(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 379 652**

(51) Int. Cl.:
A61K 31/5575 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **03758747 .4**
(96) Fecha de presentación: **22.10.2003**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1562604**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **17.08.2005**

(54) Título: **Compuestos de prostaglandina para el tratamiento de obesidad**

(30) Prioridad:
23.10.2002 US 420336 P

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.04.2012

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.04.2012

(73) Titular/es:
Sucampo AG
Baarerstrasse 14
6300 Zug, CH

(72) Inventor/es:
UENO, Ryuji

(74) Agente/Representante:
Ungría López, Javier

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).

ES 2 379 652 T3

DESCRIPCIÓN

Compuestos de prostaglandina para el tratamiento de obesidad

Campo técnico

La presente invención se refiere a compuestos como de definen en la reivindicación 1 para su uso en un método para tratar obesidad.

Antecedentes de la técnica

La obesidad, dependiendo de su causa, se clasifica en dos grupos, es decir obesidad primaria (obesidad simple) y obesidad secundaria (obesidad sintomática). La causa de la obesidad primaria incluye consumo de energía excesivo, gasto de energía insuficiente y termogénesis reducida. En la actualidad, la obesidad primaria supone una gran mayoría de los casos diagnosticados de obesidad. El desarrollo y persistencia de la obesidad primaria puede causar diversos problemas de salud.

La obesidad secundaria está causada por ciertos trastornos subyacentes y también se diagnostica como obesidad. Los ejemplos de obesidad secundaria incluyen obesidad endocrina, obesidad hipotalámica, obesidad hereditaria y obesidad inducida por fármacos.

La obesidad es un factor de riesgo para la salud. Puede inducir presión sobre el sistema circulatorio, trastornos metabólicos tales como diabetes, trastornos del sistema hepático o biliar, depresión respiratoria así como peso excesivo en los huesos y las articulaciones.

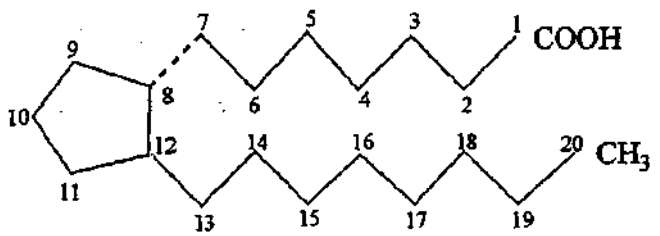
Los enfoques terapéuticos usados para tratar la obesidad incluyen terapia alimentaria, ergoterapia, terapia conductual, psicoterapia y terapia farmacológica. La terapia alimentaria reduce el peso corporal reduciendo el consumo de calorías total con dieta controlada. El método, sin embargo, con frecuencia da como resultado una tasa metabólica en reposo reducida, lo que hace más difícil mantener el peso una vez que el paciente lo ha obtenido. La ergoterapia no solamente aumenta el gasto de energía, sino que también aumenta la tasa metabólica en reposo y normaliza la resistencia a insulina, y puede reducir de forma eficaz la grasa corporal. El gran problema de la ergoterapia es la dificultad para llevar a cabo la terapia de forma continua durante un periodo largo de tiempo. La terapia de comportamiento y la psicoterapia se llevan a cabo para apoyar la terapia alimentaria y/o ergoterapia, pero difícilmente aportan efectos suficientes.

Los ejemplos de los fármacos para obesidad usados para la terapia farmacológica incluyen supresores del apetito tales como mazindol, fenfluramina, fluoxetina y colecistoquinina, agentes para reducir la absorción digestiva tales como acarbosa, voglibosa y lipostatina, agentes para inhibir la acumulación de grasas tales como nafenopina, ácido hidroxi oxálico y acetophen de imidazol, y aceleradores metabólicos tales como estimulante del receptor $\beta 3$. Sin embargo, dichos fármacos para la obesidad convencionales pueden provocar efectos secundarios negativos tales como dependencia de fármacos y los pacientes que han recibido tales fármacos pueden hacerse resistentes a los fármacos en un periodo corto. En consecuencia, los fármacos para la obesidad usados convencionalmente no son adecuados para tratamiento continuo a largo plazo.

Se ha deseado en la técnica desarrollar un fármaco antiobesidad eficaz sin o son efectos secundarios reducidos, que pueden usarse de forma continua durante un periodo largo sin imponer una carga sobre los pacientes.

