

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 466 346**

51 Int. Cl.:

C07C 215/40 (2006.01)

C07C 215/42 (2006.01)

C07C 405/00 (2006.01)

A61K 31/5575 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

A61P 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.10.2006 E 06809471 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2014 EP 2084124**

54 Título: **Profármacos de prostaglandinas solubles en agua con carga positiva y compuestos relacionados con índices de penetración en la piel muy altos**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.06.2014

73 Titular/es:

TECHFIELDS BIOCHEM CO. LTD (50.0%)
Techfields Biochem 2399 Jinqiu Road 129
Shanghai N/A 200444, CN y
YU, CHONGXI (50.0%)

72 Inventor/es:

YU, CHONGXI y
XU, LINA

74 Agente/Representante:

LLAGOSTERA SOTO, María Del Carmen

ES 2 466 346 T3

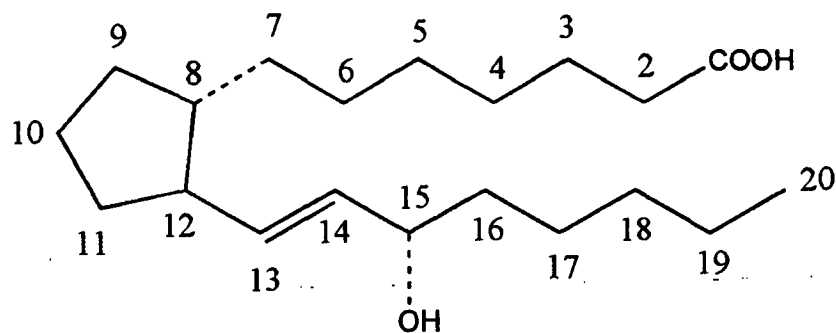
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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**Campo técnico**

La presente invención se refiere a las preparaciones de profármacos de carga positiva y solubles en agua de prostaglandinas, prostaciclina, y compuestos relacionados y su uso medicinal en el tratamiento de cualquier prostaglandina, prostaciclina, y condiciones 5 tratables relacionadas con los compuestos en seres humanos o animales. Más específicamente, la presente invención tiene la finalidad de permitir la penetración rápida en la piel de las prostaglandinas, prostaciclina, y compuestos relacionados.

Antecedentes de la técnica

Las prostaglandinas naturales y las prostaciclina pertenecen a la clase de los 10 eicosanoides, un miembro del grupo de autocoides derivados de fosfolípidos de membrana. Se han encontrado esencialmente en todas las zonas del cuerpo. La estructura general de las prostaglandinas se muestra en la Estructura 1.

**Estructura 1**

15

Todas las prostaglandinas naturales poseen un grupo 15 α -hidroxi y un doble enlace trans en C-13 (William O. Foye, et al. Principles of Medicinal Chemistry, cuarta edición, Williams & Wilkins, 1995, pág 538). La cadena que lleva carboxilo se denomina cadena alfa y la cadena que lleva hidroxilo se denomina cadena omega. Las

PGs se clasifican mediante las letras mayúsculas A, B, C, D, E, F, G, H e I en función de la naturaleza y la estereoquímica de los sustituyentes de oxígeno en las posiciones 9 - y 11 -. Las acciones de los diferentes PG son diversas. Cuando se administra por vía intravaginal, la PGE₂ estimulará el endometrio del útero grávido para contraerse de una

5 manera similar a las contracciones uterinas observadas durante el parto. Por lo tanto, la PGE₂ se encuentra terapéuticamente disponible como dinoprostona (Prostin E, Upjohn) para su uso como abortivo. La PGE₂ es también un potente estimulador del músculo liso del tracto gastrointestinal (GI) y puede elevar la temperatura del cuerpo además de poseer propiedades vasodilatadoras potentes en el tejido más vascular y poseer

10 asimismo efectos constrictores en ciertos puntos. La PGF_{2α} comparte muchas de las propiedades de las PGE y también se encuentra disponible terapéuticamente como abortivo (alfa Prostin F2, Upjohn). El 15-metil sintético derivado de la PGF_{2α}, carboprost, también se encuentra disponible terapéuticamente (Prostin 15 / M, Upjohn). La PGD₂ provoca tanto vasodilatación como vasoconstricción. Mientras que los PGE

15 producen una relajación del músculo liso bronquial y traqueal, las PGFs y las PGD₂ provocan contracción. La PGE₁ se encuentra disponible como alprostadil para mantener la potencia del conducto arterioso en neonatos hasta que se pueda realizar cirugía para corregir defectos congénitos del corazón. La PGE₁ y sus análogos se pueden utilizar para el tratamiento de la disfunción eréctil masculina (Yeager, James L., Patente de

20 E.UU. N ° 6.693.135) y la mejora de la excitación sexual femenina (Scott, Nathan Earl, Patente de EE.UU. N ° 6.291.528). Los análogos de la prostaglandina son un líder en su clase de medicamentos para el tratamiento del glaucoma con una seguridad probada y eficacia en el control de la PIO. Incluyen bimatoprost { (Z) -7 - [(1R, 2R, 3R, 5S) -3,5-dihidroxi-2-[1E, 3S] - 3-hidroxi-5-fenil-1-pentenilo] ciclopentil} - 5-N-

25 etilheptenamida}, latanoprost (13,14-dihidro-17-fenil-18, 19,20-trinor PGF_{2α} éster

isopropílico), travoprost {(Z) -7 - [(1 R, 2 R, 3 R, 5 S) -3,5-Dihidroxi-2-[(1E, 3R)-3-hidroxi-4-[(α , α , α -trifluoro-m - toli) oxi]-1- butenil]ciclopentil]-S-heptenoato}, y unoprostona (PGF de 13,14-dihidro-15-ceto-20-etil_{2 α}).

Lamentablemente, las prostaglandinas, prostaciclina y compuestos relacionados se metabolizan y se inactivan rápidamente por diversas vías oxidativas y reductivas. Cuando las PGs se toman por vía oral, el metabolismo de primer paso, que se refiere a la descomposición química de los compuestos en el hígado y el tracto gastro-intestinal, puede destruirlas e inactivarlas en unos pocos segundos. En el caso de la administración de las PGs por inyección, resulta dolorosa y en muchos casos requiere visitas al consultorio frecuentes y costosas para el tratamiento de condiciones crónicas, y la sangre y el hígado pueden destruir e inactivar la mayor parte de las prostaglandinas, prostaciclina, y compuestos relacionados antes de que alcancen el punto de acción pretendido.

Un método alternativo de administración de fármacos es la administración tópica. La administración tópica de fármacos presenta varias ventajas. Este método ayuda a evitar la inactivación de un medicamento provocada por metabolismo de primer paso en el hígado y el tracto gastro-intestinal. Puede proporcionar la administración local de concentraciones apropiadas de un fármaco al punto de acción deseado sin exposición sistémica. Fishman (Fishman; Robert, patente de EE.UU. N ° 7.052.715) indicó que un problema adicional asociado con los medicamentos orales, es que los niveles de concentración que deben alcanzarse en el torrente sanguíneo deben ser significativos con el fin de tratar eficazmente las zonas distales de dolor o la inflamación. Estos niveles son a menudo mucho más altos de lo que sería necesario si fuera posible para tratar con precisión la zona en particular del dolor o lesión. Yeager ha tratado de utilizar un potenciador de la penetración para dispensar PGE₁ en el tratamiento de la disfunción

eréctil masculina (Yeager, James L. Patente de EE.UU. N ° 6.693.135). Susan Milosovich, et al. diseñaron y prepararon testosteronil-4-dimetilaminobutirato.HCl (TSBH), que tiene una parte lipófila y un grupo amina terciario que existe en la forma protonada a pH fisiológico. Descubrieron que el profármaco (TSBH) se difunde a través de la piel humana ~60 veces más rápido que el fármaco (TS) [Susan Milosovich, et al., J. Pharm. Sci., 82, 227 (1993).

WO 2006/083841 describe ésteres terapéuticos que comprenden un compuesto, en que dicho compuesto comprende Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco de la misma; en que X e Y se encuentran descritos.

10

Descripción de la invención

Problema técnico

Las acciones de las diferentes PGs son diversas. Las PGs tienen muchos usos medicinales. Las PGE₂ y las PGF_{2α} se encuentran disponibles terapéuticamente. El 15-metil sintético derivado de PGF_{2α}, carboprost, también se encuentra disponible terapéuticamente como abortivo (Prostin 15/M, Upjohn). La PGE₁ se encuentra disponible como alprostadil para mantener la potencia del conducto arterioso en neonatos hasta que se pueda realizar cirugía para corregir defectos congénitos del corazón. La PGE₁ y sus análogos se pueden utilizar para el tratamiento de la disfunción eréctil masculina (Yeager, James L., Patente de EE.UU. N ° 6.693.135) y la mejora de la excitación sexual femenina (Scott, Nathan Earl, Patente de EE.UU. N ° 6.291.528). Los análogos de la prostaglandina son un líder en su clase de medicamentos para el glaucoma con una seguridad probada y eficacia para el control de la PIO. Incluyen bimatoprost { (Z) -7 - [(1R, 2R, 3R, 5S) -3,5-dihidroxi-2-[1E, 3S] - 3-hidroxi-5-fenil-1-

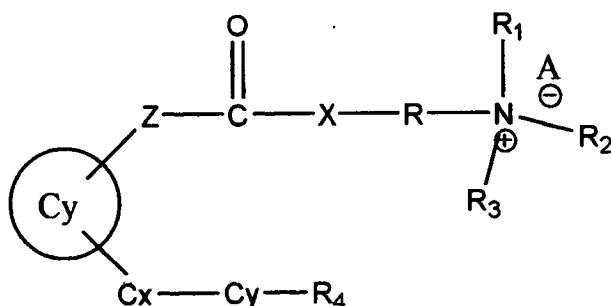
pentenilo] ciclopentil} - 5-N-ethylheptenamide}, latanoprost (13,14-dihidro-17-fenil-18, 19,20-trinor PGF_{2α} éster isopropílico), travoprost {(Z) -7 - [(1R, 2R, 3R, 5S) -3,5-Dihidroxi-2-[(1E, 3R)3-hidroxi-4-[(α, α, α-trifluoro-m - toli] oxi]-1-butenil}ciclopentil}-5-heptenoato}, y unoprostona (Prostaglandina F_{2α} de 13,14-
5 dihidro-15-ceto-20-etil).

