosiva, y tantos como el 20% de estos individuos desarrollan complicaciones como estenosis esofágica. La terapia para la GERD está dirigida a eliminar los síntomas del paciente, disminuyendo la frecuencia y la duración del reflujo, cicatrizando la mucosa lesionada y evitando el desarrollo de complicaciones. La gestión de la GERD incluye una modificación del estilo de vida, terapia de supresión de ácido y posiblemente cirugía. Las modificaciones del estilo de vida incluyen la elevación de la cabecera de la cama, cambios en la dieta, dejar el tabaquismo y pérdida de peso. Los inhibidores de la bomba de protones son el pilar de la terapia de supresión de ácido para la GERD.

40 La enfermedad de úlcera péptica es también una enfermedad crónica tipificada por empeoramientos y remisiones. Aproximadamente el 10% de todos los norteamericanos desarrollarán una úlcera péptica durante su vida. La úlcera duodenal es más común que la úlcera gástrica. La úlcera duodenal se produce habitualmente en individuos entre 25 y 55 años de edad mientras que la úlcera gástrica se produce más frecuentemente en individuos entre 55 y 65 años de edad. Las úlceras pépticas se desarrollan a partir de anomalías en la secreción ácida, las defensas de la mucosa y la motilidad. *Helicobacter pylori* y las medicaciones antiinflamatorias no esteroideas también desempeñan un papel importante en el desarrollo de la úlcera gástrica. La terapia farmacológica para la enfermedad de úlcera péptica tiene como objetivo reducir la acidez gástrica y aumentar las defensas de la mucosa.

50 El síndrome de Zollinger-Ellison (ZES) es un estado hipersecretor ácido causado por un tumor que secreta gastrina en el páncreas. El ZES se produce en aproximadamente el 0,1% de los pacientes con úlcera duodenal. Se diagnostica cuando los pacientes tienen una producción de ácido basal superior a 15 meq/h. Los inhibidores de la bomba de protones son los fármacos de elección para la gestión del ZES.

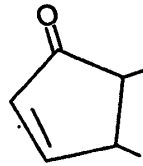
55 Los inhibidores de la bomba de protones son los fármacos de supresión de ácido más eficaces disponibles. Los cinco agentes disponibles parecen ser igualmente eficaces para tratar la GERD, la úlcera gástrica y la úlcera duodenal. Sin embargo, se describe que el esomeprazol 40 mg era más eficaz para controlar la secreción ácida que el omeprazol 40 mg, pantoprazol 40 mg o lansoprazol 30 mg (Medical Letter vol. 43 (W1103B), 2001). Debido a que los comprimidos de pantoprazol y rabeprazol no pueden triturarse o prepararse en una formulación en suspensión, estos dos PPI no están bien adaptados a pacientes pediátricos o a pacientes con dificultades de deglución (CIGNA HEALTHCARE COVERAGE POSITION Number 4005).

60 Las prostaglandinas (en lo sucesivo denominadas PG) son miembros de una clase de ácidos carboxílicos orgánicos que están contenidos en tejidos u órganos de seres humanos u otros mamíferos, y presentan una amplia variedad de actividad fisiológica. Las PG que se encuentran en la naturaleza (PG primarias) tienen generalmente un esqueleto de ácido prostanoico como se muestra en la fórmula (A):

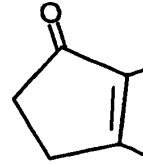


Las PG se clasifican en varios tipos de acuerdo con la estructura y los sustituyentes en el anillo de cinco miembros, por ejemplo,

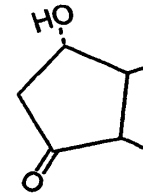
Prostaglandinas de la serie A (PGA);



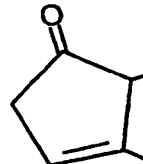
5 Prostaglandinas de la serie B (PGB);



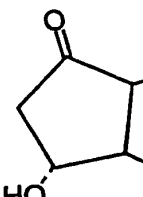
Prostaglandinas de la serie C (PGC);



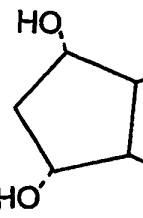
10 Prostaglandinas de la serie D (PGD);



Prostaglandinas de la serie E (PGE);



Prostaglandinas de la serie F (PGF);



15 y similares. Además, se clasifican en PG_1 que contienen un doble enlace 13,14; PG_2 que contienen dobles enlaces 5,6 y 13,14; y PG_3 que contienen dobles enlaces 5,6, 13,14 y 17,18. Se sabe que las PG tienen diversas actividades farmacológicas y fisiológicas, por ejemplo, vasodilatación, inducción de inflamación, agregación de plaquetas, estimulación del músculo uterino, estimulación de la actividad muscular intestinal, efectos antiulcerosos y similares.

20

Las prostaglandinas principales producidas en el sistema gastrointestinal (GI) humano son las de las series E, I y F (Sellin, *Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. (WB Saunders Company, 1998); Robert, *Physiology of the Gastrointestinal Tract* 1407-1434 (Raven, 1981); Rampton, *Prostaglandins: Biology and Chemistry of Prostaglandins and Related Eicosanoids* 323-344 (Churchill Livingstone, 1988); Hawkey, et al., *Gastroenterology*, 89: 1162-1188 (1985); Eberhart, et al., *Gastroenterology*, 109: 285-301 (1995)).

En condiciones fisiológicas normales, las prostaglandinas producidas endógenamente desempeñan un papel principal en el mantenimiento de la función GI, incluyendo la regulación de la motilidad y del tránsito intestinal, y la regulación de la consistencia fecal. (Sellin, *Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. (WB Saunders Company, 1998); Robert, *Physiology of the Gastrointestinal Tract* 1407-1434 (Raven, 1981); Rampton, *Prostaglandins: Biology and Chemistry of Prostaglandins and Related Eicosanoids* 323-344. (Churchill Livingstone, 1988); Hawkey, et al., *Gastroenterology*, 89: 1162-1188 (1985); Eberhart, et al., *Gastroenterology*, 109: 285-301 (1995); Robert, *Adv Prostaglandin Thromboxane Res*, 2: 507-520 (1976); Main, et al., *Postgrad Med J*, 64 Supl 1: 3-6 (1988); Sanders, *Am J Physiol*, 247: G117 (1984); Pairet, et al., *Am J Physiol*, 250 (3 pt 1): G302-G308 (1986); Gaginella, *Textbook of Secretory Diarrhea* 15-30 (Raven Press, 1990)). Cuando se administran en dosis farmacológicas, se ha demostrado que tanto la PGE₂ como la PGF_{2a} estimulan el tránsito intestinal y causan diarrea (Robert, *Physiology of the Gastrointestinal Tract* 1407-1434 (Raven, 1981); Rampton, *Prostaglandins: Biology and Chemistry of Prostaglandins and Related Eicosanoids* 323-344 (Churchill Livingstone, 1988); Robert, *Adv Prostaglandin Thromboxane Res*, 2: 507-520 (1976)). Además, el efecto secundario descrito más comúnmente del misoprostol, un análogo de PGE₁ desarrollado para el tratamiento de la enfermedad de úlcera péptica, es la diarrea (Monk, et al., *Drugs* 33 (1): 1-30 (1997)).

La PGE o la PGF pueden estimular la contracción intestinal, pero el efecto de acumulación de fluidos en el intestino es escaso. Por consiguiente, es poco práctico usar PGE o PGF como catárticos debido a los efectos secundarios tales como contracción intestinal que causan dolor abdominal.

Se ha descrito que múltiples mecanismos, incluyendo la modificación de las respuestas nerviosas entéricas, la alteración de la contracción del músculo liso, la estimulación de la secreción mucosa, la estimulación de la secreción iónica celular (en particular transporte electrogénico C1) y el aumento del volumen de fluido intestinal contribuyen a los efectos GI de las prostaglandinas (Robert, *Physiology of the Gastrointestinal Tract* 1407-1434 (Raven, 1981); Rampton, *Prostaglandins: Biology and Chemistry of Prostaglandins and Related Eicosanoids* 323-344 (Churchill Livingstone, 1988); Hawkey, et al., *Gastroenterology*, 89: 1162-1188 (1985); Eberhart, et al., *Gastroenterology*, 109: 285-301 (1995); Robert, *Adv Prostaglandin Thromboxane Res*, 2: 507-520 (1976); Main, et al., *Postgrad Med J*, 64 Supl 1: 3-6 (1988); Sanders, *Am J Physiol*, 247: G117 (1984); Pairet, et al., *Am J Physiol*, 250 (3 pt 1): G302-G308 (1986); Gaginella, *Textbook of Secretory Diarrhea* 15-30 (Raven Press, 1990); Federal Register Vol. 50, N° 10 (GP0, 1985); Pierce, et al., *Gastroenterology* 60 (1): 22-32 (1971); Beubler, et al., *Gastroenterology*, 90: 1972 (1986); Clarke, et al., *Am J Physiol* 259: G62 (1990); Hunt, et al., *J Vet Pharmacol Ther*, 8 (2): 165-173 (1985); Dajani, et al., *Eur J Pharmacol*, 34(1): 105-113 (1975); Sellin, *Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Management* 1451-1471 (WB Saunders Company, 1998)). Se ha demostrado además que las prostaglandinas tienen efectos citoprotectores (Sellin, *Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. (WB Saunders Company, 1998); Robert, *Physiology of the Gastrointestinal Tract* 1407-1434 (Raven, 1981); Robert, *Adv Prostaglandin Thromboxane Res* 2: 507-520 (1976); Wallace, et al., *Aliment Pharmacol Ther* 9: 227-235 (1995)).