Las prostaglandinas (en lo sucesivo en este documento, denominadas PG) son miembros de la clase de los ácidos carboxílicos orgánicos, que están contenidos en tejidos u órganos de seres humanos u otros mamíferos y muestran un amplio intervalo de actividad fisiológica. Las PG halladas en la naturaleza (PG primarias) generalmente tienen un esqueleto de ácido prostanoico como se muestra en la fórmula (A):

(Cadena α)



(A)

(Cadena Ω)

Por otro lado, algunos de los análogos sintéticos de PG primarias tienen esqueletos modificados. Las PG primarias se clasifican en PGA, PGB, PGC, PGD, PGE, PGF, PGG, PGH, PGI y PGJ de acuerdo con la estructura del resto de anillo cinco miembros, y se clasifican adicionalmente en los siguientes tres tipos por el número de posición del enlace insaturado en el resto de cadena de carbono:

Subíndice 1: 13,14-insaturado-15-OH
Subíndice 2: 5,6- y 13,14-diinsaturado-15-OH
Subíndice 3: 5,6-, 13,14-, y 17,18-triinsaturado-15-OH.

Además, las PGF se clasifican, de acuerdo con la configuración del grupo hidroxilo en la posición 9, en tipo α (el grupo hidroxilo es de una configuración α) y tipo β (el grupo hidroxilo es de una configuración β).

Se sabe que PGE_1, PGE_2 y PGE_3 tienen actividades de vasodilatación, hipotensión, reducción de la secreción gástrica, potenciación del movimiento del tracto intestinal, contracción uterina, diurética, de broncodilatación y anti ulcerosas. También se ha conocido que $PGF_{1\alpha}$, $PGF_{2\alpha}$ y $PGF_{3\alpha}$ tienen actividades de hipertensión, vasoconstricción, potenciación del movimiento del tracto intestinal, contracción uterina, atrofia del cuerpo lúteo y broncoconstricción.

Sin embargo, no se sabe cómo actúan los compuestos de prostaglandina en la obesidad.

La Patente de Estados Unidos Nº 3.888.919 describe compuestos de prostaglandina de tipo E_1 y tipo F_1 que tienen sustituyentes de alquilo en sus posiciones 11 y 15 que se ha dicho que son útiles para los mismos fines farmacológicos que las prostaglandinas no sustituidas.

Polis *et al.* (Physiol. Chem. & Physics, 12 (1980), 564) describen la reducción dependiente de dosis de obesidad hereditaria en el ratón no diabético por prostaglandina polimérica PGBx.

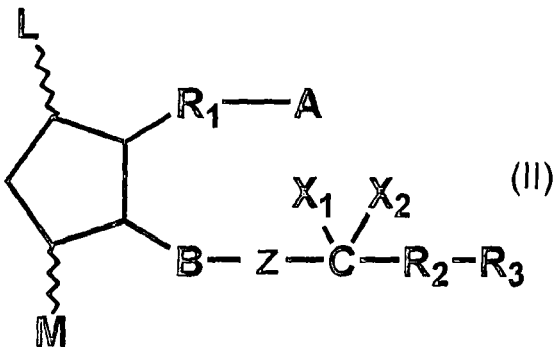
La Solicitud de Patente Europea EP 0 410 646 A2 describe el uso de un compuesto de 15-cetoprostaglandina para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de hiperlipidemia.

La Solicitud de Patente Internacional WO 99/53927 A1 describe un método para tratar y prevenir resistencia a insulina y trastornos relacionados, implicando dicho método el uso de ciertos compuestos de prostaglandina.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona las siguientes realizaciones:

1. Un compuesto de prostaglandina mostrado por la siguiente fórmula general (II):



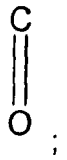
(II)

en la que L y M son hidrógeno, hidroxi, halógeno, alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, hidroxialquilo (C_{1-6} lineal o ramificado), alcanoiloxi C_{1-6} 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 $-CH_3$, o $-CH_2OH$, $-COCH_2OH$, -COOH o una sal, éter, éster o amida de los mismos;

B es un enlace sencillo, $-CH_2-CH_2-$, -CH=CH-, -C≡C-, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-CH=CH-$ $-C\equiv C-CH_2-$ o $-CH_2-C\equiv C-$;

Z es



;

X_1 y X_2 son hidrógeno, alquilo C_{1-6} lineal o ramificado o halógeno;

R_1 es un residuo hidrocarburo alifático C_{1-14} bivalente lineal o ramificado saturado o insaturado, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, alquilo, hidroxi, oxo, arilo o un grupo heterocíclico, y al menos uno del átomo de carbono en el hidrocarburo alifático está opcionalmente sustituido con oxígeno, nitrógeno o azufre;

R_2 es un enlace sencillo o alquileno C_{1-6} lineal o ramificado; y

R_3 alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado, alcanoiloxi C_{1-6} lineal o ramificado, cicloalquilo (C_{3-6}), cicloalquiloxi (C_{3-6}), arilo, ariloxi, un grupo heterocíclico o un grupo oxi heterocíclico para su uso en el tratamiento de la obesidad.