Lamentablemente, las prostaglandinas, prostaciclina y compuestos relacionados se metabolizan y se inactivan rápidamente por diversas vías oxidativas y reductivas. Cuando las PGs se toman por vía oral, el metabolismo de primer paso, que se refiere a la descomposición química de los compuestos en el hígado y el tracto gastro-intestinal,
10 puede destruirlos e inactivarlos en unos pocos segundos. En el caso de la administración de las PGs por inyección, resulta dolorosa y en muchos casos requiere visitas al consultorio frecuentes y costosas para el tratamiento de condiciones crónicas, y la sangre y el hígado pueden destruir e inactivar la mayor parte de las prostaglandinas, prostaciclina, y compuestos relacionados antes de que alcancen el punto de acción
15 pretendido. Cuando las PGs se aplican por vía tópica en los ojos para tratar el glaucoma y la hipertensión ocular, pueden causar visión borrosa, ojos o párpados inflamados o infectados, ardor, escozor o molestias debido a su lenta penetración a través de la membrana del ojo.

20 Solución Técnica

Esta invención se refiere a la preparación de nuevos profármacos de prostaglandinas, prostaciclina, y compuestos relacionados cargados positivamente y su uso medicinal, de acuerdo con las reivindicaciones adjuntas. En el presente documento se describen los

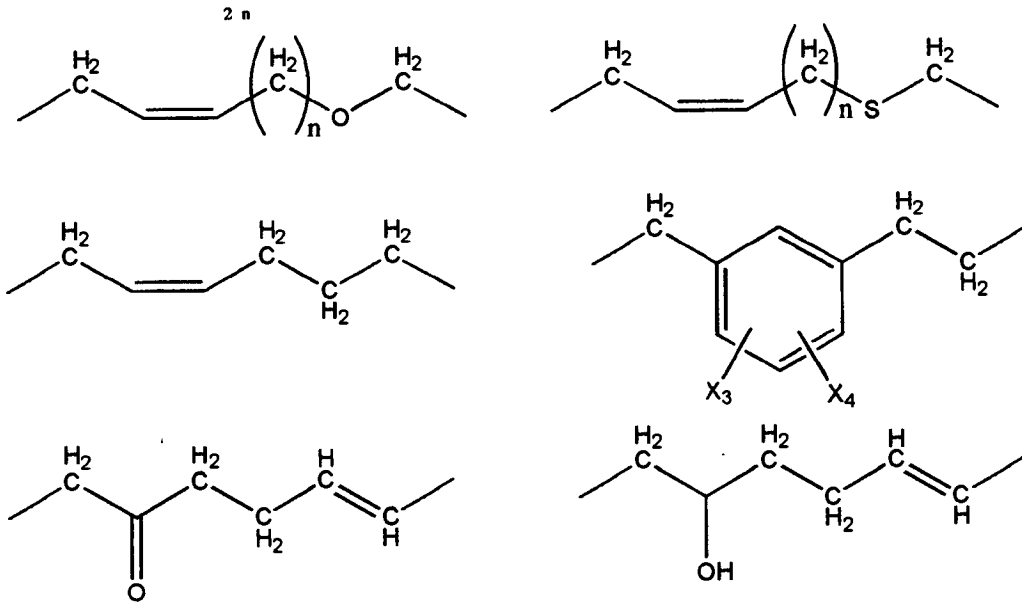
profármacos de prostaglandinas, prostaciclina, y compuestos relacionados que tienen la fórmula general (2) 'Estructura 2'.



Estructura 2

5

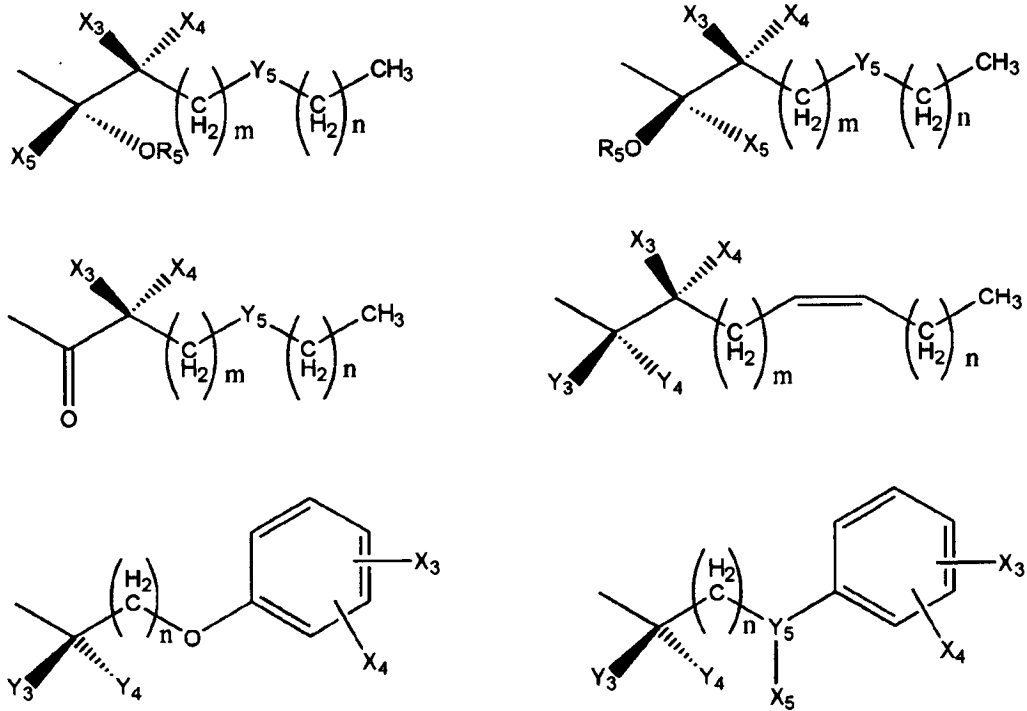
En que, R₁ representa H, uno de los residuos de alquilo, alquioxilo, alquenilo o alquinilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos de arilo o heteroarilo; R₂ representa H, uno de los residuos de alquilo, alquiloxi, alquenilo o alquinilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, arilo o heteroarilo residuos; R₃ representa H, uno de los
 10 residuos de alquilo, alquiloxi, alquenilo o alquinilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos de arilo o heteroarilo; X representa O, S, o NH; A representa Cl, Br, F, I, AcO⁻, citrato, o cualesquiera iones negativos; R representa una cadena lineal o ramificada, - (CH₂)_n -, donde n = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10....., un grupo arilo o heteroarilo; Z representa - (CH₂)₆ -, - (CH₂)_n -, - (CH₂)_m-O-CH₂ -, - (CH₂)_m -
 15 S-CH₂ -, -CH₂ C ≡ C-(CH₂)_n -, -CH₂ C ≡ C-(CH₂)_n-O-CH₂ -, -CH₂ C ≡ C-(CH₂)_n - S-CH₂-, -CH₂-CO-(CH₂)_n -, -CH₂-CH = C = CH-(CH₂)_n -, -CH₂-CH = C = CH-O-(CH₂)_n -, -CH₂ - CH = C = CH-S-(CH₂)_n -,

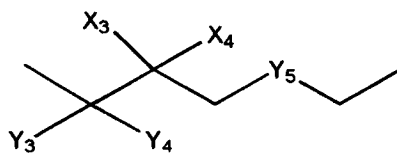
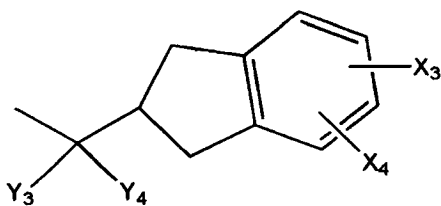
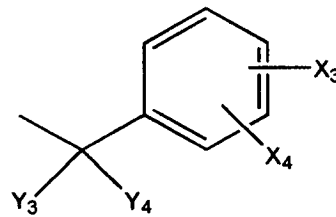
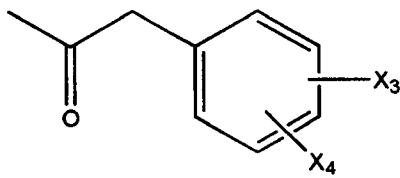
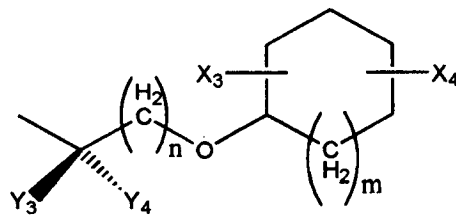
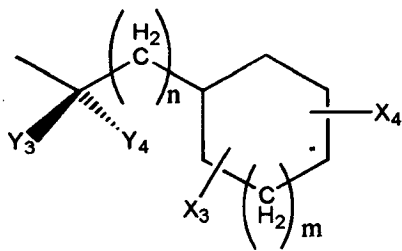
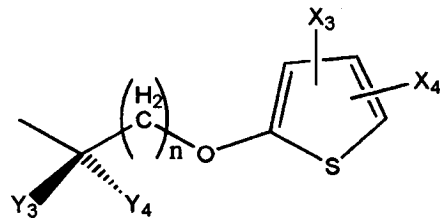
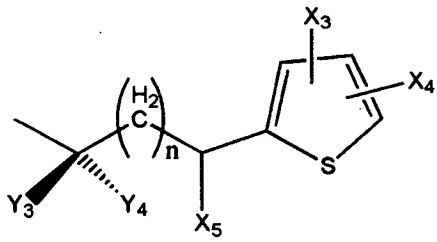
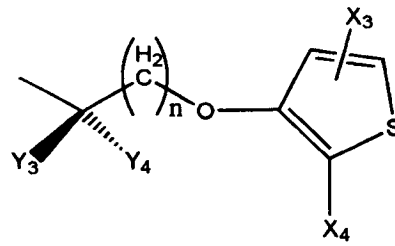
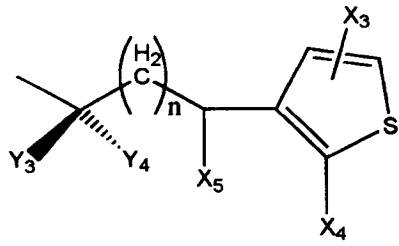