Las Patentes de Estados Unidos N° 5.225.439, 5.166.174, 5.284.858, 5.428.062, 5.380.709, 5.886.034 y 6.265.440 describen que ciertos compuestos de prostaglandina E son eficaces para el tratamiento de úlceras tales como úlcera duodenal y úlcera gástrica.

La Patente de Estados Unidos N° 5.317.032 para Ueno et al. describe catárticos análogos de prostaglandinas, incluyendo la existencia de tautómeros bicíclicos, y la Patente de Estados Unidos N° 6.414.016 para Ueno describe los tautómeros bicíclicos como que tienen una actividad pronunciada como agentes antiestreñimiento. Los tautómeros bicíclicos, sustituidos por uno o más átomos de halógeno pueden emplearse en pequeñas dosis para aliviar el estreñimiento. En la posición C-16, especialmente átomos de flúor, pueden emplearse en pequeñas dosis para aliviar el estreñimiento.

La publicación de Patente de Estados Unidos N° 2003/0130352 para Ueno et al. describe que un compuesto de prostaglandina abre y activa canales de cloro, especialmente canales C1C, más especialmente el canal C1C-2.

La publicación de Patente de Estados Unidos N° 2003/0166632 para Ueno describió que un agente de apertura de canales C1C-2 es eficaz para el tratamiento de una enfermedad o afección sensible a la apertura del canal C1C-2.

La publicación de Patente de Estados Unidos N° 2003/0119898 para Ueno et al. describe una composición específica de un análogo de prostaglandina halogenado para el tratamiento y la prevención del estreñimiento.

La publicación de Patente de Estados Unidos N° 2004/0138308 para Ueno et al. describe un agente de apertura de canales de cloro, especialmente un compuesto de prostaglandina para el tratamiento del malestar abdominal, y el

tratamiento de trastornos gastrointestinales funcionales, tales como síndrome de intestino irritable y dispepsia funcional.

5 La Publicación Internacional N° WO00/35448 describe una formulación farmacéutica que comprende un inhibidor de la bomba de protones y un análogo de prostaglandina antiselector gástrico específico para su uso en el tratamiento de trastornos gastrointestinales.

10 Se describe que el misoprostol, uno de los análogos de prostaglandina antiselectores gástricos, inhibe la agregación de plaquetas (Journal of Physiology and Pharmacology 2002, 53, 4, 635-641). También se describe que el ornoprostil, uno de los análogos de prostaglandina antiselectores gástricos, tiene un efecto antiaglutinación plaquetaria para aumentar el sangrado, de modo que debería administrarse con cuidado al paciente con úlcera hemorrágica (prospecto del ornoprostil).

15 Descripción de la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar una nueva combinación de compuestos conocidos útiles para tratar trastornos gastrointestinales. En otras palabras, un objeto de la presente invención es proporcionar una nueva composición útil para tratar trastornos gastrointestinales.

20 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende:

- (a) una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de prostaglandina (PG) representado por la fórmula (II) representada adicionalmente a continuación
- 25 (b) una cantidad farmacéuticamente eficaz de un inhibidor de la bomba de protones y un excipiente farmacéuticamente adecuado. La composición es útil para el tratamiento de trastornos gastrointestinales.

La presente invención también se refiere al uso de la composición anterior para tratar trastornos gastrointestinales en un sujeto mamífero, que comprende administrar al sujeto que lo necesite una combinación de

- 30 (a) una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de prostaglandina (PG) representado por la fórmula (II)
- y
- (b) una cantidad farmacéuticamente eficaz de un inhibidor de la bomba de protones.

35 La presente invención se refiere además a un uso combinado de (a) un compuesto de prostaglandina (PG) representado por la fórmula (II) y (b) un inhibidor de la bomba de protones para fabricar una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos gastrointestinales en un sujeto mamífero.

40 Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 es una gráfica que muestra los efectos de la 13,14-dihidro-15-ceto-16,16-difluoro-PGE1 (Compuesto 1) sobre la producción de ácido total en ratas. Los valores son las Medias \pm E.T. de 6 animales. $##p < 0,01$ en comparación con el grupo de control tratado con solución salina mediante la prueba t de Student.

45 Descripción detallada de la invención

(a) El compuesto de fórmula (II)

50 La nomenclatura de los compuestos de prostaglandina usados en la presente memoria se basa en el sistema de numeración del ácido prostanoico representado en la fórmula (A) anterior.

La fórmula (A) muestra un esqueleto básico de los átomos de carbono C-20, pero la presente invención no se limita a los que tienen el mismo número de átomos de carbono. En la fórmula (A), la numeración de los átomos de carbono que constituyen el esqueleto básico de los compuestos de PG comienza en el ácido carboxílico (numerado 1), y los átomos de carbono en la cadena α están numerados de 2 a 7 hacia el anillo de cinco miembros, los del anillo son del 8 al 12, y los de la cadena ω son del 13 al 20. Cuando el número de átomos de carbono se disminuye en la cadena α , el número se suprime en el orden que comienza por la posición 2; y cuando el número de átomos de carbono se aumenta en la cadena α , los compuestos se denominan como los compuestos de sustitución que tienen sustituyentes respectivos en la posición 2 en lugar del grupo carboxi (C-1). De forma similar, cuando el número de átomos de carbono se disminuye en la cadena ω , el número se suprime en el orden que comienza por la posición 20; y cuando el número de átomos de carbono se aumenta en la cadena ω , los átomos de carbono más allá de la posición 20 se denominan como sustituyentes. La estereoquímica de los compuestos es la misma que la de la fórmula (A) anterior a menos que se especifique otra cosa.

65 En general, cada uno de los términos PGD, PGE y PGF representa un compuesto de PG que tiene grupos hidroxilo en

las posiciones 9 y/u 11, pero en la presente memoria descriptiva, estos términos también incluyen los que tienen sustituyentes distintos del grupo hidroxilo en las posiciones 9 y/u 11. Dichos compuestos se denominan compuestos de PG 9-deshidroxilo-9-sustituidos o compuestos de PG 11-deshidroxilo-11-sustituidos. Un compuesto de PG que tiene hidrógeno en lugar del grupo hidroxilo se denomina simplemente compuesto de 9- u 11-desoxi-PG.

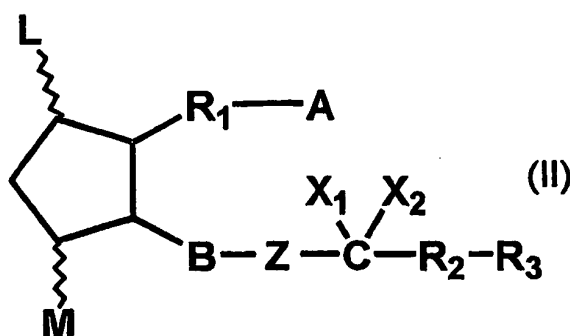
Como se ha indicado anteriormente, la nomenclatura de los compuestos de PG se basa en el esqueleto del ácido prostanoico. Sin embargo, en el caso de que el compuesto tenga una estructura parcial similar a la de una prostaglandina, puede usarse la abreviatura "PG". Por lo tanto, un compuesto de PG cuya cadena α se prolonga en dos átomos de carbono, es decir, que tiene 9 átomos de carbono en la cadena α , se denomina compuesto de 2-descarboxi-2-(2-carboxietil)-PG. De forma similar, un compuesto de PG que tiene 11 átomos de carbono en la cadena α se denomina compuesto de 2-descarboxi-2-(4-carboxibutil)-PG. Además, un compuesto de PG cuya cadena ω se prolonga en dos átomos de carbono, es decir, que tiene 10 átomos de carbono en la cadena ω , se denomina compuesto de 20-etil-PG. Estos compuestos, sin embargo, también pueden denominarse de acuerdo con la nomenclatura de la IUPAC.

Los ejemplos de los análogos (incluyendo derivados sustituidos) o derivados incluyen un compuesto de PG cuyo grupo carboxilo en el extremo de la cadena α está esterificado; un compuesto cuya cadena α está prolongada; sal fisiológicamente aceptable del mismo; un compuesto que tiene un doble enlace en la posición 2-3 o un triple enlace en la posición 5-6, un compuesto que tiene un sustituyente o sustituyentes en las posiciones 3, 5, 6, 16, 17, 18, 19 y/o 20; y un compuesto que tiene un grupo alquilo inferior o un hidroxialquilo (inferior) en la posición 9 y/u 11 en lugar del grupo hidroxilo.

De acuerdo con la presente invención, los sustituyentes preferidos en la posición 3, 17, 18 y/o 19 incluyen alquilo que tiene 1-4 átomos de carbono, especialmente metilo y etilo. Los sustituyentes preferidos en la posición 16 incluyen alquilo inferior, tal como metilo y etilo, hidroxilo, átomos de halógeno tales como cloro y flúor, y arilo tal como trifluorometilfenilo. Los sustituyentes preferidos en la posición 17 incluyen alquilo inferior, tal como metilo y etilo, hidroxilo, átomos de halógeno tales como cloro y flúor, arilo tal como trifluorometilfenilo. Los sustituyentes preferidos en la posición 20 incluyen alquilo inferior saturado o insaturado tal como alquilo C1-4, alcoxi inferior tal como alcoxi C1-4, y alcoxi alquilo inferior tal como alcoxi C1-4-alquilo C1-4. Los sustituyentes preferidos en la posición 5 incluyen átomos de halógeno tales como cloro y flúor. Los sustituyentes preferidos en la posición 6 incluyen un grupo oxo que forma un grupo carbonilo. La estereoquímica de las PG que tienen un sustituyente hidroxilo, alquilo inferior o hidroxialquilo (inferior) en la posición 9 y/u 11 puede ser α , β o una mezcla de las mismas.