2. El compuesto como se ha descrito en la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de la obesidad, en el que dicho compuesto de prostaglandina es un compuesto 16-mono o dihalógeno-prostaglandina.
3. El compuesto como se ha descrito en la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de la obesidad, en el que dicho compuesto de prostaglandina es un compuesto 13,14-dihidro-15-ceto-16-mono o dihalógeno-prostaglandina.
4. El compuesto como se ha descrito en la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de la obesidad, en el que dicho compuesto de prostaglandina es un compuesto 13,14-dihidro-15-ceto-16-mono o difluoro-prostaglandina.
5. El compuesto como se ha descrito en la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de la obesidad, en el que dicho compuesto de prostaglandina es un compuesto 13,14-dihidro-15-ceto-16-mono o dihalógeno-prostaglandina E.
6. El compuesto como se ha descrito en la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de la obesidad, en el que dicho compuesto de prostaglandina es un compuesto 13,14-dihidro-15-ceto-16,16-difluoro-prostaglandina E.
7. El compuesto como se ha descrito en la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de la obesidad, en el que dicho compuesto de prostaglandina es 13,14-dihidro-15-ceto-16,16-difluoro-prostaglandina E_1 o una sal, éster o amida del mismo o 13,14-dihidro-15-ceto-16,16-difluoro-18-metil-prostaglandina E_1 o una sal, éster o amida del mismo.
8. El compuesto como se ha descrito en la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de la obesidad, en el que el compuesto se administra por vía sistémica 1-4 veces por día o administración continua de 0,01-100 μg/kg por día.
9. El compuesto como se ha descrito en la reivindicación 8 para su uso en el tratamiento de la obesidad, en el que la administración es en la cantidad de 0,1-10 μg/kg por día.
10. El compuesto como se ha descrito en la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de la obesidad, en el que dicho compuesto de prostaglandina es 13,14-dihidro-15-ceto-16,16-difluoro-prostaglandina E_1 o 13,14-dihidro-15-ceto-16,16-difluoro-18-metil-prostaglandina E_1.
11. El compuesto como se ha descrito en la reivindicación 7 para su uso en el tratamiento de la obesidad, en el que dicho compuesto de prostaglandina es 13,14-dihidro-15-ceto-16,16-difluoro-prostaglandina E_1 o una sal, éster o amida del mismo.
12. El compuesto como se ha descrito en la reivindicación 11 para su uso en el tratamiento de la obesidad, en el que dicho compuesto de prostaglandina es 13,14-dihidro-15-ceto-16,16-difluoro-prostaglandina E_1.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 representa el resultado del ejemplo.

Descripción detallada de la invención

La nomenclatura de los compuestos de PG se basa en el sistema de numeración del ácido prostanoico representado en la fórmula anterior (A).

La fórmula (A) muestra una estructura básica 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 la estructura básica de los compuestos de PG comienza en el ácido carboxílico (número 1), y los átomos de carbono en la cadena α se numeran de 2 a 7 hacia el anillo de cinco miembros, los que en el anillo son de 8 a 12, y los que en la cadena ω son de 13 a 20. Cuando el número de átomos de carbono disminuye en la cadena α, el numero se elimina en el orden partiendo de la posición 2; y cuando el número de átomos de carbono aumenta en la cadena α, los compuestos se nombran como compuestos de sustitución que tienen los sustituyentes respectivos en la posición 2 en lugar del grupo carboxi (C-1). De forma análoga, cuando el número átomos de carbono desciende en la cadena ω, el número se elimina en el orden partiendo de la posición 20; y cuando el número de átomos de carbono aumenta en la cadena ω, los átomos de carbono más allá de la posición 20 se

nombran como sustituyentes. La estereoquímica de los compuestos es la misma que la de la fórmula (A) anterior a menos que se indique otra cosa.

En general, cada uno de los términos PGD, PGE y PGF representa un compuesto de PG que tiene grupos hidroxi en las posiciones 9 y/o 11, pero en la presente memoria descriptiva, estos términos también incluyen los que tienen sustituyentes distintos del grupo hidroxi en las posiciones 9 y/o 11. Dichos compuestos se denominan compuestos de PG 9-dehidroxi-9-sustituidos o compuestos de PG 11-dehidroxi-11-sustituidos. Un compuesto de PG que tiene hidrógeno en lugar del grupo hidroxi se nombra simplemente como compuesto de PG 9- o 11-dehidroxi.