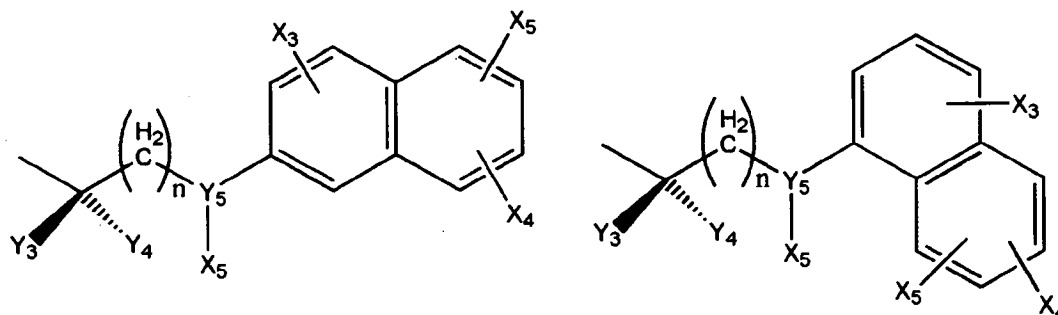
Donde X_3 y X_4 representan H, OH, Cl, F, OCH₃, S-CH₃, CH₃, C₂H₅, CH = CH₂, CH₂

CH = CH y CF₃; m y n tienen un valor de 0 a 8 inclusive; Cx-Cy es -CH₂-CH₂ -, -

5 S-CH₂ -, -O-CH₂ -, -C ≡ C-, o -CH = CH-; R₄ representa:

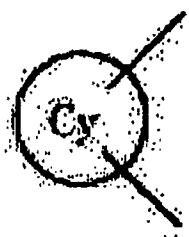




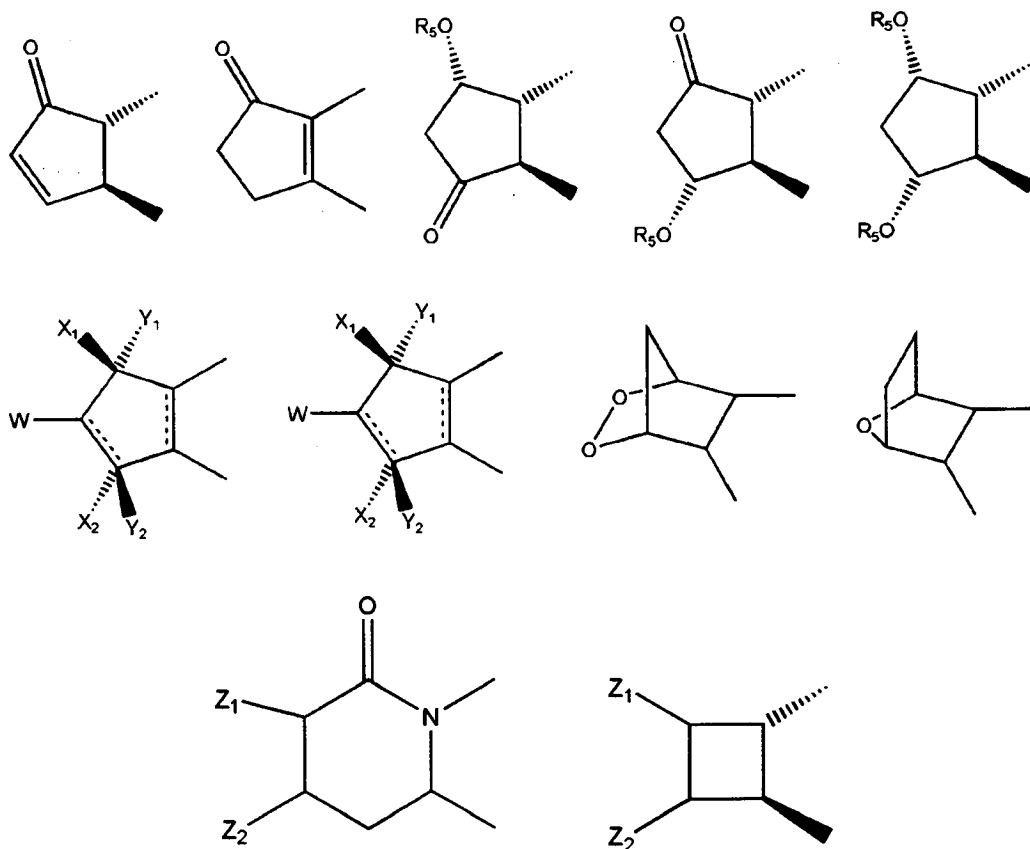


Donde R_5 representa H, OH, acetilo, propionilo, isobutirilo, butirilo, pivaloilo, valerilo, e isovaleril; X_3 , X_4 , y X_5 representan H, OH, Cl, F, OCH_3 , $S-CH_3$, CH_3 , C_2H_5 , $CH = CH_2$, $CH_2CH = CH_2$ y CF_3 ; Y_3 e Y_4 individualmente son diferentes y son H, OH, OR_5 , OOH , $OCOCH_3$, $OCOC_2H_5$, $OCOC_3H_7$, $OCOC_4H_9$, $OCOC_5H_{11}$, $OCOC_6H_{13}$, CH_3 , CH_2OH , $CH_2 OCOCH_3$, $CH_2 OCOC_2 H_5$, $CH_2 OCOC_3 H_7$, $CH_2 OCOC_4 H_9$, Cl, F, Br, I, o conjuntamente son oxígeno o 2 átomos de hidrógeno.

Y_5 es CH_2 , NH, S, u O, m y n tienen un valor de 0 a 6 inclusive.



10 representa:



Donde R_5 representa H, OH, acetilo, propionilo, isobutirilo, butirilo, pivaloilo, valerilo, e isovaleril; X_1 e Y_1 individualmente son diferentes y son H, OH, OR_5 , OOH, $OCOCH_3$, $OCOC_2H_5$, $OCOC_3H_7$, $OCOC_4H_9$, $OCOC_5H_{11}$, $OCOC_6H_{13}$, CH_2-OH , Cl, F, Br, I, o conjuntamente son oxígeno o 2 átomos de hidrógeno; X_2 e Y_2 individualmente son diferentes y son H, OH, OOH, $OCOCH_3$, $OCOC_2H_5$, $OCOC_3H_7$, $OCOC_4H_9$, $OCOC_5H_{11}$, $OCOC_6H_{13}$, CH_2-OH , Cl, F, Br, I, nada (cuando el enlace de trazos es un doble enlace) o conjuntamente son oxígeno o 2 átomos de hidrógeno; Z_1 y Z_2 representan H, OH, OR_5 , OOH, $OCOCH_3$, $OCOC_2H_5$, $OCOC_3H_7$, $OCOC_4H_9$, $OCOC_5H_{11}$, $OCOC_6H_{13}$, CH_2-OH , o Cl. W representa H, CH_3 , Cl, F, Br, I, u OH; los enlaces de trazos representan un enlace sencillo o doble; Todos los grupos R, $-(CH_2)_n-$ o $-(CH_2)_m-$ son cadenas lineales o ramificadas y pueden incluir C, H, átomos O, S o N y pueden tener enlaces simples, dobles y triples. Cualquiera de los grupos CH_2 puede ser reemplazado con O, S, o NH.

La absorción del fármaco, ya sea desde el tracto gastrointestinal u otros sitios, requiere el paso del fármaco en una forma molecular a través de la membrana de barrera. El fármaco debe disolverse primero, y si el fármaco posee las propiedades biofarmacéuticas deseables, pasará de una región de alta concentración a una región de
5 baja concentración a través de la membrana en la sangre o la circulación general. Todas las membranas biológicas contienen lípidos como componentes principales. Las moléculas que desempeñan los papeles dominantes en la formación de la membrana tienen grupos de cabeza altamente polares que contienen fosfato, y, en la mayoría de los casos, dos colas de hidrocarburos altamente hidrófobos. Las membranas son bicapas,
10 con los grupos de cabeza hidrófilos que miran hacia fuera hacia las regiones acuosas a cada lado. Los medicamentos muy hidrófilos no pueden pasar la capa hidrófoba de una membrana y los fármacos muy hidrófobos se quedarán en la capa hidrófoba como parte de la membrana debido a sus similitudes y no pueden entrar en el citosol de manera eficiente en el interior.

15 El objetivo de esta invención es hacer que las prostaglandinas, prostaciclina, y compuestos relacionados, sean administrables por vía transdérmica (aplicación tópica) mediante el aumento de su solubilidad en la humedad disponible en la superficie de la piel y su tasa de penetración a través de la membrana y la barrera de la piel, de acuerdo con las reivindicaciones adjuntas. Estos nuevos profármacos de prostaglandinas,
20 prostaciclina, y compuestos relacionados tienen dos características estructurales en común: tienen una parte lipófila y un grupo primario, secundario, o terciario de amina que existe en la forma protonada (parte hidrófila) a pH fisiológico. Se requiere un equilibrio hidrófilo-lipófilo de este tipo para el paso eficiente a través de la barrera de la membrana [Susan Milosovich, et al., J. Pharm. Sci., 82, 227 (1993)]. Los grupos amino
25 cargados positivamente aumentan en gran medida la solubilidad de los fármacos en

agua. La solubilidad de estos profármacos de prostaglandinas, prostaciclina, y compuestos relacionados es >100 mg / ml y la solubilidad de las prostaglandinas, prostaciclina, y compuestos relacionados es $<0,01$ mg / ml. En muchos casos, el paso más bajo o limitante de la velocidad en la secuencia es la disolución del fármaco. Las

5 prostaglandinas, prostaciclina, y compuestos relacionados tienen una solubilidad muy baja en la humedad disponible en la superficie de la piel, y no pueden pasar a través de la barrera de la piel en una forma molecular. Se quedan en el exterior de las membranas de los ojos o de la piel durante un largo período de tiempo y por lo tanto, pueden causar dolor, picazón, o hinchazón de los ojos o la piel. Cuando estos nuevos profármacos se