Además, los análogos y derivados anteriores pueden ser compuestos que tengan un grupo alcoxi, cicloalquilo, cicloalquilo, fenilo o fenilo en el extremo de la cadena ω , en el que la cadena es más corta que las PG primarias.

Un compuesto preferido usado en la presente invención está representado por la fórmula (II):

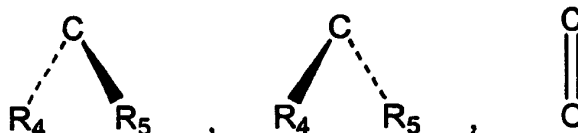


en la que L y M son hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo inferior, hidroxialquilo (inferior), alcoilo inferior u oxo, en la que al menos uno de L y M es un grupo distinto de hidrógeno, y el anillo de cinco miembros puede tener uno o más dobles enlaces;

A es -CH₃, o -CH₂OH, -COCH₂OH-COOH o un derivado funcional de los mismos;

B es un enlace sencillo, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -C≡C-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH=CH-CH₂-, -CH₂-CH=CH-, C≡C-CH₂- o -CH₂-C≡C-;

Z es



o un enlace sencillo

en el que R_4 y R_5 son hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior o hidroxialquilo (inferior), en el que R_4 y R_5 no son hidroxilo y alcoxi inferior al mismo tiempo;

X_1 y X_2 son hidrógeno, alquilo inferior o halógeno;

5 R_1 es un resto hidrocarburo alifático bivalente inferior o medio saturado o insaturado, que no está sustituido o que está sustituido con un grupo halógeno, alquilo, hidroxilo, oxo, arilo o heterocíclico, y al menos uno de los átomos de carbono en el hidrocarburo alifático está opcionalmente sustituido por oxígeno, nitrógeno o azufre;

R_2 es un enlace sencillo o alquileo inferior; y

10 R_3 es alquilo inferior, alcoxi inferior, alcanoiloxi inferior, cicloalquilo (inferior), cicloalquiloxi (inferior), arilo, ariloxi, grupo heterocíclico o grupo heterocíclico-oxi, con tal de que uno de X_1 y X_2 esté sustituido por halógeno y/o Z sea $C=O$.

En la fórmula anterior, el término "insaturado" en las definiciones para R_1 y R_a pretende incluir al menos uno o más dobles enlaces y/o triples enlaces que están de forma aislada, por separado o en serie presentes entre los átomos de carbono de las cadenas principales y/o laterales. De acuerdo con la nomenclatura habitual, un enlace insaturado entre dos posiciones en serie está representado por denotar el número inferior de las dos posiciones, y un enlace insaturado entre dos posiciones distales está representado por denotar ambas posiciones.

La expresión "hidrocarburo alifático inferior o medio" se refiere a un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 14 átomos de carbono (para una cadena lateral son preferibles de 1 a 3 átomos de carbono) y preferentemente de 1 a 10, especialmente de 1 a 8 átomos de carbono.

La expresión "átomo de halógeno" abarca flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "inferior" a lo largo de la memoria descriptiva pretende incluir un grupo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono a menos que se especifique otra cosa.

La expresión "alquilo inferior" se refiere a un grupo hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono e incluye, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo y hexilo.

30 La expresión "alquileo inferior" se refiere a un grupo hidrocarburo saturado bivalente de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono e incluye, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, isopropileno, butileno, isobutileno, t-butileno, pentileno y hexileno.

35 La expresión "alcoxi inferior" se refiere a un grupo de alquilo inferior-O-, en el que el alquilo inferior es como se ha definido anteriormente.

La expresión "hidroxialquilo (inferior)" se refiere a un alquilo inferior como se ha definido anteriormente que está sustituido con al menos un grupo hidroxilo tal como hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo y 1-metil-1-hidroxietilo.

40 La expresión "alcanoiloxi inferior" se refiere a un grupo representado por la fórmula $RCO-O-$, en la que $RCO-$ es un grupo acilo formado por la oxidación de un grupo alquilo inferior como se ha definido anteriormente, tal como acetilo.

45 La expresión "cicloalquilo (inferior)" se refiere a un grupo cíclico formado por ciclación de un grupo alquilo inferior como se ha definido anteriormente, pero contiene tres o más átomos de carbono, e incluye, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

La expresión "cicloalquiloxi (inferior)" se refiere al grupo de cicloalquilo (inferior)-O-, en el que el cicloalquilo (inferior) es como se ha definido anteriormente.

50 El término "arilo" puede incluir anillos hidrocarburo aromáticos sustituidos o no sustituidos (preferentemente grupos monocíclicos), por ejemplo, fenilo, toliilo, xililo. Son ejemplos de los sustituyentes átomo de halógeno y haloalquilo (inferior), en los que el átomo de halógeno y el alquilo inferior son como se han definido anteriormente.

55 El término "ariloxi" se refiere a un grupo representado por la fórmula $ArO-$, en la que Ar es arilo como se ha definido anteriormente.

La expresión "grupo heterocíclico" puede incluir de mono- a tricíclico, preferentemente un grupo heterocíclico monocíclico que es de 5 a 14, preferentemente un anillo de 5 a 10 miembros que tiene un átomo de carbono opcionalmente sustituido y de 1 a 4, preferentemente de 1 a 3 de 1 ó 2 tipos de heteroátomos seleccionados de átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y átomo de azufre. Los ejemplos del grupo heterocíclico incluyen furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, furazanilo, piranilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, 2-pirrolinilo, pirrolidinilo, 2-imidazolinilo, imidazolidinilo, 2-pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidino, piperazinilo, morfolino, indolilo, benzotienilo, quinolilo, isoquinolilo, purinilo, quinazolinilo, carbazolilo, acridinilo, fenantridinilo, bencimidazolilo, bencimidazolinilo, benzotiazolilo, fenotiazinilo. Los ejemplos del sustituyente incluyen en este caso halógeno, y grupo alquilo inferior sustituido con halógeno, en el que el átomo de halógeno y el

grupo alquilo inferior son como se han descrito anteriormente.

La expresión "grupo heterocíclico-oxi" significa un grupo representado por la fórmula HcO- , en la que Hc es un grupo heterocíclico como se ha descrito anteriormente.

5 La expresión "derivado funcional" de A incluye sales (preferentemente sales farmacéuticamente aceptables), éteres, ésteres y amidas.

10 Las "sales farmacéuticamente aceptables" incluyen sales no tóxicas usadas convencionalmente, por ejemplo una sal con una base inorgánica tal como una sal de metal alcalino (tal como sal de sodio y sal de potasio), una sal de metal alcalinotérreo (tal como sal de calcio y sal de magnesio), una sal de amonio; o una sal con una base orgánica, por ejemplo, una sal de amina (tal como sal de metilamina, sal de dimetilamina, sal de ciclohexilamina, sal de bencilamina, sal de piperidina, sal de etilendiamina, sal de etanolamina, sal de dietanolamina, sal de trietanolamina, sal de tris(hidroximetilamino)etano, sal de mono-metil-monoetanolamina, sal de procaína y sal de cafeína), una sal de aminoácido básico (tal como sal de arginina y sal de lisina), sal de tetraalquilamonio y similares. Estas sales pueden prepararse por un proceso convencional, por ejemplo a partir del ácido y base correspondientes o por intercambio salino.

20 Los ejemplos de los éteres incluyen éteres de alquilo, por ejemplo, éteres de alquilo inferior tales como éter metílico, éter etílico, éter propílico, éter isopropílico, éter butílico, éter isobutílico, éter t-butílico, éter pentílico y éter 1-ciclopropiletílico; y éteres de alquilo medio o superior tales como éter octílico, éter dietilhexílico, éter laurílico y éter cetílico; éteres insaturados tales como éter oleílico y éter linoléico; éteres de alqueno inferior tales como éter vinílico, éter alílico; éteres de alqueno inferior tales como éter etínico y éter propínico; éteres de hidroxialquilo (inferior) tales como éter hidroxietílico y éter hidroxisopropílico; éteres de alcoxi inferior alquilo (inferior) tales como éter metoximetílico y éter 1-metoxietílico; éteres de arilo opcionalmente sustituidos tales como éter fenílico, éter tosilico, éter t-butilfenílico, éter salicílico, éter 3,4-di-metoxifenílico y éter benzamidofenílico; y éteres de arilalquilo (inferior) tales como éter bencílico, éter tritílico y éter benzhidrílico.

30 Los ejemplos de los ésteres incluyen ésteres alifáticos, por ejemplo, ésteres de alquilo inferior tales como éster metílico, éster etílico, éster propílico, éster isopropílico, éster butílico, éster isobutílico, éster t-butílico, éster pentílico y éster 1-ciclopropiletílico; ésteres de alqueno inferior, tales como éster vinílico y éster alílico; ésteres de alqueno inferior tales como éster etínico y éster propínico; éster de hidroxialquilo (inferior) tales como éster hidroxietílico; ésteres de alcoxi inferior alquilo (inferior) tales como éster metoximetílico y éster 1-metoxietílico; y ésteres de arilo opcionalmente sustituidos tales como, por ejemplo, éster fenílico, éster toílico, éster t-butilfenílico, éster salicílico, éster 3,4-di-metoxifenílico y éster benzamidofenílico; y éster de arilalquilo (inferior) tal como éster bencílico, éster tritílico y éster benzhidrílico.

40 La amida de A significa un grupo representado por la fórmula $-\text{CONR}'\text{R}''$, en la que cada uno de R' y R'' es hidrógeno, alquilo inferior, arilo, alquil- o aril-sulfonilo, alqueno inferior y alqueno inferior, e incluyen, por ejemplo, amidas de alquilo inferior tales como metilamida, etilamida, dimetilamida y dietilamida; arilamidas tales como anilida y toluidida; y alquil- o aril-sulfonilamidas, tales como metilsulfonilamida, etilsulfonilamida y toilsulfonilamida.