Como se ha indicado anteriormente, la nomenclatura de los compuestos de PG se basa en la estructura de ácido prostanoico. Sin embargo, en el caso de que el compuesto tenga una estructura parcial similar como una prostaglandina, puede usarse la abreviatura de "PG". Por lo tanto, un compuesto de PG del cual la cadena α se extiende por dos átomos de carbono, es decir, que tiene 9 átomos de carbono en la cadena α se nombra como compuesto de PG 2-decarboxi-2-(2-carboxietilo). De forma análoga, un compuesto de PG que tiene 11 átomos de carbono en la cadena α se nombra como compuesto de PG 2-decarboxi-2-(4-carboxibutilo). Además, un compuesto del cual la cadena ω se extiende por dos átomos de carbono, es decir, que tiene 10 átomos de carbono en la cadena ω se nombra como compuesto de PG 20-etilo. Sin embargo, estos compuestos también pueden nombrarse de acuerdo con las nomenclaturas de la IUPAC.

Los ejemplos de los análogos (incluyendo derivados sustituidos) o derivados incluyen un compuesto de PG del cual el grupo carboxi en el extremo de la cadena α está esterificado; un compuesto del cual la cadena α se extiende; 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 uno o varios sustituyentes en la posición 3, 5, 6, 16, 17, 18, 19 y/o 20; y un compuesto que tiene alquilo inferior o un grupo hidroxialquilo (inferior) en la posición 9 y/o 11 en lugar del grupo hidroxi.

La estereoquímica de las PG que tienen un sustituyente hidroxi, alquilo inferior o hidroxialquilo (inferior) en la posición 9 y/o 11 puede ser α, β o una mezcla de los mismos.

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

En la fórmula anterior, el término "insaturado" en las definiciones para R_1 pretende incluir al menos uno o más dobles enlaces y/o triples enlaces que están presentes de forma aislada, separada o en serie entre átomos de carbono de las cadenas principales y/o las cadenas laterales. De acuerdo con la nomenclatura habitual, un enlace insaturado entre dos posiciones en serie se representa indicando el número inferior de las dos posiciones, y un enlace insaturado entre dos posiciones distales se representa indicado 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, se prefieren de 1 a 3 átomos de carbono) y preferiblemente de 1 a 10, especialmente de 1 a 8 átomos de carbono.

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

El término "inferior" a lo largo de la memoria descriptiva pretende incluir un grupo que tenga de 1 a 6 átomos de carbono a menos que se indique 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.

La expresión "alquileno inferior" se refiere 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.

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

El término "hidroxialquilo (inferior)" se refiere a un alquilo inferior como se ha definido anteriormente que está sustituido con al menos un grupo hidroxi, tal como hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo y 1-metil-1-hidroxietilo. 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 oxidación de un grupo alquilo inferior como se ha definido anteriormente, tal como acetilo.

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.

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

El término "arilo" puede incluir anillos hidrocarburo aromáticos sin sustituir o sustituidos (preferiblemente grupos monocíclicos), por ejemplo, fenilo, tolilo, xililo. Los ejemplos de los sustituyentes son átomos de halógeno y haloalquilo (inferior), en los que el átomo de halógeno y el alquilo inferior son como se han definido anteriormente.

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 un grupo heterocíclico mono- a tricíclico, preferiblemente monocíclico que es un anillo de 5 a 14, preferiblemente de 5 a 10 miembros que tienen un átomo de carbono opcionalmente sustituido y de 1 a 4, preferiblemente de 1 a 3 de 1 ó 2 tipos de heteroátomos seleccionados entre 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 en este caso incluyen halógeno, y un grupo alquilo inferior sustituido con halógeno, en el que el átomo de halógeno y el grupo alquilo inferior son como se ha descrito anteriormente.

La expresión "grupo oxi heterocíclico" se refiere a un grupo representado por la fórmula HCO-, en la que He es un grupo heterocíclico como se ha descrito anteriormente.

Las "sales farmacéuticamente aceptables" adecuadas incluyen sales no tóxicas usadas convencionalmente, por ejemplo, una sal con una base inorgánica, tal como una sal de metal alcalino (tal como sal sódica y sal potásica), una sal de metal alcalinotérreo (tal como sal cálcica y sal magnésica), 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 etilenodiamina, sal de etanolamina, sal de dietanolamina, sal de trietanolamina, sal de tris(hidroximetilamino)etano, sal del mono-metil-monoetanolamina, sal de procaína y sal de cafeína), una sal básica de aminoácido (tal como sal de arginina y sal de lisina), sal de tetraalquil amonio y similares. Estas sales pueden prepararse mediante un procedimiento convencional, por ejemplo, a partir del ácido y la base correspondiente o por intercambio de sales.