10 administran por vía transdérmica en una forma de dosificación tal como una solución, aerosol, loción, ungüento, emulsión o gel, se disuelven inmediatamente en la humedad disponible en el ojo o superficie de la piel. La carga positiva en los grupos amino de estos profármacos se adhiere a la carga negativa en el grupo de cabeza de fosfato de una membrana. Por lo tanto, la concentración local de la parte exterior de la membrana será

15 muy alta y facilitará el paso de estos profármacos de una región de alta concentración a una región de baja concentración. Cuando estos profármacos penetran en la membrana, la parte hidrófila empujará el profármaco en el citosol, una solución o suspensión acuosa concentrada semi-líquida. Debido a la corta estancia fuera de las membranas de los ojos o la piel, los profármacos no causan ardor, dolor, picazón o hinchazón de los

20 ojos o la piel. Se midieron las tasas de penetración de estos profármacos a través de la piel humana in vitro mediante el uso de células de Franz modificadas, que se aislaron a partir de tejido de la piel humana (360-400 μm de espesor) de las áreas anteriores y posteriores del muslo. El fluido receptor consistió en 2 ml de 2% de albúmina de suero bovino en solución salina normal y se agitó a 600 rpm. Las cantidades acumuladas de

25 estos profármacos y sus fármacos originales que penetran en la piel en función del

tiempo se determinaron mediante un método de cromatografía líquida de alto
 rendimiento específico. Los resultados utilizando un donante que consta de una solución
 10% de algunos de los profármacos o una suspensión al 10% de algunas de las
 prostaglandinas, prostaciclinas, y compuestos relacionados en 0,2 ml de buffer de
 5 fosfato de pH 7,4 (0,2 M) se muestran en la Figura 1, la Figura 2, y la Figura 3. Se
 calcularon valores de flujo aparentes de 1,01 mg, 1,10 mg, 0,85 mg, 0,94 mg, 0,80 mg,
 0,90 mg, 1,05 mg, 1,09 mg, 0,91 mg, 0,95 mg, 0,85 mg, 0,88 mg, 1,01 mg, 1,11 mg,
 0,86 mg, 0,92 mg, 0,81 mg, 0,001 mg, 0,001 mg, 0,001 mg, 0,001 mg, 0,001 mg, 0,001
 mg, 0,001 mg, 0,001 mg 0,001 mg, 0,001 mg, 0,001 mg, 0,001 mg, 0,001 mg, 0,001
 10 mg, 0,001 mg, 0,001 mg y 0,001 mg / cm² / h para N, N-dietilaminoetilo

 11, 15-dihidroxi-9-oxoprost-13-en-1-oato.AcOH, N, N-dietilaminoetilo

 11, 15-dihidroxi-9-oxoprost-5, 13-dien-1-oato.AcOH, N, N-dietilaminoetilo

 9,11, 15-trihidroxi-9-oxoprost-13-en-1-oato.AcOH, N, N-dietilaminoetilo

 9,11, 15-trihidroxi-9-oxoprost-5, 13-dien-1-oato.AcOH, N, N-dietilaminoetilo

 15 9,11, 15-trihidroxi-15-metilprost-5, 13-dien-1-oato.AcOH, N, N-dietilaminoetilo

 9,11, 15-trihidroxi-15-metilprost-4, 5, 13-trien-1-oato.AcOH, N, N-dietilaminoetilo

 9,11-dihidroxi-15-ceto-20-etilprost-5, 13-dien-1-oato.AcOH (9,11-dihidroxi-15-ceto-
 20-etilprostaglandina F_{2α} N, N-dietilaminoetil éster) N,N-dietilaminoetilo 11,16-
 dihidroxi-9-oxo-16-metilprost-13-en-1-oato.AcOH, N, N-dietilaminoetilo (Z) -7 - {(1
 20 R, 2 R, 3 R, 5 S) -3,5-dihidroxi-2-[(1E, 3R)-3-hidroxi-4-[(α, α, α-trifluoro-m-tolil) oxo]-
 1-butenil] ciclopentil}-5-heptenoato.AcOH, N, N-dietilaminoetilo (Z) -7 {(1R, 2R, 3R,
 5S) 3, 5-dihidroxi-2-[(3R)-3-hidroxi-5-fenilpentil] ciclopentil}-5-heptenoato de
 metilo.AcOH, N, N-dietilaminoetilo (Z) -7 - {(1R, 2R, 3R, 5S) -3,5-dihidroxi-2-[(3R)-
 3-hidroxi-5-fenilpentil] ciclopentil}-5-heptenoato.AcOH, N, N-dietilaminoetilo (Z)-7-

{(1R, 2R, 3R, 5S) 3, 5-dihidroxi-2-[(1E,3S)-3-hidroxi-5-fenil-1-pentenil]ciclopentil}-
 heptenoato.AcOH, N, N-dietilaminoetilo 11, 15-dihidroxi-16, 16-dimetil-9-oxoprostano-2,
 13-dien-1-oato.AcOH, N, N-dietilaminoetilo 7 - [3-hidroxi-2-(3-hidroxi-4-fenoxi-1-
 butenil)-5-oxociclopentil]-5-heptenoato de metilo.AcOH, N, N-dietilaminoetilo 6,9-
 5 epoxi-11, 15-dihidroxi-16, 16-dimetil-9-oxoprostano-2, 13-dien-1-oato.AcOH, N, N-dietilaminoetilo 7 - {3,5-
 dihidroxi-2-[3-hidroxi-4-(3-trifluorometilfenoxi) - 1-butenil] ciclopentil} - 5-heptenoato
 de metilo.AcOH, N, N-dietilaminoetilo 7 - {2 - [- (3-clorofenoxi)-3-hidroxi-1-butenilo
 4] -3,5-dihidroxiciclopentil} oato-5-heptenoato.AcOH, N, N-dietilaminoetilo 7 - [3,5-
 dihidroxi-2-(3-hidroxi-4-fenoxi-L-butenil) ciclopentil] e -4,5-heptadien-1-oato.AcOH,
 10 PGE₁, PGE₂, PGF_{1α}, PGF_{2α}, carboprost, prostaleno, unoprostona, misoprostol,
 travoprost, latanoprost, bimatoprost, gemeprost, sulprostona, IGP, fluprostenol,
 cloprostenol y fenprostaleno respectivamente difundiendo a través de la piel humana.
 Los resultados sugieren que los profármacos se difunden a través de la piel humana
 ~1000 veces más rápido que las prostaglandinas, prostaciclinas, y compuestos
 15 relacionados. Los resultados sugieren que la carga positiva en el grupo dialquiaminoetil
 tiene un papel muy importante en el paso del fármaco a través de la membrana y la
 barrera de la piel. Otros profármacos de la fórmula general (2) 'Estructura 2', de
 acuerdo con las reivindicaciones adjuntas, tienen tasas de penetración muy elevadas y
 están muy cerca de la de N, N-dietil 11,15-dihidroxi-9-oxoprostano-2,13-dien-1-oato.AcOH.
 20 Las prostaglandinas son agentes hipotensores oculares muy eficaces y son ideales para
 el tratamiento médico a largo plazo del glaucoma (Woodward, DF et al., Patente de
 EE.UU. No.5, 688,819). Dichas prostaglandinas incluyen PGA, PGB, PGD, PGF_{2α},
 PGF_{1α}, PGE₂ y PGE₁, y se informó que sus ésteres de alquilo que poseen actividad
 hipotensora ocular, pero generalmente causan inflamación, así como irritación
 25 superficial caracterizada por hiperemia y edema conjuntival. Algunas fenil y fenoxi

mono, tri y tetra nor prostaglandinas y sus ésteres descritos en la Solicitud de Patente Europea 0.364.417 resultan útiles en el tratamiento de glaucoma o hipertensión ocular. Buchmann et al. (Buchmann. et al., Patente de EE.UU. N ° 5.756.818) dieron a conocer ciertas especies de compuestos de ácido ciclopentano heptanoico, 2-cicloalquilo, o arilalquilo que se afirmaba que resultaban adecuados para reducir la presión intraocular.

5 Woodward et al. (Woodward, DF et al., Patente de EE.UU.. N ° 5688819) describieron que los compuestos de ácido ciclopentano heptanoico, 2-cicloalquilo, o arilalquilo son útiles en el tratamiento de glaucoma o hipertensión ocular. Últimamente, unoprostona, travoprost, latanoprost, y bimatoprost se están convirtiendo en la categoría líder de

10 medicamentos para el tratamiento del glaucoma. Estos medicamentos tienen efectos secundarios, debido a sus muy bajos índices de penetración. Estos efectos secundarios incluyen visión borrosa, enrojecimiento, sensación de cuerpo extraño, decoloración del iris, picazón, ardor, picazón, sequedad de los ojos, aumento de lagrimeo, dolor ocular y otras molestias relacionadas con el ojo.

15 La capacidad de ciertos compuestos de la presente invención para reducir la presión intraocular (PIO) se evaluó en gatos con hipertensión ocular producidos por trabeculoplastia láser realizada previamente. La PIO se determinó con un neumatómetro después de la anestesia corneal ligera con proparacaína diluida. Se determinó la PIO de base (en mm Hg) antes del tratamiento con la solución acuosa de

20 compuesto de ensayo. Se administraron 6 dosis divididas durante un período de 3 días (una vez cada 12 horas). La PIO se determinó 24 horas después de la dosis inicial y a continuación una vez cada 12 horas. La cantidad terapéuticamente eficaz se encuentra habitualmente entre 0,001 y 0,01% en buffer fosfato pH 7,2 (0,1 M). El tratamiento se

25 resultados de N, N-dietilaminoetilo 11 ,15-dihidroxi-9-oxoprost-13-en-1-oato.AcOH

(A), N, N-dietilaminoetilo 11,15-dihidroxi-9-oxoprostano-5,13-dien-1-oato.AcOH (B), N, N-dietilaminoetilo 9,11,15-trihidroxyprosta-5,13-dien-1-oato.AcOH (C), N, N-dietilaminoetilo 9,11-dihidroxi-15-ceto-20-etilprostano-5,13-dien-1-oato.AcOH (9,11-dihidroxi-15-ceto-20-etilprostaglandina FN, éster de N-dietilaminoetil) (D), N, N-dietilaminoetilo (Z)-I-{(1R,2R,3R,5S)-3,5-dihidroxi-2-[(1E,3R)-3-hidroxi-4-[(α , α , α -trifluoro-m-tolil)oxi]-L-butenyl]cyclopentyl]}-5-heptenoato.AcOH (E), N, N-dietilaminoetilo (Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-dihidroxi-2-[(3R)-3-hidroxi-5-fenilpentil]ciclopentil]}-5-heptenoato de metilo.AcOH (F), y N, N-dietilaminoetilo (Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-dihidroxi-2-[(1E,3S)-3-hidroxi-5-fenil-1-pentenilo]ciclopentil]}-heptenoato.AcOH (G) se muestran en la tabla 1.