45 Los ejemplos preferidos de L y M incluyen hidrógeno, hidroxilo y oxo, y especialmente, M es hidroxilo y L es oxo, que tiene una estructura de anillo de 5 miembros del denominado tipo PGE.

El ejemplo preferido de A es $-\text{COOH}$, su sal farmacéuticamente aceptable, éster o amida del mismo.

50 El ejemplo preferido de X_1 y X_2 es que ambos sean átomos de halógeno, y más preferentemente, átomos de flúor, denominado tipo 16,16-difluoro.

El R_1 preferido es un resto hidrocarburo que contiene 1-10 átomos de carbono, preferentemente 6-10 átomos de carbono. Además, al menos un átomo de carbono en el hidrocarburo alifático está opcionalmente sustituido por oxígeno, nitrógeno o azufre. Los ejemplos de R_1 incluyen, por ejemplo, los grupos siguientes:

55 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$,
 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$,
60 $-\text{CH}_2-\text{CH}\equiv\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$,
65 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$,

- 5
- CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-,
 - CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-,
 - CH₂-CH=CH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-,
 - CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH=CH-,
 - CH₂-C≡C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, y
 - CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-.

10 El Ra preferido es un hidrocarburo que contiene 1-10 átomos de carbono, más preferentemente, 1-8 átomos de carbono. El Ra puede tener una o dos cadenas laterales que tienen un átomo de carbono.

15 La realización más preferida es un compuesto de prostaglandina que es un compuesto de 13,14-dihidro-15-ceto-16,16-difluoro-prostaglandina E₁ o compuesto de 13,14-dihidro-15-ceto-16,16-difluoro-18-metil-prostaglandina E₁.

15 La configuración del anillo y las cadenas α y/u ω en la fórmula (II) anterior pueden ser iguales o diferentes de las de las PG primarias. Sin embargo, la presente invención también incluye una mezcla de un compuesto que tiene una configuración de tipo primario y un compuesto de una configuración de tipo no primario.

20 En la presente invención, el compuesto de PG que es dihidro entre 13 y 14, y ceto(=O) en la posición 15 puede estar en el equilibrio de ceto-hemiacetal por formación de un hemiacetal entre el hidroxilo en la posición 11 y el ceto en la posición 15.

Por ejemplo, se ha puesto de manifiesto que cuando ambos de X₁ y X₂ son átomos de halógeno, especialmente átomos de flúor, el compuesto contiene un isómero tautomérico, compuesto bicíclico.

25 Si dichos isómeros tautoméricos como anteriormente están presentes, la proporción de ambos isómeros tautoméricos varía con la estructura del resto de la molécula o la clase del sustituyente presente. A veces puede estar presente predominantemente un isómero en comparación con el otro. Sin embargo, se apreciará que la presente invención incluye ambos isómeros.

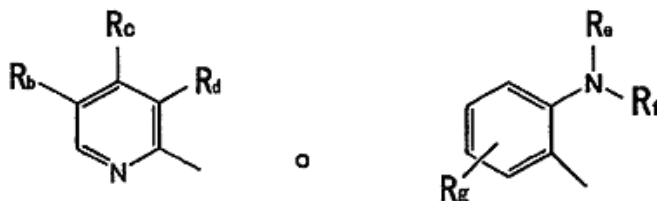
30 Algunos de los compuestos usados en la presente invención pueden prepararse por el método descrito en los documentos USP N° 5.073.569, 5.166.174, 5.221.763, 5.212.324, 5.739.161 y 6.242.485.

(b) Inhibidor de la bomba de protones

35 Los inhibidores de la bomba de protones usados en la presente invención incluyen los compuestos de la fórmula general (III), una sal alcalina de los mismos, uno de los enantiómeros individuales de los mismos o una sal alcalina de uno de los enantiómeros:

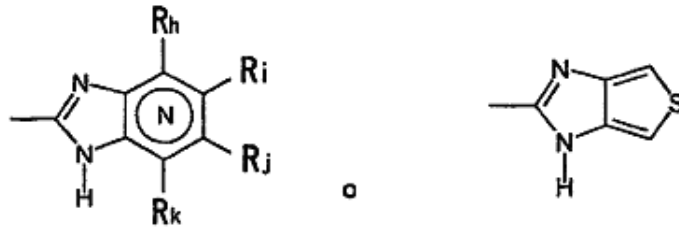


40 en la que, Het₁ es



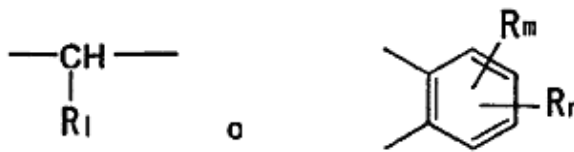
45 en la que R_b, R_c y R_d son iguales o diferentes y seleccionados de hidrógeno, alquilo, alcoxi opcionalmente sustituido por flúor, alquiltio, alcoxiarcoxi, dialquilamino, piperidino, morfolino, halógeno, fenilo y fenilalcoxi, R_e y R_f son iguales o diferentes y seleccionados de hidrógeno, alquilo y arilalquilo, y R_g es hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, alquilo o alcoxi;

50 Het₂ es



5 en la que R_h - R_k son iguales o diferentes y seleccionados de hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, haloalcoxi, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, oxazolinilo, trifluoroalquilo, o los grupos adyacentes R_h - R_k forman estructuras de anillo que pueden estar adicionalmente sustituidas, y

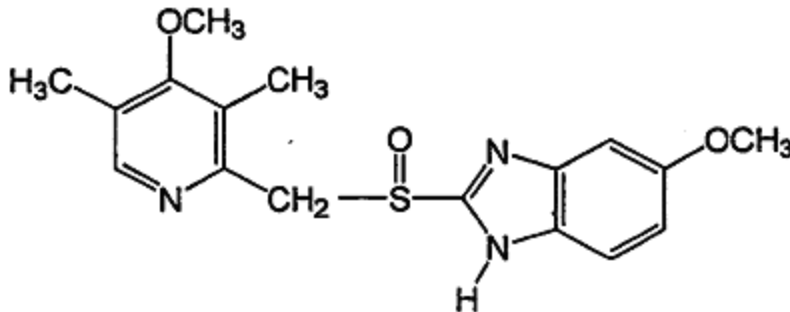
N en el centro del anillo de benceno del resto bencimidazol significa que uno de los átomos de carbono del anillo sustituido por R_h - R_k opcionalmente puede cambiarse por un átomo de nitrógeno sin ningún sustituyente; y X es



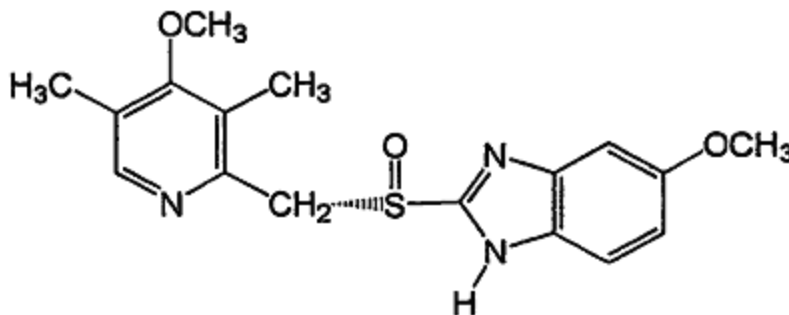
10

en la que R_l es hidrógeno o forma una cadena de alquileo junto con R_d , y R_m y R_n son iguales o diferentes y seleccionados de hidrógeno, halógeno o alquilo.

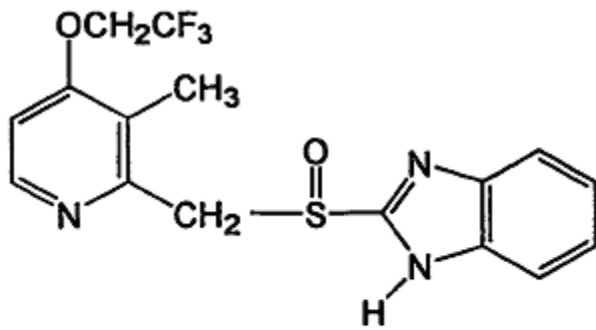
15 Son ejemplos de compuestos específicamente preferidos de acuerdo con la fórmula (III)