Los ejemplos de los éteres incluyen éteres alquílico, por ejemplo, ésteres de alquilo inferior, tales como éter metílico, éter etílico, éter propílico, éter isopropílico, éter butílico, éter isobutílico, éter t-butílico, éter pentílico y 1-ciclopropil etil éter; y éteres de alquilo medio o superior, tales como octil éter, dietilhexil éter, lauril éter y cetil éter; éteres insaturados, tales como oleil éter y linolenil éter; éteres de alquenilo inferior, tlaes como éter vinilico, éter alílico; éteres de alquinilo inferior, tales como éter etinílico y éter propinílico; éteres de hidroxialquilo (inferior), tales como hidroxietil éter e hidroxiisopropil éter; éteres de alcoxialquilo (inferior) inferior, tales como metoximetil éter y 1-metoxietil éter; éteres de arilo opcionalmente sustituido, tales como fenil éter, tosil éter, t-butilfenil éter, salicil éter, 3,4-di-metoxifenil éter y benzamido-fenil eter; y éteres de arilalquilo (inferior), tales como éter bencílico, tritil éter y benzhidril éter.

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 1-ciclopropil etil éster; ésteres de alquenilo inferior, tales como éster vinilico y éster alílico; ésteres de alquinilo inferior, tales como éster etinílico y éster propinílico; éster de hidroxialquilo (inferior), tales como hidroxietil éster; ésteres de alcoxialquilo (inferior) inferior, tales como metoximetil éster y 1-metoxietil éster; y ésteres de arilo opcionalmente sustituido, tales como, por ejemplo, fenil éster, tolil éster, t-butil-fenil éster, salicil éster, 3,4-di-metoxifenil éster y benzamidofenil éster; y éster de arilalquilo (inferior), tales como éster bencílico, tritil éster y benzhidril éster.

La amida de A se refiere a un grupo representado por la fórmula -CONR'R", en la que cada uno de R' y R" es hidrógeno, alquilo inferior, arilo, alquil- o aril-sulfonilo, alquenilo inferior y alquinilo 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, etilsulfonil-amida y tolilsulfonilamida.

Los ejemplos preferidos de L y M incluyen hidroxi y oxo, y especialmente, M es hidroxi y L es oxo que tiene una estructura de anillos de 5 miembros del tipo denominado PGE.

El ejemplo de A preferido es -COOH, su sal, éster o amida farmacéuticamente aceptable del mismo.

El ejemplo preferido de X_1 y X_2 es flúor, denominado, por ejemplo, del tipo 16,16-difluoro.

El R_1 preferido es un residuo de hidrocarburo que contiene 1-10 átomos de carbono, preferiblemente 6-10 átomos de carbono. Además, al menos un átomo de carbono en el hidrocarburo alifático está opcionalmente sustituido con oxígeno, nitrógeno o azufre.

Los ejemplos de R_1 incluyen, por ejemplo, los siguientes grupos:

$-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$,
$-CH_2-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$,
$-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH=CH-$,
$-CH_2-C\equiv C-CH_2-CH_2-CH_2-$,
$-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-O-CH_2-$,
$-CH_2-CH=CH-CH_2-O-CH_2-$,
$-CH_2-C\equiv C-CH_2-O-CH_2-$,
$-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$,
$-CH_2-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$,
$-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH=CH-$,
$-CH_2-C\equiv C-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$,
$-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$,
$-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$,
$-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$,
$-CH_2-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$,
$-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH=CH-$,
$-CH_2-C\equiv C-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, y
$-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$.

La configuración del anillo y las cadenas α o ω en la fórmula (II) anterior puede ser la misma o diferente que la 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.

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 ceto-hemiacetal por la formación de un hemiacetal entre hidroxi en la posición 11 y ceto en la posición 15.

Por ejemplo, se ha revelado que cuando tanto X_1 como X_2 son átomos de halógeno, especialmente, átomos de flúor, el compuesto contiene un isómero tautomérico, compuesto bicíclico.

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

Además, aunque los compuestos usados en la invención pueden representarse por una fórmula o un nombre en base al tipo ceto independientemente de la presencia o la ausencia de los isómeros, se apreciará que dicha estructura o nombre no pretende excluir el compuesto de tipo hemiacetal.