Tabla 1: Reducción de la presión intraocular por los profármacos de prostaglandinas naturales y análogos modificados según lo determinado en gato.

Compuesto	Línea de base	% de dosis	Tiempo después de la administración (horas)				
			24	36	48	60	72
A	22.1±0.7	0.001	15.3±0.4	15.1±0.5	15.0±0.4	15.1±0.5	15.4±0.4
B	22.3±0.6	0.001	15.7±0.5	15.8±0.5	15.9±0.4	15.7±0.4	15.9±0.5
C	22.5±0.7	0.001	15.5±0.5	15.6±0.6	15.7±0.5	15.6±0.7	15.5±0.6
D	22.0±0.6	0.01	16.5±0.6	16.7±0.4	16.8±0.6	17.1±0.5	16.8±0.5
E	22.1±0.4	0.001	15.1±0.4	15.0±0.5	15.0±0.4	14.9±0.3	15.1±0.4
F	22.5±0.5	0.001	15.6±0.5	15.7±0.5	15.6±0.5	15.5±0.4	15.6±0.6
G	22.4±0.6	0.001	15.2±0.6	15.4±0.5	15.5±0.4	15.4±0.6	15.4±0.5

15

El efecto irritante o las molestias oculares en el ojo de gato de las prostaglandinas de origen natural y modificado, así como sus nuevos profármacos, fueron evaluados durante las primeras horas después de la aplicación tópica de la respectiva prueba de

fármacos. La molestia ocular se clasifica en una escala de 0 a 4, donde 0 indica completa ausencia de cualquier signo de malestar y 4 indica irritación máxima tal como resulta aparente al cerrar los párpados. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

- 5 **Tabla 2: Efecto irritante de las prostaglandinas de origen natural y modificado, y sus nuevos profármacos durante las primeras 2 horas después de la aplicación tópica del fármaco de ensayo respectivo.**

Compuesto	% de dosis	Grado de Efecto Irritativo
PGE ₁	0.001	4
A	0.001	1
PGE ₂	0.001	3.5
B	0.001	1
PGF _{2α}	0.001	3.5
C	0.001	1
Unoprostone	0.01	2.5
D	0.01	1
Travoprost	0.001	2.5
E	0.001	1
Latanoprost	0.001	2.5
F	0.001	1
Bimatoprost	0.001	2.5
G	0.001	1

- 10 Se evaluó la hiperemia conjuntival en el ojo del conejo de las prostaglandinas de origen natural y modificado, y sus nuevos profármacos durante las primeras 2 horas después de la aplicación tópica del fármaco de ensayo respectivo. La hiperemia conjuntival se clasifica en una escala de 0 a 4, donde 0 indica la ausencia completa de cualquier hiperemia, y 4 indica hiperemia marcada con quemosis conjuntiva. Los resultados se
- 15 muestran en la Tabla 3.

Tabla 3: hiperemia conjuntival en el ojo del conejo de las prostaglandinas de origen natural y modificado, y sus nuevos profármacos durante las primeras 2 horas después de la aplicación tópica del fármaco de ensayo respectivo.

Compuesto	% de dosis	Grado de Efecto Irritativo
PGE ₁	0.001	4
A	0.001	1
PGE ₂	0.001	4
B	0.001	1
PGF _{2α}	0.001	4
C	0.001	1
Unoprostone	0.01	2.5
D	0.01	1
Travoprost	0.001	2.5
E	0.001	1
Latanoprost	0.001	2.5
F	0.001	1
Bimatoprost	0.001	2.5
G	0.001	1

5

Los resultados muestran que estos profármacos son superiores a sus fármacos originales para el tratamiento de la hipertensión ocular y el glaucoma. Presentan unos efectos reductores de la presión intraocular excelentes, y no causan efectos secundarios o efectos secundarios muy leves. Las prostaglandinas y compuestos relacionados son muy lipófilos. Cuando las PGs se aplican de forma tópica a los ojos, no se disuelven en el humor acuoso del ojo. Se mantienen fuera de las membranas de los ojos durante mucho tiempo y por lo tanto, pueden causar dolor, picazón o hinchazón del ojo. Cuando las prostaglandinas entran en las membranas de los ojos, se quedan en la capa hidrófoba como parte de la membrana debido a sus similitudes, y no pueden entrar en el citosol de manera eficiente en el interior. Cuando los profármacos de prostaglandinas se aplican por vía tópica a los ojos, se disuelven en el humor acuoso de los ojos inmediatamente.

15

La carga positiva en los grupos amino de estos profármacos se adhiere a la carga negativa en el grupo de cabeza de fosfato de membrana de ojo. Por lo tanto, la concentración local de la parte exterior de la membrana será muy alta y facilitará el paso de estos profármacos de una región de alta concentración a una región de baja
5 concentración. Cuando estos profármacos entran en la membrana, la parte hidrófila empuja el pro-fármaco en el citosol. Debido a la corta estancia exterior de las membranas de los ojos o de la piel, los profármacos no causan ardor, dolor, picazón o hinchazón del ojo.

Las prostaglandinas se pueden utilizar para el tratamiento de la disfunción eréctil
10 masculina (Yeager; JL, et al. Patente de EE.UU.. N ° 6.693.135) y la mejora de la excitación sexual femenina (Scott, N. E. Patente de EE.UU. No. 6,291,528). Sin embargo, trabajando individualmente, las formulaciones de prostaglandinas no impregnan la piel lo suficiente para proporcionar niveles de concentración de fármaco. En una forma disponible en el mercado (MUSE.RTM, Vivus, Menlo Park CA),
15 alprostadil (PGE) se administra en una pastilla depositada en la uretra utilizando un aplicador con un vástago hueco de 3,2 cm de longitud y 3,5 mm de diámetro (Padma-Nathan, H., et al., N. Engl. J. Med., 336: 1-7 (1997) para el tratamiento de la impotencia. Los efectos secundarios de este tratamiento son dolor en el pene y trauma uretral menor. El suministro transuretral de PGE₁ o PGE₂ es un medio muy eficaz para
20 el tratamiento de la impotencia, pero hay efectos secundarios no deseados, que incluyen una sensación de ardor o dolor uretral y dolor del seno cavernoso en el área genital. El suministro transuretral de PGs tiene otro problema con la eliminación al terminar el suministro de la composición y puede resultar en una sobredosis, así como el suministro de un exceso de PGs en la vagina de la pareja.

En una forma disponible en el mercado, la PGE₁ se administra por inyección intracavernosa. El efecto secundario principal de la inyección intracavernosa de alprostadil (PGE)₁ es dolor, una incidencia de fibrosis y la formación de cicatrices en la zona de la inyección.

- 5 Los nuevos profármacos de la invención pueden difundirse a través de la piel humana a una velocidad muy alta ($\sim 1 \text{ mg / h / cm}^2$) y pueden proporcionar métodos casi libres de efectos secundarios para el tratamiento de la disfunción eréctil o para aumentar la excitación sexual femenina. Se aplicó aproximadamente 0,01 ml de 0,0005% [$\sim 0,05 \mu\text{g}$ (microgramos)] N, N-dietilaminoetilo 11,15-dihidroxi-9-oxoprost-13-en-1-oato.AcOH
- 10 en buffer de fosfato (0,1 M) de pH 7.0 a la zona genital de ratas macho (30 ratas) una vez al día durante 5 días. Los resultados mostraron un aumento de 6 veces en la solicitud y un aumento de 4 veces en la cópula en las ratas que recibieron el medicamento en comparación con aquellas que no recibieron el medicamento.

A continuación, se aplicó la misma cantidad de N, N-dietilaminoetilo 11,15-dihidroxi-9-oxoprost-13-en-1-oato.AcOH en buffer de fosfato (0,1 M) de pH 7.0 en la zona genital

15 de ratas macho (30 ratas) y ratas hembra (30 ratas), una vez al día durante 5 días. Los resultados mostraron un aumento de 6 veces en la solicitud y un aumento de 6 veces en la cópula en las ratas que recibieron el medicamento en comparación con aquellas que no recibieron el medicamento. Lo más importante es que las ratas que recibieron el

20 fármaco no mostraron ningún malestar.

Las prostaglandinas seleccionadas del grupo que consta de análogos naturales y sintéticos de la PGE, PGA, y PGF son útiles para reducir la presión arterial sistémica. Se aplicaron 0,02 mg de N, N-dietilaminoetilo 11, 15-dihidroxi-9-oxoprost-5,13-dien-1-oato.AcOH (A) y N, N-dietilaminoetilo 11,16-dihidroxi-9-oxo-16-vinilprosta-5,13-

25 dien-1-oato.AcOH (B) en 0.3 ml de buffer de fosfato de pH 7,0 (0,1 M) a la parte

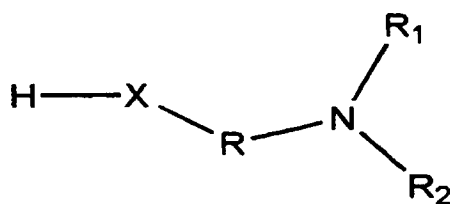
posterior de las ratas espontáneamente hipertensas después de la ingesta de la dieta de tungsteno enriquecido. La presión arterial se registró continuamente en un fisiógrafo multicanal. Los resultados se muestran en la tabla 4.