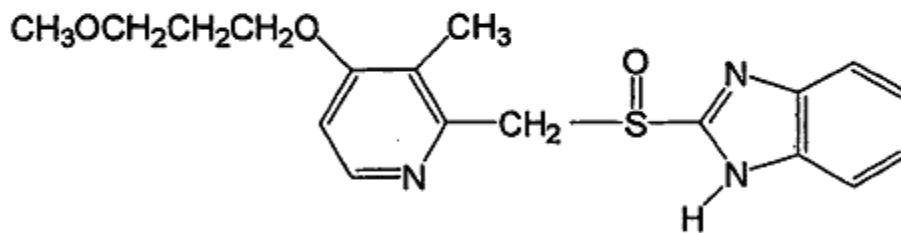
Omeprazol



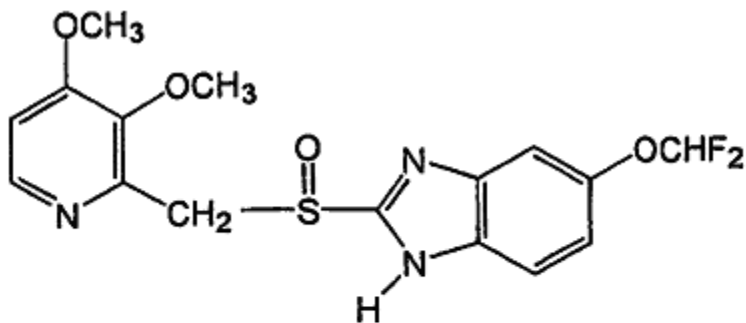
Esomeprazol



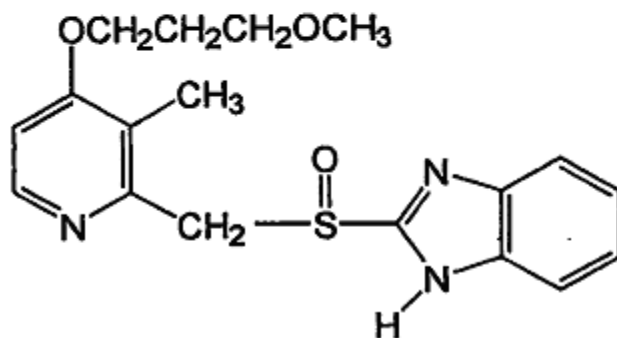
Lansoprazol



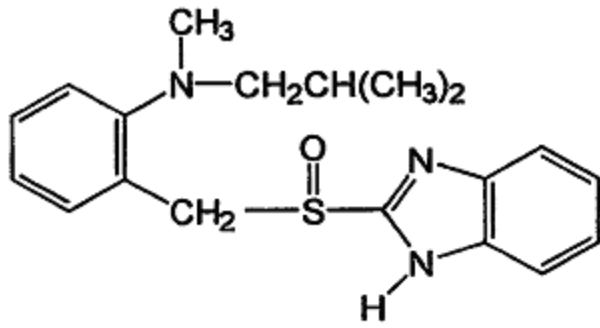
Rabeprazol



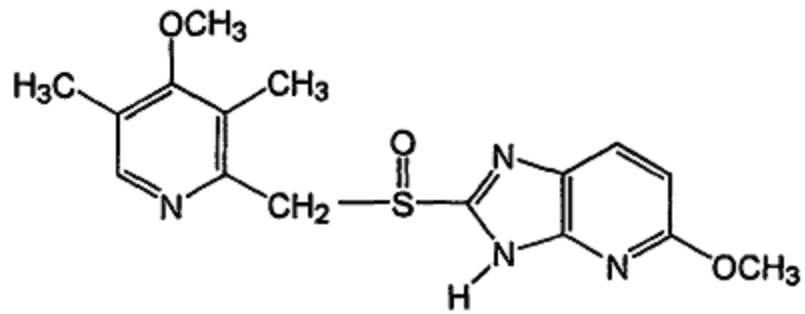
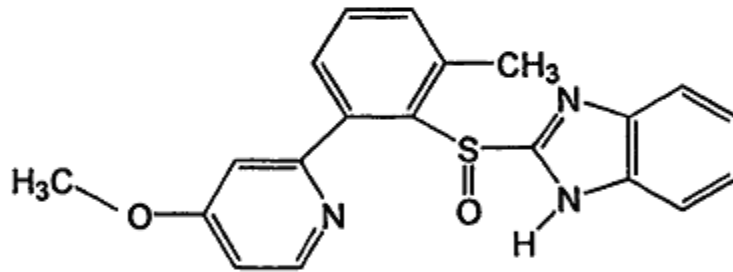
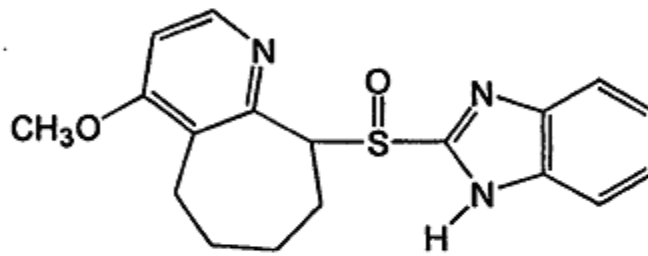
Pantoprazol

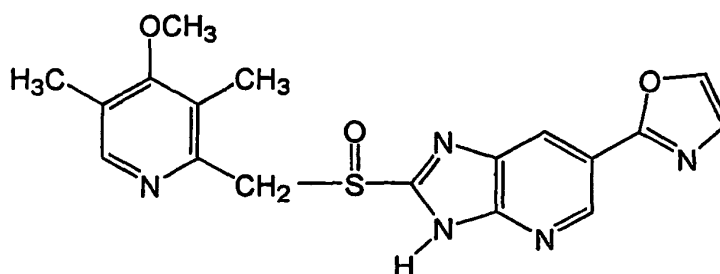


Pariprazol



Leminoprazol





Los compuestos usados en la presente memoria pueden usarse en forma neutra o en forma de una sal alcalina, tal como por ejemplo las sales de Mg^{2+} , Ca^{2+} , Na^+ o K^+ . Los compuestos también pueden usarse en forma de uno de sus enantiómeros individuales o una sal alcalina del enantiómero individual.

Los compuestos preferidos de los inhibidores de la bomba de protones usados en la presente memoria son omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, esomeprazol, rabeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, uno de sus enantiómeros individuales o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, especialmente, omeprazol, lansoprazol y esomeprazol magnesio, más especialmente, omeprazol y lansoprazol.

El excipiente farmacéuticamente adecuado

De acuerdo con la invención, la composición puede formularse en cualquier forma. Por lo tanto, el excipiente farmacéuticamente adecuado puede seleccionarse dependiendo de la forma deseada de la composición. De acuerdo con la invención, un "excipiente farmacéuticamente adecuado" significa una sustancia inerte, que es adecuada para la forma, combinada con el ingrediente activo de la invención.

Por ejemplo, una composición sólida para administración oral de la presente invención puede incluir comprimidos, preparaciones, gránulos y similares. En dicha composición sólida, uno o más ingredientes activos pueden mezclarse con al menos un diluyente inactivo, por ejemplo, lactosa, manitol, glucosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, almidón, polivinilpirrolidona, aluminato metasilicato de magnesio y similares. De acuerdo con la preparación habitual, la composición puede contener aditivos distintos de un diluyente inactivo, por ejemplo, lubricante tal como estearato de magnesio; disgregante tal como gluconato cálcico fibroso; estabilizante tal como ciclodextrina, por ejemplo, α -, β - o γ -ciclodextrina; ciclodextrina eterificada tal como dimetil- α -, dimetil- β -, trimetil- β -, o hidroxipropil- β -ciclodextrina; ciclodextrina ramificada tal como glucosil-, maltosil-ciclodextrina; ciclodextrina formilada, ciclodextrina que contiene azufre; fosfolípido y similares. Cuando se usan las ciclodextrinas anteriores, a veces puede formarse un compuesto de inclusión con ciclodextrinas para aumentar la estabilidad. Como alternativa, a veces puede usarse fosfolípido para formar un liposoma, dando como resultado una estabilidad aumentada.

Los comprimidos o píldoras pueden recubrirse con una película soluble en el estómago o en el intestino tal como azúcar, gelatina, hidroxipropilcelulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa según sea necesario. Además, pueden formarse como cápsulas con sustancias absorbibles tales como gelatinas. Preferentemente, la composición se formula en una cápsula de gelatina blanda con contenido líquido del compuesto de prostaglandina específico y un triglicérido de ácido graso de cadena media. Los ejemplos del triglicérido de ácido graso de cadena media usado en la presente invención incluyen un triglicérido de un ácido graso saturado o insaturado que tiene 6-14 átomos de carbono que pueden tener una cadena ramificada. Un ácido graso preferido es un ácido graso saturado de cadena lineal, por ejemplo ácido caproico (C6), ácido caprílico (C8), ácido cáprico (C10), ácido láurico (C12) y ácido mirístico (C14). Además, pueden usarse dos o más triglicéridos de ácidos grasos de cadena media en combinación. Se describen excipientes adecuados adicionales en el documento US 6.583.174.

Una composición líquida para administración oral puede ser una emulsión, solución, suspensión, jarabe o elixir farmacéuticamente aceptable, así como un diluyente inactivo usado en general. Dicha composición puede contener, además del diluyente inactivo, adyuvantes tales como lubricantes y suspensiones, agentes edulcorantes, agentes saporíferos, conservantes, solubilizantes, antioxidantes y similares. Los detalles de los aditivos pueden seleccionarse de los descritos en cualquier libro de texto general en el campo farmacéutico. Dichas composiciones líquidas pueden incluirse directamente en cápsulas blandas. Las soluciones para administración parenteral, por ejemplo, supositorio, enema y similares de acuerdo con la presente invención incluyen una solución estéril acuosa o no acuosa, suspensión, emulsión, detergentes y similares. La solución y suspensión acuosa incluye, por ejemplo, agua destilada, solución salina fisiológica y solución de Ringer.

La solución y suspensión no acuosa incluye, por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol, triglicérido de ácido graso y aceite vegetal tal como aceite de oliva, alcoholes tales como etanol, polisorbato y similares. Dicha composición puede contener adyuvantes tales como conservantes, agente humectante, emulsionante, dispersante, antioxidantes y similares.

Los ejemplos de las composiciones inyectables de la presente invención para administración parenteral incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones estériles acuosas y no acuosas. Los diluyentes para la solución o suspensión acuosa pueden incluir, por ejemplo, agua destilada para inyección, solución salina fisiológica y solución de Ringer.

5 Los diluyentes no acuosos para solución y suspensión pueden incluir, por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales tales como aceite de oliva, alcoholes tales como etanol y polisorbato. La composición puede comprender además aditivos tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes dispersantes y similares. Pueden esterilizarse por filtración a través de, por ejemplo, un filtro de retención de bacterias, preparación del compuesto con un esterilizante, o por medio de esterilización con gas o irradiación con un radioisótopo. La composición inyectable también puede proporcionarse como una composición de polvo esterilizado que se disolverá en un disolvente esterilizado para inyección antes del uso.