En la presente invención, cualquiera de los isómeros, tales como los isómeros tautoméricos individuales, la mezcla de los mismos, o isómeros ópticos, la mezcla de los mismos, una mezcla racémica, y otros isómeros estéricos pueden usarse con el mismo fin.

Algunos de los compuestos usados en la presente invención pueden prepararse mediante el procedimiento descrito en las Patentes de Estados Unidos Nº 5.073.569, 5.166.174, 5.221.763, 5.212.324, 5.739.161 y 6.242.485.

Un sujeto mamífero puede tratarse por administración del compuesto usado en la presente invención. El sujeto puede ser cualquier sujeto mamífero incluyendo un ser humano. El compuesto puede aplicarse por vía sistémica o por vía tópica. Habitualmente, el compuesto puede 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, edad, peso corporal, síntoma que tratar, efecto terapéutico deseado, vía de administración, periodo de tratamiento y similares. Puede obtenerse un efecto satisfactorio por administración sistémica 1-4 veces por día o administración continua de la cantidad de 0,001-1000 μg/kg por día, más preferiblemente 0,01-100 μg/kg, más preferiblemente 0,1-10 μg/kg.

El compuesto puede formularse preferiblemente en una composición farmacéutica adecuada para administración de una manera convencional. La composición puede ser la adecuada para administración oral, inyección o perfusión así como puede ser un agente externo, supositorio o pesario.

La composición de la presente invención puede contener adicionalmente aditivos fisiológicamente aceptables. Dichos aditivos pueden incluir los ingredientes usados con el compuesto de prostaglandina tales como excipiente, diluyente, carga, disolvente, lubricante, adyuvante, aglutinante, disgregante, agente de revestimiento, agente de encapsulación, base de pomada, base de supositorio, agente de aerosolización, emulsionante, agente de dispersión, agente de suspensión, espesante, agente de tonicidad, agente tamponante, agente calmante, conservante, antioxidante, correctivo, saporífero, colorante, un material funcional tal como ciclodextrina y polímero biodegradable, estabilizador. Los aditivos se conocen bien en la técnica y pueden seleccionarse de los descritos en libros de referencia generales de farmacéutica.

La cantidad del compuesto anteriormente definido en la composición de la invención puede variar dependiendo de la formulación de la composición y puede ser generalmente 0,00001-10,0 % en peso, más preferiblemente 0,0001 -1,0 % en peso, más preferiblemente 0,001-0,1 %.

Los ejemplos de composiciones sólidas para la administración oral incluyen comprimidos, trociscos, comprimidos sublinguales, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos y similares. La composición sólida puede prepararse mezclando uno o más principios activos con al menos un diluyente inactivo. La composición puede contener además aditivos distintos de los diluyentes inactivos, por ejemplo, un lubricante, un disgregante y un estabilizador. Los comprimidos y píldoras pueden revestirse con una película entérica o gastroentérica, si es necesario. Pueden recubrirse con dos o más capas. También pueden adsorberse en un material de liberación prolongada, o microencapsularse. Adicionalmente, las composiciones pueden encapsularse por medio de un material fácilmente degradable tal como gelatina. Pueden disolverse adicionalmente en un disolvente apropiado tal como ácido graso o su mono, di o triglicérido para ser una cápsula blanda. Puede usarse comprimido sublingual si se necesita propiedad de actuación rápida.

Los ejemplos de composiciones líquidas para la administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires y similares. Dicha composición puede contener adicionalmente un diluyente inactivo usado convencionalmente, por ejemplo agua purificada o alcohol etílico. La composición puede contener aditivos distintos de los diluyentes inactivos tales como adyuvante, por ejemplo agentes humectantes y agentes de suspensión, edulcorantes, saporíferos, aroma y conservantes.

En la composición usada de acuerdo con la presente invención puede estar en forma de composición de pulverización, que contiene uno o más principios activos y puede prepararse de acuerdo con un método conocido.

Los ejemplos de las composiciones inyectables usadas de acuerdo con la presente invención para la 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.

Los diluyentes no acuosos para la 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 adicionalmente aditivos tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes de dispersión y similares. Pueden esterilizarse por filtración a través de, por ejemplo, un filtro de retención de bacterias, en compuesto con un esterilizador o por medio de gas o esterilización por irradiación de radioisótopos. La composición inyectable también puede proporcionarse como una composición de polvo esterilizado para disolverse en un disolvente esterilizado para inyección antes de su uso.

El presente agente externo incluye todas las preparaciones externas usadas en los campos de dermatología y otorrinolaringología, que incluyen pomada, crema, loción y pulverización.