- 5 **Tabla 4: Efecto de los profármacos de prostaglandinas en la presión arterial media en ratas espontáneamente hipertensas. Los valores de la UA se presentan como media \pm SD.**

Compuesto	Línea de base	Tiempo después de la administración (horas)				
		1	2	3	4	5
A	181.4 \pm 7.5	148.2 \pm 7.4	143.2 \pm 7.6	142.2 \pm 6.4	143.2 \pm 7.8	145.2 \pm 7.0
B	183.5 \pm 8.6	155.2 \pm 8.2	153.2 \pm 6.8	150.2 \pm 7.8	153.2 \pm 7.0	155.2 \pm 6.4

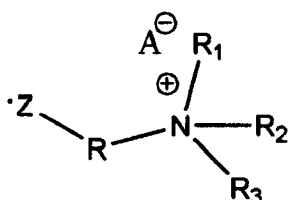
- 10 La presión sanguínea arterial media en ratas espontáneamente hipertensas, se redujo significativamente después de la administración transdérmica de los profármacos de prostaglandinas y las ratas que recibieron el medicamento no mostraron ninguna incomodidad.

- Los compuestos de la fórmula general (2) 'Estructura 2' indicados anteriormente se pueden preparar a partir de las prostaglandinas, prostaciclina protegidas, y compuestos relacionados, por reacción con compuestos de la fórmula general (3) 'Estructura 3' mediante el uso de reactivos de acoplamiento, tales como N, N'-diciclohexilcarbodiimida, N, N'-diisopropilcarbodiimida, O-(benzotriazol-1-il)-N, N, N', N'-tetrametiluronio, O-(benzotriazol-1-il)-N, N, N', N'-tetrametiluronio, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris (dimetilamino) fosfonio, et al.
- 15
- 20

**Estructura 3**

- Donde R_1 representa H, uno de los residuos de alquilo, alquiloxi, alquenilo, o alquinilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, arilo o heteroarilo; R_2 representa H, uno de los residuos de alquilo, alquiloxi, alquenilo, o alquinilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, arilo o heteroarilo; R_3 representa una cadena lineal o ramificada, $-(CH_2)_n-$, en la que $n = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, \dots$ un grupo arilo o heteroarilo; X representa O, S o NH; y $n = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, \dots$
- 10 Cuando X representa O, los compuestos de la fórmula general (2) 'Estructura 2' indicados anteriormente pueden prepararse a partir de sales metálicas, sales con bases orgánicas, o sales de bases inmovilizadas de prostaglandinas, prostaciclina y compuestos relacionados, por reacción con compuestos de la general, fórmula (4) "Estructura 4'.

15

**Estructura 4**

Donde R₁ representa H, uno de los residuos de alquilo, alquiloxi, alquenilo, o alquinilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, arilo o heteroarilo; R₂ representa H, uno de los residuos de alquilo, alquiloxi, alquenilo, o alquinilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, arilo o heteroarilo; R₃ representa H, uno de los residuos de alquilo, alquiloxi, alquenilo, o alquinilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, arilo o heteroarilo; R₄ representa una cadena lineal o ramificada, - (CH₂)_n -, en la que n = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10,....., un grupo arilo o heteroarilo; Z representa halógeno, o p-toluenosulfonilo, A⁻ representa Cl⁻, Br⁻, F⁻, I⁻, AcO⁻, citrato, o cualesquiera iones negativos.

10 Efectos ventajosos

Estos profármacos de prostaglandinas, prostaciclina y compuestos relacionados en la presente invención tienen una parte lipófila y una parte hidrófila (los grupos amina que existen en la forma protonada a pH fisiológico). Los grupos amino cargados positivamente de estos profármacos tienen dos grandes ventajas. En primer lugar, aumenta en gran medida la solubilidad de los fármacos en agua; cuando estos nuevos profármacos se administran por vía transdérmica en una forma de dosificación como por ejemplo una solución, aerosol, loción, ungüento, emulsión o gel, se mezclan con la humedad en la piel, los ojos, la zona genital, la boca, la nariz, o en otra parte del cuerpo de forma inmediata. En segundo lugar, la carga positiva en el grupo amino de estos profármacos se adhiere a la carga negativa en el grupo de cabeza de fosfato de la membrana. Por lo tanto, la concentración local fuera de la membrana será muy alta y facilitará el paso de estos profármacos de una región de alta concentración a una región de baja concentración. Cuando estos profármacos penetran en la membrana, la parte hidrófila empujará los profármacos en el citosol, una solución o suspensión acuosa concentrada semi-líquida. Debido a la corta estancia en la piel, los ojos, los genitales, la

boca, la nariz u otra parte del cuerpo, los pro-fármacos no causan picazón, ardor o dolor.

Los resultados del experimento muestran que más del 90% de los profármacos se cambiaron de nuevo a los fármacos originales en pocos minutos. Los profármacos

tienen un mejor índice de absorción y como la administración transdérmica evita el

5 metabolismo de primer paso, los profármacos serán más fuertes que las prostaglandinas,

prostaciclina y compuestos relacionados en la misma dosis. Otra gran ventaja de la

administración transdérmica de estos profármacos es que la administración de

medicamentos, especialmente a los niños, será mucho más fácil.

10 Descripción de los Dibujos

Figura 1: Cantidades acumuladas de N, N-dietilaminoetilo 11, 15-dihidroxi- 9-oxoprost-

13-en-1-oato, 15-dihidroxi-.AcOH (A, solución al 10%), N, N-dietilaminoetilo 11,15-

dihidroxi-9-oxoprost-5,13-dien-1-oato.AcOH (B, solución al 10%), N, N-

dietilaminoetilo 9,11,15-trihidroxi-9-oxoprost-13-en-1-oato.AcOH (C, solución al 10%), N,

15 N-dietilaminoetilo 9, 11,15-trihidroxi-9-oxoprost-5,13-dien-1-oato.AcOH (D, solución al

10%), N, N-dietilaminoetilo 9,11, 15-trihidroxi-15-metilprosta-5, 13-dien-1-oato.AcOH

(E, solución al 10%), N, N-dietilaminoetilo 9, 11, 15-trihidroxi-15-metilprosta-4,5,13-

trien-1-oato.AcOH (F, solución al 10%), de PGE₁ (G, 10% de suspensión), de PGE₂ (H,

10% de suspensión), PGF_{1α} (I, 10% de suspensión), PGF_{2α} (J, 10% de suspensión),

20 carboprost (K, 10% de suspensión), prostaleno (L, 10% de suspensión), cruzando tejido

aislado de piel humana en células de Franz (n = 5). En cada caso, el vehículo era un

buffer de fosfato de pH 7,4 (0,2 M).

Figura 2: Cantidades acumuladas de N, N-dietil 9, 11-dihidroxi-15-ceto-20-ethylprost-

5,13-dien-1-oato.AcOH (A, solución al 10%), N, N-dietilaminoetilo 11,16-dihidroxi-9-

oxo-16-methylprost-13-en-1-oato.AcOH (B, solución al 10%), N, N-dietilaminoetilo (Z) -7 - {(1 R, 2 R, 3 R, 5 S) -3,5-dihidroxi-2-[(L E, 3 R)-3-hidroxi-4-[(α , α , α -trifluoro-m-tolil) oxi]-1-butenil] ciclopentil}-5-heptenoato de metilo.AcOH (C, solución al 10%), N, N-dietilaminoetilo (Z) -7 {(1R, 2R, 3R, 5S) 3, 5-dihidroxi-2-[(3R)-3-5 hidroxil-5-fenilpentil] ciclopentilo}-5-heptenoato.AcOH (D, solución al 10%), N, N-dietilaminoetilo (Z) -7 - {(1R, 2R, 3R, 5S) -3,5-dihidroxi-2-[(1E, 3S) -3 -hidroxil-5-fenil-L-pentenil] ciclopentilo}-heptenoato.AcOH (E, solución al 10%), N, N-dietilaminoetilo 11, 15-dihidroxi-16, 16-dimetil-9-oxoprost-2, 13-dien-1-oato.AcOH (F, solución al 10%), unoprostona (G, 10% de suspensión), el misoprostol (H, 10% de suspensión), travoprost (I, 10% de suspensión), el latanoprost (J, 10% de suspensión), bimatoprost (K, 10 % de suspensión), gemeprost, (L, 10% de suspensión), cruzando tejido aislado de piel humana en células de Franz (n = 5). En cada caso, el vehículo era un buffer de fosfato de pH 7,4 (0,2 M).

Figura 3: Cantidades acumuladas de N, N-dietil 7 - [3-hidroxi-2-(3-hidroxi-4-fenoxil-1-butenil)-5-oxociclopentil]-5-heptenoato de metilo.Ac OH (A, solución al 10%), N, N-dietilaminoetilo 6,9-epoxil-11 ,15-dihidroxi-13,13-dien-1-oato.AcOH (B, solución al 10%), N, N-dietilaminoetilo 7 - {3,5-dihidroxi 2 - [3-hidroxi-4-(3-trifluorometilfenoxil) - 1-butenil] ciclopentil}-5-heptenoato de metilo.AcOH (C, solución al 10%), N, N-dietilaminoetilo 7 - {2 - [- (3-clorofenoxil)-3-hidroxi-1-butenil] 4] -3,5-dihidroxiciclopentil} oato-5-hepten.AcOH (D, solución al 10%), N, N-dietilaminoetilo 7 - [3,5-dihidroxi-2-(3-hidroxi-4-fenoxil-L-butenil) ciclopentil] e -4,5-heptadien-1-de avena.AcOH (E, solución al 10%), sulprostona (F, 10% de suspensión), PGI₂ (G, 10% de suspensión), fluprostenol (H, 10% de suspensión), cloprostenol (I, 10% de suspensión), y fenprostaleno (J, 10% de suspensión), cruzando tejido aislado de

piel humana en células de Franz (n = 5). En cada caso, el vehículo era un buffer de fosfato de pH 7,4 (0,2 M).