15 Otra forma de la presente composición es un supositorio o pesario, que puede prepararse mezclando los ingredientes activos en una base convencional tal como manteca de cacao que se ablanda a temperatura corporal, y pueden usarse tensioactivos no iónicos que tienen temperaturas de ablandamiento adecuadas para mejorar la capacidad de absorción.

20 De acuerdo con el método de la invención, la composición de la presente invención puede administrarse por vía sistémica o localmente por medio de administración oral o parenteral, incluyendo un supositorio, enema y similares. Pueden administrarse composiciones únicas o múltiples para conseguir la dosis deseada.

25 De acuerdo con la presente invención, un sujeto mamífero puede tratarse mediante la presente invención por administración de la combinación de los compuestos especificados en la presente invención. El sujeto mamífero puede ser cualquier sujeto incluyendo un ser humano. Los compuestos pueden aplicarse por vía sistémica o tópicamente. Habitualmente, los compuestos pueden administrarse por administración oral, inyección intravenosa (incluyendo infusión), inyección subcutánea, administración intrarrectal, administración intravaginal, administración transdérmica y similares. La dosis puede variar dependiendo de la cepa del animal, de la edad, del peso corporal, del síntoma a tratar, del efecto terapéutico deseado, de la vía de administración, del periodo de tratamiento y similares. Por ejemplo, puede obtenerse un efecto satisfactorio por administración sistémica 1-6, preferentemente 1-4 veces al día o administración continua de una combinación de 0,001-100000 μg , preferentemente 0,1-10000 μg , más preferentemente 0,1-1000 μg y especialmente 1-100 μg del compuesto de prostaglandina específico, y 1-200 mg, más preferentemente 1-60 mg de inhibidor de H^+, K^+ -ATPasa en cada dosis.

35 El término "combinación" usado en la presente memoria significa que los ingredientes activos, el compuesto de prostaglandina específico y el PPI, se administran ambos al paciente simultáneamente en forma de una sola entidad o dosificación, o se administran ambos al paciente como entidades separadas simultáneamente o de forma secuencial sin límites de tiempo específicos, en el que dicha administración proporciona niveles terapéuticamente eficaces de los dos componentes en el cuerpo, preferentemente al mismo tiempo.

40 El término "tratamiento" usado en la presente memoria incluye cualquier medio de control tal como prevención, cuidado, alivio de la afección, atenuación de la afección y detención de su progresión.

45 Los compuestos de prostaglandina específicos usados en la presente memoria tienen una actividad antiulcerosa significativa y una actividad citoprotectora, incluyendo una actividad para inducir la recuperación de la función de barrera en el tracto gastrointestinal, y no afectan significativamente a la producción ácida gástrica ni a la aglutinación de plaquetas inducida por ATP. Estos hechos sugieren que la actividad antiulcerosa de los compuestos de prostaglandina específicos no procede de la inhibición de la secreción ácida gástrica, lo que es diferente del mecanismo de acción del inhibidor de H^+, K^+ -ATPasa. Por consiguiente, la combinación tiene la ventaja, por contener el componente (a) y (b), de que tiene un efecto superior sobre los trastornos gastrointestinales, permitiendo de este modo reducir la dosificación y/o disminuir los efectos secundarios.

50 Los "trastornos gastrointestinales" usados en la presente memoria incluyen, por ejemplo, pero sin limitación, úlcera gástrica, úlcera sangrante, úlcera duodenal, úlcera inducida por AINE, úlcera péptica, esofagitis erosiva, enfermedad de reflujo gastroesofágico, infecciones por *Helicobacter pylori*, síndrome de Zollinger-Ellison, profilaxis asociada con AINE o inhibidor de la COX2, dispepsia, gastritis, sangrado gastrointestinal, úlceras esofágicas y esófago de Barrett.

Los detalles adicionales de la presente invención se entenderán con referencia a ejemplos de ensayo.

60 Ejemplo 1

Cada grupo de animales de ensayo usado consistía en 10 ratas macho de la cepa Crj: Wistar. Los animales se dejaron en ayunas durante 24 horas antes de la administración oral del Compuesto 1 (13,14-dihidro-15-ceto-16,16-difluoro-PGE1) o del vehículo. Diez minutos después de la administración oral de la muestra de ensayo o del vehículo, todas las ratas recibieron una dosis oral de 20 mg/kg de indometacina. Los animales se eutanasiaron 6 horas después. Se extirpó el estómago y se midió la longitud del eje más largo de cada úlcera estomacal. El índice

de úlceras se calculó como la suma de las longitudes de cada úlcera individual.

Como se muestra en la Tabla 1, se demostró que el Compuesto 1 (13,14-dihidro-15-ceto-16,16-difluoro-PGE1) proporciona una protección significativa contra la formación de úlceras inducida por indometacina.

5

Tabla 1 Efecto del Compuesto 1 sobre las úlceras de estómago inducidas por indometacina en ratas

Grupo	Dosis ($\mu\text{g}/\text{kg}, \text{po}$)	n	Índice de úlceras ^{a,b}	% Inhibición
Control (vehículo)	0	10	49,6 \pm 7,6	-
Compuesto 1	2	10	27,9 \pm 5,1*	44

a Suma de longitudes de cada úlcera individual
b Media \pm ET; *p < 0,05 en comparación con grupo de control tratado con vehículo (prueba t de Student)

Ejemplo 2

10 Cada grupo de animales de ensayo usado consistía en 9 ó 10 ratas macho de la cepa Crj: Wistar. Los animales se dejaron en ayunas durante 24 horas antes de la administración oral de la muestra de ensayo. Diez minutos después de la administración oral de diversas dosis del Compuesto 1 (13,14-dihidro-15-ceto-16,16-difluoro-PGE1) o del vehículo, cada animal se puso en una jaula estrecha y se sumergió en agua (23°C) hasta la altura del proceso xifoides durante 6 horas. Después, los animales se eutanasiaron. Se extirpó el estómago y se midió la longitud máxima del eje más largo de cada úlcera estomacal. El índice de úlceras se calculó como la suma de longitudes de cada úlcera individual.

15

Como se muestra en la Tabla 2, se demostró que el Compuesto 1 proporciona protección significativamente frente a la formación de úlceras inducida por estrés.

20

Tabla 2 Efecto del Compuesto 1 sobre úlceras de estómago inducidas por estrés en ratas

Grupo	Dosis ($\mu\text{g}/\text{kg}, \text{po}$)	n	Índice de úlceras ^{a,b}	% Inhibición
Control (Vehículo)	0	10	29,3 \pm 3,0	-
Compuesto 1	3	10	26,6 \pm 3,7	9,2
Compuesto 1	10	9	23,4 \pm 4,7	20,1
Compuesto 1	30	10	13,4 \pm 2,0**	54,3
Compuesto 1	100	10	4,3 \pm 1,9**	85,3

^a Suma de longitudes de cada úlcera individual
^b Media \pm ET; **p < 0,01 en comparación con el grupo de control tratado con vehículo (prueba de Dunnett)

Ejemplo 3

25 El estudio se realizó de acuerdo con el método descrito por Wong et al (Pharmacol. Soc. 32: 49-56,1989). Cada grupo de animales de ensayo usado consistía en 6 ratas macho de la cepa Crj: Wistar. Los animales se dejaron en ayunas durante 24 horas con libre acceso al agua. Cada formulación de dosis de Compuesto 1 (13,14-dihidro-15-ceto-16,16-difluoro-PGE1), solución salina y triglicérido de ácido graso de cadena media (MCT) se administró por vía oral 30 minutos antes de la ligación pilórica. Para control positivo, los animales recibieron pentagastrina, un estimulador del ácido gástrico conocido, subcutáneamente a 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Bajo anestesia con éter, el abdomen se abrió a través de una incisión en la línea media, el píloro se ligó con sutura de seda 3-0, y el abdomen se cerró. Los animales se mantuvieron sin dieta ni agua después de eso. Cuatro horas después de la ligación pilórica, los animales se eutanasiaron por dislocación cervical y el abdomen se abrió. El contenido gástrico se recogió en tubos de centrifuga estériles y se centrifugaron a 3000 rpm durante 10 minutos para retirar los materiales sólidos. El sobrenadante se recogió y se midió el volumen. Una alícuota de 1 ml de cada muestra de fluido gástrico se valoró a pH 7,0 con hidróxido de sodio 0,01 N usando un aparato de valoración automática (COMTITE-900, Hiranuma Sangyo, Co., Ltd., Japón) para determinar la acidez ($\text{mEq H}^+/\text{ml}$). Se calculó la producción total de ácido gástrico durante 4 horas.

40 Resultado

El resultado se muestra en la Figura 1. No había una diferencia significativa en la producción de ácido total entre los grupos tratados con solución salina y con MCT. Por el contrario, la dosificación subcutánea de pentagastrina a 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$, que sirvió como control positivo, indujo un aumento significativo en comparación con el grupo de control tratado con solución salina (p < 0,01). El compuesto de ensayo no afectó a la producción de ácido total en comparación con el grupo de control tratado con vehículo.

45

Ejemplo 4

50 Se recogió sangre de conejos de la cepa JW/CSK y se trató con citrato por mezcla con citrato sódico en una proporción de 9 volúmenes de sangre respecto a 1 volumen de solución de citrato sódico al 3,8%. Se obtuvo plasma

rico en plaquetas (PRP) por centrifugación de la sangre tratada con citrato a 1000 rpm (168 x g) durante 10 minutos. Después de la recogida de PRP, la sangre residual se centrifugó adicionalmente a 3000 rpm (1670 x g) durante 15 minutos, y el sobrenadante se usó como plasma pobre en plaquetas (PPP). Después de la preincubación de PRP (200 μ l) con cada solución de ensayo (25 μ l) durante 1 minuto a 37°C, se añadieron 25 μ l de agente de agregación plaquetaria (ADP 25 μ M). Se midió la agregación plaquetaria con un medidor de la agregación plaquetaria (HEMATRACER PAT-4A, Niko Bioscience, Inc.). Cada solución de ensayo se examinó con plaquetas de 3 fuentes animales diferentes de una forma por duplicado. El porcentaje de inhibición se calculó por comparación con la agregación máxima con el grupo de tratamiento con solución salina.