Otra forma usada de acuerdo con la presente invención es supositorio o pesario, que puede prepararse mezclando principios activos en una base convencional tal como manteca de cacao que se ablanda a la temperatura corporal y pueden usarse tensioactivos no iónicos que tienen temperaturas de reblandecimiento adecuadas para mejorar la capacidad de absorción.

El término “tratamiento” usado en este documento incluye cualquier medio de control tal como prevención, cuidado, alivio de la afección, atenuación de la afección y detención de la progresión.

La composición farmacéutica usada de acuerdo con la presente invención puede contener adicionalmente otros ingredientes farmacológicos siempre que no contradigan el fin de la presente invención.

Se presentarán a continuación los detalles adicionales de la presente invención con referencia a ejemplos de ensayo, que, sin embargo, no pretenden limitar la presente invención.

Ejemplo

Se usó 13,14-dihidro-15-ceto-16,16-difluoro-PGF^1 como la sustancia de ensayo. Se preparó cápsula de ensayo para

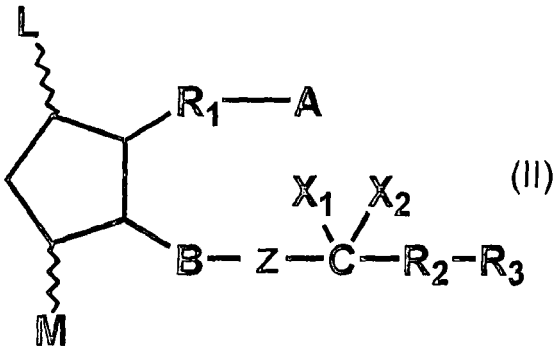
administración oral que contenía 24 μg de la sustancia ensayo y cápsula de placebo compuesta a partir de ingredientes inertes que era idéntica a la cápsula de ensayo.

Los voluntarios se dividieron en 4 grupos. Los grupos de ensayo recibieron 24, 48 y 72 μg de la sustancia de ensayo por día respectivamente y el grupo de control recibió el placebo. Se instruyó a todos los voluntarios para tomar una cápsula antes de cada comida (mañana, mediodía y tarde) cada día durante 21 días. El grupo de ensayo I (27 voluntarios) recibió 24 μg de la sustancia de ensayo por día tomando la cápsula de ensayo por la mañana y la cápsula de placebo en cada momento de mediodía y tarde; el grupo de ensayo II (32 voluntarios) recibió 48 μg de la sustancia de ensayo por día tomando la cápsula de ensayo en cada momento de mañana y tarde y la cápsula de placebo en el momento de mediodía; el grupo de ensayo III (32 voluntarios) recibió 72 μg de la sustancia de ensayo tomando la cápsula de ensayo tres veces al día. El grupo de control (33 voluntarios) recibió la cápsula de placebo cada vez. Se instruyó a los voluntarios a tomar cada cápsula con 226,80 gramos de agua antes de ingerir una comida. El peso corporal se midió antes y 3 semanas después del inicio de la administración.

La Figura 1 muestra los cambios de peso corporal de los prevalores en cada grupo a las 3 semanas después del inicio de la administración. Como se muestra en la Figura 1, se observaron reducciones del peso corporal en todos los grupos de ensayo mientras que se observó un aumento en el grupo de control. El peso corporal de los grupos de ensayo se redujo de una manera dependiente de dosis.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de prostaglandina mostrado por la siguiente fórmula general (II):



en la que L y M son hidrógeno, hidroxi, halógeno, alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, hidroxialquilo (C_{1-6} lineal o ramificado), alcanoiloxi C_{1-6} 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 $-CH_3$, o $-CH_2OH$, $-COCH_2OH$, -COOH o una sal, éter, éster o amida de los mismos;
B es un enlace sencillo, $-CH_2-CH_2-$, -CH=CH-, -C≡C-, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, -CH=CH-CH_2-, $-CH_2$-CH=CH- -C≡C-CH_2- o $-CH_2$-C≡C-;
Z es

;

X_1 y X_2 son hidrógeno, alquilo C_{1-6} lineal o ramificado o halógeno;
R_1 es un residuo hidrocarburo alifático C_{1-14} bivalente lineal o ramificado saturado o insaturado, que está sin sustituir o sustituido con halógeno, alquilo, hidroxi, oxo, arilo o un grupo heterocíclico, y al menos uno del átomo de carbono en el hidrocarburo alifático está opcionalmente sustituido con oxígeno, nitrógeno o azufre;
R_2 es un enlace sencillo o alquileno C_{1-6} lineal o ramificado; y
R_3 alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado, alcanoiloxi C_{1-6} lineal o ramificado, cicloalquilo (C_{3-6}), cicloalquiloxi (C_{3-6}), arilo, ariloxi, un grupo heterocíclico o un grupo oxi heterocíclico para su uso en el tratamiento de la obesidad.