Figura 4. Donde R₁ representa H, uno de los residuos de alquilo, alquiloxil, alquenilo o alquinilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, arilo o heteroarilo; R₂ representa H, uno de los residuos de alquilo, alquiloxi, alquenilo o alquinilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, arilo o heteroarilo; R₃ representa H, uno de los residuos de alquilo, alquiloxi, alquenilo o alquinilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, arilo o heteroarilo; X representa O, S, o NH; A representa Cl, Br, F, I, AcO, citrato, o cualesquiera iones negativos; R representa una cadena lineal o ramificada, - (CH₂)_n -, en la que n = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10,.....un grupo arilo o heteroarilo; Z representa la cadena alfa y C_x-C_y-R₄ representa la cadena omega. Cy representa el sistema de ciclopentilo de prostaglandinas.

Mejor Modo

15 Preparación de N, N-dietilaminoetilo 11 ,15-dihidroxi-9-oxoprost-13-en-1-oato.AcOH

37,7 g (0,1 moles) de sodio 11, 15-dihidroxi-9-oxoprost-13-en-1-oato se disolvieron en 100 ml de acetonitrilo. 26,1 g (0,1 moles) de 2-bromo-N, N-dietiletamina.HBr y 8,6 g de bicarbonato de sodio se añadieron a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó durante la noche a TA. Los disolventes se evaporaron. Se añadieron 250 ml de acetato de etilo a la mezcla de reacción y la mezcla se lavó con agua (3 x 100 ml). La solución orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El sulfato de sodio se separó por filtración. Se añadieron 6 g de ácido acético en la mezcla de reacción con agitación. Se añadió hexano (200 ml). El producto sólido se recogió por filtración. Después del secado, se obtuvieron 42 g del producto deseado (81,8%). Producto higroscópico;

Solubilidad en agua: 100 mg / ml; Análisis elemental: C₂₈H₅₁ NO₇; MW: 513.37. %
 Calculado C: 65,47; H: 10,01; N: 2,73; O: 21,80; % Encontrado C: 65,42; H: 10,03; N:
 2,70; O: 21,85. ¹H-RMN (400 MHz, D₂O): δ: 0,96 (t, 3H), 1,25-1,33 (m, 12H), 1,48-
 1,53 (m, 4H) 1,55 (t, 6H), 1,68 (m, 2H), 2,08 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,21 (m, 2H), 2,25
 5 (t, 2H), 2,77 (m, 1H), 3,22 (m, 4H), 3,50 (m, 2H), 3,76 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 4,52 (m,
 2H), 5,65-5,69 (m, 2H).

Modo para la invención

Preparación de N, N-dietilaminoetilo 11,15-diacetoxi-9-oxoprostano-5,13-dien-1- 10 oamida.AcOH.

43,7 g (0,1 moles) de 11,15-diacetoxi-9-oxoprostano-5,13-dien-1-oico se disolvieron en
 300 ml de cloroformo. Se añadieron 20,6 g de N, N'-díciclohexilcarbodiimida a la
 mezcla de reacción. Se añadieron 11,7 g de N, N-dietilaminoetilamina en la mezcla de
 reacción. La mezcla se agitó durante 3 horas a TA. El sólido se retiró por filtración. La
 15 solución de cloroformo se lavó con 5% de NaHCO₃ (2 x 100 ml) y agua (3 x 100 ml).
 La solución orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El sulfato de sodio se
 separó por filtración. Se añadieron 6 g de ácido acético en la mezcla de reacción con
 agitación. Se añadió hexano (200 ml). El producto sólido se recogió por filtración.
 Después del secado, se obtuvieron 45 g del producto deseado (85,8%). Producto
 20 higroscópico; Solubilidad en agua: 100 mg / ml; Análisis elemental: C₃₄H₅₉ NO₉ S;
 MW: 657,90. % Calculado C: 62,07; H: 9,04; N: 2,13; O: 21,89; S: 4,87; % Encontrado
 C: 62,02; H: 9,06; N: 2,11; O: 21,95; S: 4,86. ¹H-RMN (400 MHz, D₂O): δ: 0,95 (t,
 3H), 1,25-1,33 (m, 14H), 1,54 (m, 2H) 1,56 (t, 6H), 1,62 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 2,01 (s,
 3H), 2,02 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,10 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,35 (t, 2H), 2,77 (m, 1H),

3,22 (m, 4H), 3,35 (m, 2H), 3,89 (m, 2H), 3,97 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 4,60 (m, 1H) ,
5,45-5,69 (m, 2H).

Preparación de S-(N, N-dimetilaminoetil) 9, 11 15-triacetoxithioprost-13-en-1-oato.AcOH

Se disolvieron 49,9 g (0,1 moles) de 9,11 ,15-triacetoxyprost-13-en-1-oico en 300 ml de cloroformo. Se añadieron 20,6 g de N, N'-diciclohexilcarbodiimida a la mezcla de reacción. Se añadieron 13,1 g de dimetilaminoetilo mercaptano a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó durante 3 horas a TA. El sólido se retiró por filtración. La solución de cloroformo se lavó con 5% de NaHCO₃ (2 x 100 ml) y agua (3 x 100 ml). La solución orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El sulfato de sodio se separó por filtración. Se añadieron 6 g de ácido acético en la mezcla de reacción con agitación. Se añadió hexano (200 ml). El producto sólido se recogió por filtración. Después del secado, se obtuvieron 45 g del producto deseado (85,8%). Producto higroscópico.

Solubilidad en agua: 100 mg / ml; Análisis elemental: C₃₂H₅₃ NO₉; MW: 657.9 %
Calculado C: 64,51; H: 8,97; N: 2,35; O: 24.17; % Encontrado C: 64,47; H: 8,99; N: 2,34, O: 24,20. ¹H-RMN (400 MHz, D₂O): δ: 0,95 (t, 3H), 1,25-1,31 (m, 6H), 1,54 (m, 2H) 1,56 (t, 6H), 1,72 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 2,01 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 2,10 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,20 (m, 2H), 2,25 (t, 2H), 2,30 (m, 2H), 3,18 (m, 1H), 3,22 (m, 4H), 3,50 (m, 2H), 4,50 (m, 1H), 4,52 (m, 2H), 4,58 (m, 1H), 5,45-5,69 (m, 4H).

Preparación de N, N-dietilaminoetilo 9, 11,15-trihydroxyprosta-5 ,13-dien-1-oato.AcOH

Se disolvieron 37,7 g (0,1 moles) de N, N-dietilaminoetilo 9,11 ,13-dien-1-oato 11,15-trihydroxyprosta-5 de sodio en 100 ml de acetonitrilo. 39 g (0,15 mol) de 2-bromo-N, N-dietiletilamina. Se añadió HBr en acetato de etilo a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó durante 3 h a TA. A continuación, se añadieron 8 g de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó durante otras 2 h a TA. Los disolventes se evaporaron. Se añadieron 250 ml de acetato de etilo a la mezcla de reacción y la mezcla se lavó con agua (3 x 100 ml). La solución orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro.

El sulfato de sodio se separó por filtración. Se añadieron 6 g de ácido acético en la mezcla de reacción con agitación. Se añadió hexano (200 ml). El producto sólido se recogió por filtración. Después del secado, se obtuvieron 45 g del producto deseado (87,6%). Producto higroscópico; Solubilidad en agua: 100 mg / ml; Análisis elemental: $C_{28}H_{51}NO_7$; MW: 513.71. % Calculado C: 65,47; H: 10.01; N: 2,73; O: 21,80; % Encontrado C: 65,42; H: 10.03; N: 2,70; O: 21.85. 1H -RMN (400 MHz, D_2O): δ : 0,96 (t, 3H), 1,25-1,33 (m, 6H), 1,48 (m, 2H), 1,55 (t, 6H), 1,65 (m, 1H), 1,72 (m, 2H), 1,81 (m, 2 H), 1,92 (m, 2 H), 1,96 (m, 2 H), 2,26 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,25 (t, 2H), 3,21 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,25 (m, 4H), 3,52 (m, 2 H), 3,86 (m, 1H), 4,52 (m, 2 H), 5,65-5,69 (m, 4H).

20

Preparación de N, N-dietilaminoetilo 9, 11,15-trihidroxi-15-methylprosta-5 ,13-dien-1-oato.AcOH

Se suspendieron 60 g de trietilamina unida a polímero (3 moles / g, malla 100-200) en 180 ml de cloroformo. Se añadieron 29,6 g (0,1 moles) de ácido N, N-dietilaminoetilo

9, 11, 13-dien-1-ol, 15-trihidroxi-15-metilprosta-5 en la mezcla con agitación. Se añadieron 43 g (0,15 mol) de N, bromuro de N-dietilaminoetil.HBr a la mezcla y la mezcla se agitó durante 5 horas a TA. El polímero se separó por filtración y se lavó con tetrahidrofurano (3 x 50 ml). Se añadieron 8,2 g (0,1 mol) de acetato de sodio en la
5 mezcla de reacción con agitación. La mezcla se agitó durante 2 h. El sólido se retiró por filtración y se lavó con cloroformo (3 x 50 ml). La solución se concentró en vacío hasta 100 ml. A continuación se añadieron 300 ml de hexano a la solución. El producto sólido se recogió por filtración y se lavó con hexano (3 x 100 ml). Después del secado, se obtuvieron 47 g del producto deseado (87,8%). Producto higroscópico; Solubilidad en
10 agua: 100 mg / ml; Análisis elemental: C₂₈ H₅₁ NO₇; MW: 527.73. % Calculado C: 66,00; H: 10,12; N: 2,65; O: 21,22; % Encontrado C: 65,96; H: 10,15; N: 2,64; O: 21,24. ¹H-RMN (400 MHz, D₂O): δ: 0,95 (t, 3H), 1,24-1,34 (m, 6H), 1,41 (s, 3H), 1,47 (m, 2H), 1,56 (t, 6H), 1,65 (m, 1H), 1,72 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 2,26 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,25 (t, 2H), 3,21 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,25 (m,
15 4H), 3,52 (m, 2H), 4,52 (m, 2H), 5,64-5,68 (m, 4H).