Como se muestra en la Tabla 3, el Compuesto 1 (13,14-dihidro-15-ceto-16,16-difluoro-PGE₁) no tenía efecto sobre la agregación plaquetaria. Por otro lado, la prostaglandina E₁ (PGE₁) inhibía significativamente la agregación plaquetaria.

Tabla 3. Efectos del Compuesto 1 y de la PGE₁ sobre la agregación plaquetaria de conejo inducida con ADP

Sustancia de ensayo	Conc. (g/ml)	n	Agregación máxima ^a (%)	% Inhibición
Control (vehículo)	0	3	49,5 ± 3,1	-
Compuesto 1	10 ⁻⁷	3	49,5 ± 2,5	0
PGE ₁	10 ⁻⁷	3	23,3 ± 1,9**	73

^a Media ± ET,
**p < 0,01 en comparación con grupo de control con vehículo (prueba t de Student)

Ejemplo 5

(Métodos)

Se usaron ratas Wistar después de un ayuno durante una noche con libre acceso al agua. El Compuesto 1 (13,14-dihidro-15-ceto-16,16-difluoro-PGE₁) o el Compuesto 2 (13,14-dihidro-15-ceto-16,16-difluoro-18(s)metil-PGE₁) se administraron por vía oral a los animales. Cuando se evaluó el efecto del tratamiento combinado con el Compuesto 1 y el inhibidor de la bomba de protones (lansoprazol u omeprazol), el Compuesto 1 y el inhibidor de la bomba de protones se administran simultáneamente por vía oral. El grupo de control recibió el mismo volumen del vehículo. Diez minutos después de la administración, los animales se pusieron en jaulas de estrés y se sumergieron verticalmente hasta el proceso xifoides en un baño de agua mantenido a 23°C. Cinco horas después, cada animal se sacó de la jaula y se sacrificó por asfixia con CO₂. El estómago se extirpó después de la ligación de la región del cardias del estómago y de la parte superior del duodeno. El estómago se llenó con 4 ml de solución salina fisiológica, y se fijó en una solución de formalina al 1% durante 30 minutos. El estómago se abrió a lo largo de la curvatura mayor. Se midió la longitud (mm) de la úlcera individual y el índice de úlceras se expresó como la suma de las longitudes de todas las úlceras por estómago.

(Resultados)

Como se muestra en la Tabla 4, el Compuesto 1 y 2 inhibían la úlcera gástrica de una forma dependiente de la dosis. Como se muestra en la Tabla 5, el tratamiento combinado con Compuesto 1 y lansoprazol inhibía la úlcera gástrica más potentemente en comparación con el tratamiento con lansoprazol solamente. Además, el tratamiento combinado con Compuesto 1 y omeprazol también inhibía la úlcera gástrica más potentemente en comparación con el tratamiento con omeprazol solamente.

Los resultados demostraron que el tratamiento combinado con compuesto de prostaglandina específico e inhibidor de la bomba de protones tenía efectos aditivos y/o sinérgicos sobre la inhibición de úlceras gástricas.

Tabla 4 Efectos de los Compuestos 1 y 2 sobre la úlcera gástrica inducida por estrés por inmersión en agua en ratas

Grupo	n	Ruta de la dosis	Índice de úlceras ^a	Media ± E.T., mm	Inhibición %
Vehículo	10	p.o		15,9 ± 1,2	-
Compuesto 1	10 μ g/kg	10	p.o.	12,2 ± 1,9	23
Compuesto 1	30 μ g/kg	10	p.o.	10,1 ± 1,6	36
Compuesto 1	100 μ g/kg	10	p.o.	1,4 ± 0,6	91
Compuesto 2	10 μ g/kg	10	p.o.	12,6 ± 2,2	21
Compuesto 2	30 μ g/kg	10	p.o.	10,2 ± 2,0	36
Compuesto 2	100 μ g/kg	10	p.o.	2,4 ± 0,9	85

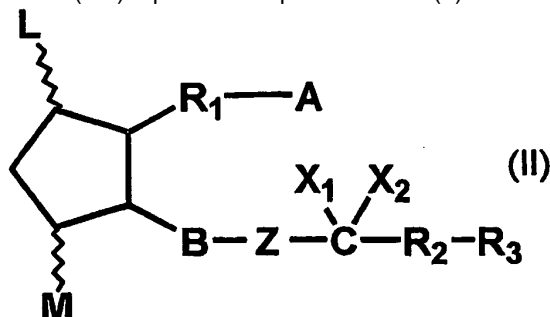
Tabla 5 Efectos del tratamiento combinado con Compuesto 1 e inhibidor de la bomba de protones sobre la úlcera gástrica inducida por estrés por inmersión en agua en ratas

Grupo	n	Ruta de la dosis	Índice de úlceras ^a Media \pm E.T., mm	Inhibición %
Vehículo	9	p.o.	8,6 \pm 1,3	-
Lansoprazol 1000 μ g/kg	9	p.o.	4,6 \pm 1,2	46
Lansoprazol 1000 μ g/kg + Compuesto 1 10 μ g/kg	9	p.o.	3,7 \pm 0,9	57
Omeprazol 3000 μ g/kg	9	p.o.	5,9 \pm 0,9	31
Omeprazol 3000 μ g/kg + Compuesto 1 10 μ g/kg	9	p.o.	3,4 \pm 1,0	60

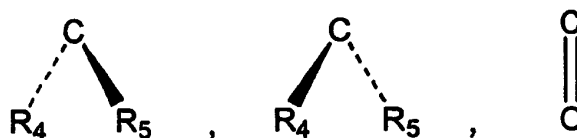
REIVINDICACIONES

1. Uso de una combinación de

5 (a) un compuesto de prostaglandina (PG) representado por la fórmula (II):



10 en la que L y M son hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo C1-6 lineal o ramificado, hidroxialquilo (C1-6 lineal o ramificado), alcaniloxi C1-6 lineal o ramificado u oxo, en la que al menos uno de L y M es un grupo distinto de hidrógeno, y el anillo de cinco miembros puede tener uno o más dobles enlaces;
 A es -CH₃, o -CH₂OH, -COCH₂OH-COOH o una sal, éter, éster o amida del mismo;
 B es un enlace sencillo, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -C≡C-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH=CH-CH₂-, -CH₂-CH=CH-, C≡C-CH₂- o -CH₂-C≡C-;
 Z es



15 o un enlace sencillo
 en el que R₄ y R₅ son hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo C1-6 lineal o ramificado, alcoxi C1-6 lineal o ramificado o hidroxialquilo (C1-6 lineal o ramificado), en el que R₄ y R₅ no son hidroxilo y alcoxi C1-6 lineal o ramificado al mismo tiempo;
 X₁ y X₂ son hidrógeno, alquilo C1-6 lineal o ramificado o halógeno;
 R₁ es un grupo hidrocarburo bivalente de cadena lineal o ramificada saturado o insaturado, que tiene de 1 a 14 átomos de carbono, que no está sustituido o que está sustituido con un grupo halógeno, alquilo, hidroxilo, oxo, arilo o heterocíclico, y al menos uno de los átomos de carbono en el hidrocarburo está opcionalmente sustituido por oxígeno, nitrógeno o azufre;
 R₂ es un enlace sencillo o alqueno C1-6 lineal o ramificado; y
 R₃ es alquilo C1-6 lineal o ramificado, alcoxi C1-6 lineal o ramificado, alcaniloxi C1-6 lineal o ramificado, cicloalquilo (C3-6), cicloalquiloxi (C3-6), arilo, ariloxi, grupo heterocíclico o grupo heterocíclico-oxi, con tal de que uno de X₁ y X₂ esté sustituido por halógeno y/o Z sea C=O
 y

20 (b) un inhibidor de la bomba de protones
 en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos gastrointestinales.

35 2. El uso como se ha descrito en la reivindicación 1, en el que dicho compuesto de prostaglandina es un compuesto de 16-mono o dihalógeno-prostaglandina.

40 3. El uso como se ha descrito en la reivindicación 1, en el que dicho compuesto de prostaglandina es un compuesto de 15-ceto-prostaglandina.

45 4. El uso como se ha descrito en la reivindicación 1, en el que dicho compuesto de prostaglandina es un compuesto de 13,14-dihidro-16-mono o dihalógeno-prostaglandina.

50 5. El uso como se ha descrito en la reivindicación 1, en el que dicho compuesto de prostaglandina es un compuesto de 13,14-dihidro-15-ceto-prostaglandina.

6. El uso como se ha descrito en la reivindicación 1, en el que dicho compuesto de prostaglandina es un compuesto de 13,14-dihidro-15-ceto-16-mono o dihalógeno-prostaglandina.

7. El uso como se ha descrito en la reivindicación 1, en el que dicho compuesto de prostaglandina es un compuesto de 13,14-dihidro-16-mono o difluoro-prostaglandina.

8. El uso como se ha descrito en la reivindicación 1, en el que dicho compuesto de prostaglandina es un compuesto de 15-ceto-16-mono o difluoro-prostaglandina.

5 9. El uso como se ha descrito en la reivindicación 1, en el que dicho compuesto de prostaglandina es un compuesto de 13,14-dihidro-15-ceto-16-mono o difluoro-prostaglandina.