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

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

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

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

6. El compuesto como se ha descrito en la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de la obesidad, en el que dicho compuesto de prostaglandina es un compuesto 13,14-dihidro-15-ceto-16,16-difluoro-prostaglandina E.

7. El compuesto como se ha descrito en la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de la obesidad, en el que dicho compuesto de prostaglandina es 13,14-dihidro-15-ceto-16,16-difluoro-prostaglandina E_1 o una sal, éster o amida del mismo o 13,14-dihidro-15-ceto-16,16-difluoro-18-metil-prostaglandina E_1 o una sal, éster o amida del mismo.

8. El compuesto como se ha descrito en la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de la obesidad, en el que el compuesto se administra por vía sistémica 1-4 veces por día o administración continua de 0,01-100 μg/kg por día.

9. El compuesto como se ha descrito en la reivindicación 8 para su uso en el tratamiento de la obesidad, en el que la administración es en la cantidad de 0,1-10 μg/kg por día.

10. El compuesto como se ha descrito en la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de la obesidad, en el que dicho compuesto de prostaglandina es 13,14-dihidro-15-ceto-16,16-difluoro-prostaglandina E_1 o 13,14-dihidro-15-ceto-16,16-difluoro-18-metil-prostaglandina E_1.

11. El compuesto como se ha descrito en la reivindicación 7 para su uso en el tratamiento de la obesidad, en el que dicho compuesto de prostaglandina es 13,14-dihidro-15-ceto-16,16-difluoro-prostaglandina E_1 o una sal, éster o amida del mismo.

12. El compuesto como se ha descrito en la reivindicación 11 para su uso en el tratamiento de la obesidad, en el que dicho compuesto de prostaglandina es 13,14-dihidro-15-ceto-16,16-difluoro-prostaglandina E_1.

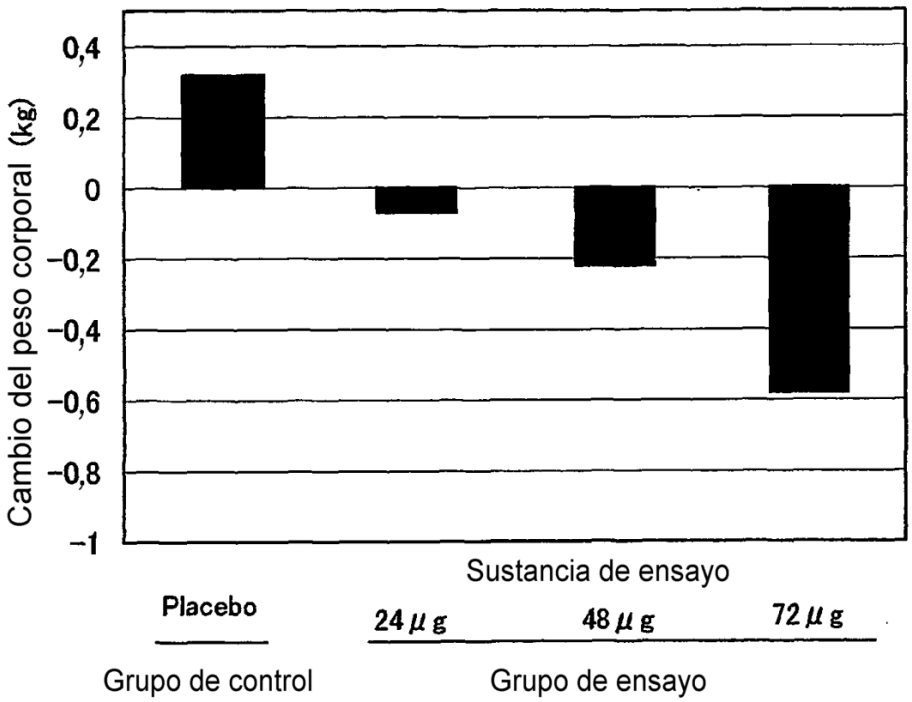

0,4
0,2
0
−0,2
−0,4
−0,6
−0,8
−1
Cambio del peso corporal (kg)
Sustancia de ensayo
Placebo
24 μg
48 μg
72 μg
Grupo de control
Grupo de ensayo

FIGURA 1