10. El uso como se ha descrito en la reivindicación 1, en el que dicho compuesto de prostaglandina es un compuesto de 13,14-dihidro-16-mono o dihalógeno-prostaglandina E.

10 11. El uso como se ha descrito en la reivindicación 1, en el que dicho compuesto de prostaglandina es un compuesto de 15-ceto-16-mono o dihalógeno-prostaglandina E.

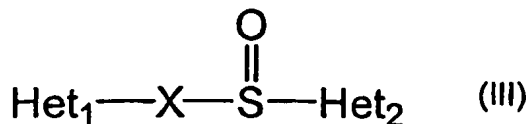
12. El uso como se ha descrito en la reivindicación 1, en el que dicho compuesto de prostaglandina es un compuesto de 13,14-dihidro-15-ceto-16-mono o dihalógeno-prostaglandina E.

15 13. El uso como se ha descrito en la reivindicación 1, en el que dicho compuesto de prostaglandina es un compuesto de 13,14-dihidro-16,16-difluoro-prostaglandina E₁.

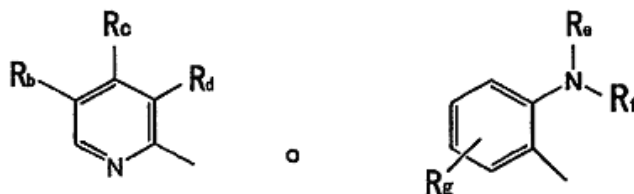
20 14. El uso como se ha descrito en la reivindicación 1, en el que dicho compuesto de prostaglandina es un compuesto de 13,14-dihidro-15-ceto-prostaglandina E₁.

15. El uso como se ha descrito en la reivindicación 1, en el que dicho compuesto de prostaglandina es un compuesto de 13,14-dihidro-15-ceto-16,16-difluoro-prostaglandina E₁ o un compuesto de 13,14-dihidro-15-ceto-16,16-difluoro-18-metil-prostaglandina E₁.

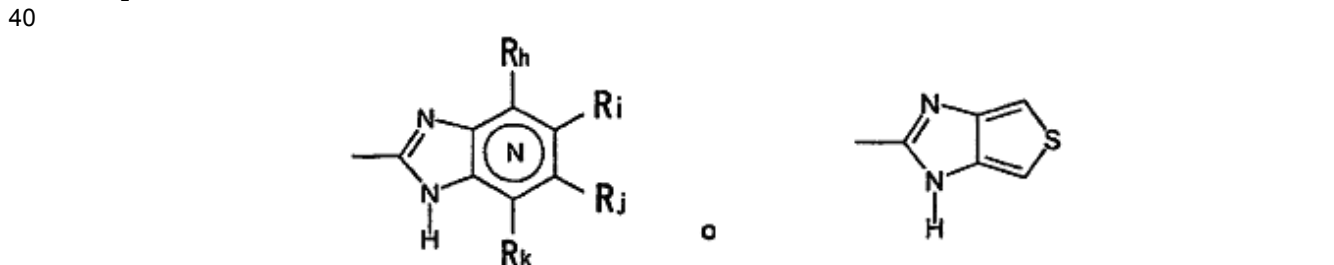
25 16. El uso como se ha descrito en cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en el que el inhibidor de la bomba de protones es un compuesto de la fórmula general III, una sal alcalina del mismo, uno de los enantiómeros individuales del mismo o una sal alcalina de uno de los enantiómeros:
Het₁ es



en el que,

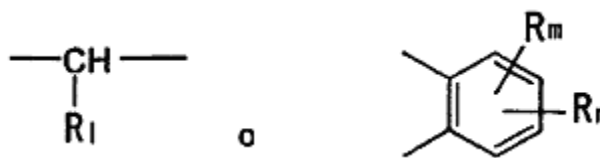


35 en el que R_b, R_c y R_d son iguales o diferentes y seleccionados de hidrógeno, alquilo, alcoxi opcionalmente sustituido por flúor, alquiltio, alcoxialcoxi, dialquilamino, piperidino, morfolino, halógeno, fenilo y fenilalcoxi, R_e y R_f son iguales o diferentes y seleccionados de hidrógeno, alquilo y arilalquilo, y R_g es hidrógeno, halógeno, trifluorometilo, alquilo o alcoxi;
Het₂ es



en el que R_h-R_k son iguales o diferentes y seleccionados de hidrógeno, alquilo, alcoxi, halógeno, haloalcoxi, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, oxazolínilo, trifluoroalquilo, o los grupos adyacentes R_h-R_k forman estructuras de anillo que pueden estar adicionalmente sustituidas, y

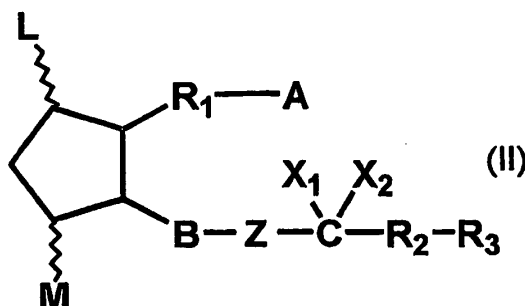
45 N en el centro del anillo de benceno del resto bencimidazol significa que uno de los átomos de carbono del anillo sustituido por R_h-R_k opcionalmente puede cambiarse por un átomo de nitrógeno sin ningún sustituyente; y X es



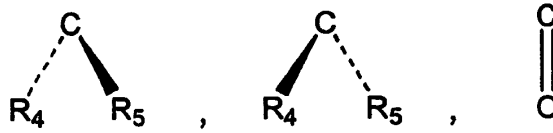
en el que R₁ es hidrógeno o forma una cadena de alquileo junto con R_d, y R_m y R_n son iguales o diferentes y seleccionados de hidrógeno, halógeno o alquilo.

- 5
17. El uso como se ha descrito en la reivindicación 16, en el que el inhibidor de la bomba de protones es omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, esomeprazol, rabeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, uno de sus enantiómeros individuales o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 10
18. El uso como se ha descrito en la reivindicación 16, en el que el inhibidor de la bomba de protones es omeprazol, lansoprazol, esomeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, uno de sus enantiómeros individuales o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 15
19. El uso como se ha descrito en la reivindicación 16, en el que el inhibidor de la bomba de protones es omeprazol, lansoprazol o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, uno de sus enantiómeros individuales o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 20
20. El uso como se ha descrito en la reivindicación 16, en el que el inhibidor de la bomba de protones es omeprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, uno de sus enantiómeros individuales o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 25
21. El uso como se ha descrito en la reivindicación 16, en el que el inhibidor de la bomba de protones es lansoprazol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, uno de sus enantiómeros individuales o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 30
22. El uso como se ha descrito en cualquiera de las reivindicaciones 1-21, en el que dicho excipiente farmacéuticamente aceptable es un excipiente para administración oral.
- 35
23. El uso como se ha descrito en cualquiera de las reivindicaciones 1-22, en el que la composición farmacéutica es para el tratamiento de trastornos gastrointestinales.
- 40
24. El uso como se ha descrito en la reivindicación 23, en el que los trastornos gastrointestinales se seleccionan del grupo que consiste en úlcera gástrica, úlcera sangrante, úlcera duodenal, úlcera inducida por AINE, úlcera péptica, esofagitis erosiva, reflujo gastroesofágico, infecciones por *Helicobacter pylori*, síndrome de Zollinger-Ellison, profilaxis asociada con AINE o inhibidor de la COX2, dispepsia, gastritis, sangrado gastrointestinal, úlceras esofágicas y esófago de Barrett.
- 45
25. Una composición farmacéutica que comprende:

(a) una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de prostaglandina (PG) representado por la fórmula (II):



en la que L y M son hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo C1-6 lineal o ramificado, hidroxialquilo (C1-6 lineal o ramificado), alcanoiloxi C1-6 lineal o ramificado u oxo, en la que al menos uno de L y M es un grupo distinto de hidrógeno, y el anillo de cinco miembros puede tener uno o más dobles enlaces;
 A es -CH₃, o -CH₂OH, -COCH₂OH-COOH o un derivado funcional del mismo;
 B es un enlace sencillo, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -C≡C-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH=CH-CH₂-, -CH₂-CH=CH-, C≡C-CH₂- o -CH₂-C≡C-;
 Z es



o un enlace sencillo

5 en el que R₄ y R₅ son hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo C1-6 lineal o ramificado, alcoxi C1-6 lineal o ramificado o hidroxialquilo (C1-6 lineal o ramificado), en el que R₄ y R₅ no son hidroxilo y alcoxi C1-6 lineal o ramificado al mismo tiempo;

X₁ y X₂ son hidrógeno, alquilo C1-6 lineal o ramificado o halógeno;

10 R₁ es un grupo hidrocarburo bivalente de cadena lineal o ramificada saturado o insaturado, que tiene de 1 a 14 átomos de carbono, que no está sustituido o que está sustituido con un grupo halógeno, alquilo, hidroxilo, oxo, arilo o heterocíclico, y al menos uno de los átomos de carbono en el hidrocarburo está opcionalmente sustituido por oxígeno, nitrógeno o azufre;

R₂ es un enlace sencillo o alqueno C1-6 lineal o ramificado; y

15 R₃ es alquilo C1-6 lineal o ramificado, alcoxi C1-6 lineal o ramificado, alcaniloxi C1-6 lineal o ramificado, cicloalquilo (C3-6), cicloalquiloxi (C3-6), arilo, ariloxi, grupo heterocíclico o grupo heterocíclico-oxi, con tal de que uno de X₁ y X₂ esté sustituido por halógeno y/o Z sea C=O,

(b) una cantidad farmacéuticamente eficaz de un inhibidor de la bomba de protones y un excipiente farmacéuticamente adecuado.

Figura 1