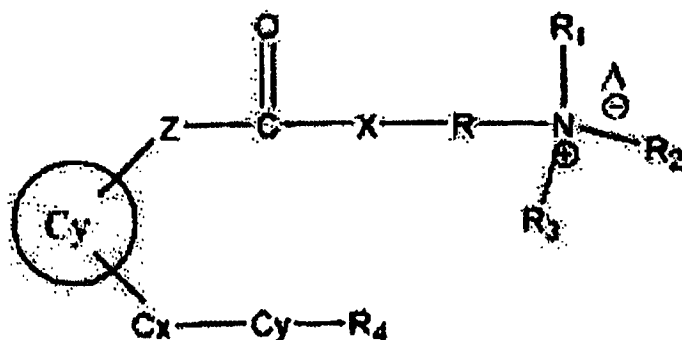
Aplicabilidad industrial

Los profármacos de la fórmula general (2) 'Estructura 2a' de acuerdo con las reivindicaciones adjuntas son superiores a las prostaglandinas, prostaciclínas y
20 compuestos relacionados. Se pueden utilizar medicinalmente en el tratamiento de cualquier prostaglandina, prostaciclina, y condiciones tratables relacionadas con los compuestos en seres humanos o animales. Pueden ser utilizados para el tratamiento de glaucoma o hipertensión ocular, para el tratamiento de la disfunción eréctil masculina y para mejorar la excitación sexual femenina, la reducción de la presión sistémica de la
25 sangre, el aborto, el control de la hipotensión, la inhibición de la agregación de

plaquetas, el tratamiento de enfermedades pulmonares, enfermedades gastrointestinales, shocks, reproducción, fertilidad, etc.

Reivindicaciones

1. Un compuesto que tiene la fórmula general de la Estructura 2a'



5

Estructura 2a

donde R_1 se selecciona del grupo que consta de residuos de H, alquilo, alquioxil, alquenilo o alquinilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos de arilo y heteroarilo;

R_2 se selecciona del grupo que consta de residuos de H, alquilo, alquioxil, alquenilo o alquinilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos de arilo y heteroarilo;

R_3 es H;

X se selecciona del grupo que consta de O, S, o NH;

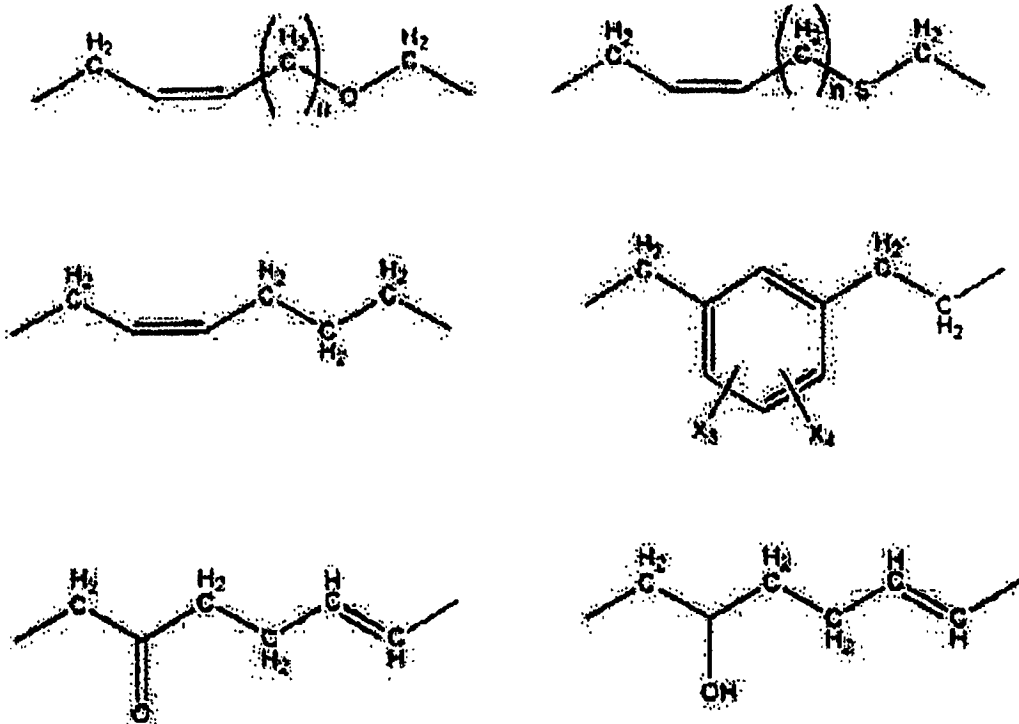
15 A se selecciona a partir de cualquier ion negativo;

R se selecciona del grupo que consta de cadena lineal o ramificada, $-(CH_2)_n-$, en la que $n = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10$, un grupo arilo y un grupo heteroarilo;

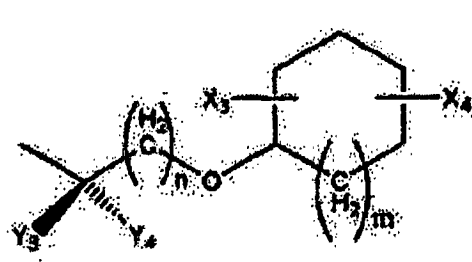
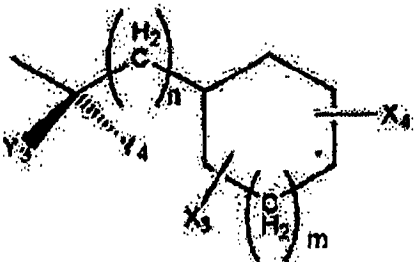
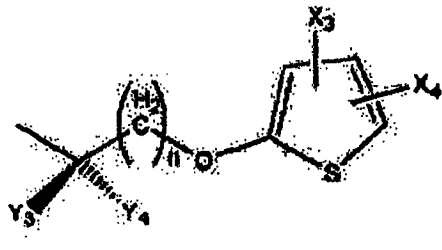
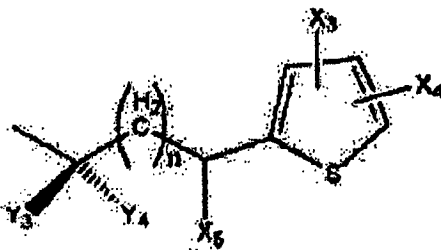
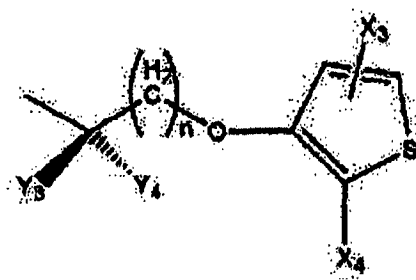
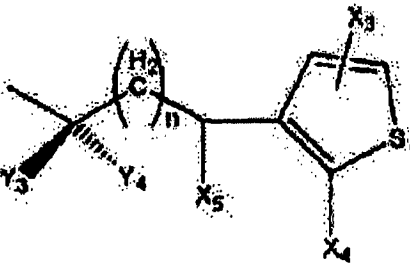
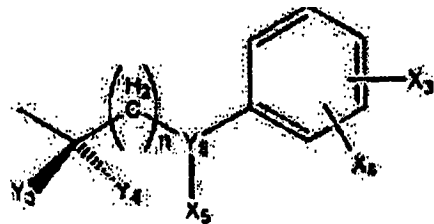
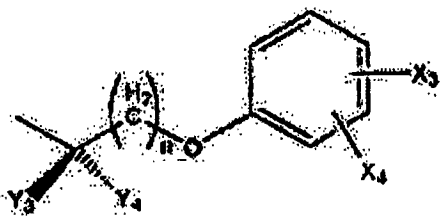
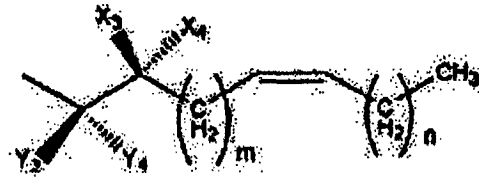
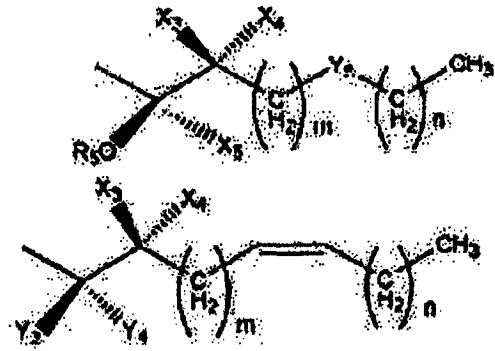
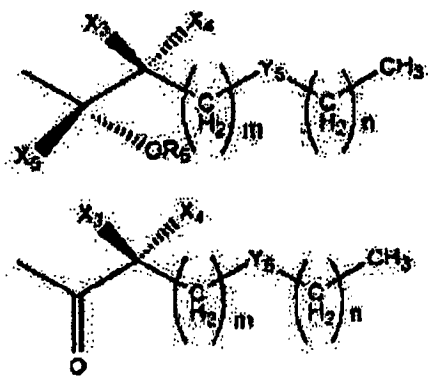
Cx-Cy se selecciona del grupo que consta de -CH - CH₂-, -S-CH₂-, -O-CH₂-, -C ≡ C-, o -CH = CH-;

Z se selecciona del grupo que consta de - (CH₂)₆ -, - (CH₂)_n -, - (CH₂)_m-O-CH₂ -, - (CH₂)_m-S-CH₂ -, -CH₂ C ≡ C-(CH₂)_n -, -CH₂ C = C-(CH₂)_n-O-CH₂ -,

- 5 CH C ≡ C-(CH₂)_n-S-CH -, -CH-CO-(CH₂)_n -, -CH-CH = C = CH-(CH₂)_n -, -CH - CH = C = CH-O-(CH₂)_n -, -CH₂-CH = C = CH-S-(CH₂)_n -,



- 10 donde m y n tienen un valor de 0 a 6 inclusive; R₄ se selecciona entre el grupo que consta de:



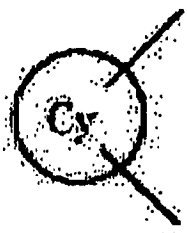
donde R_5 se selecciona entre el grupo que consta de H, OH, acetilo, propionilo, isobutirilo, butirilo, pivaloilo, valerilo, e isovaleril;

X_3 , X_4 , y X_5 se seleccionan de forma independiente entre el grupo que consta de H, OH, Cl, F, OCH_3 , $S-CH_3$, CH_3 , C_2H_5 , $CH=CH_2$, $CH_2CH=CH_2$, y CF_3 ;

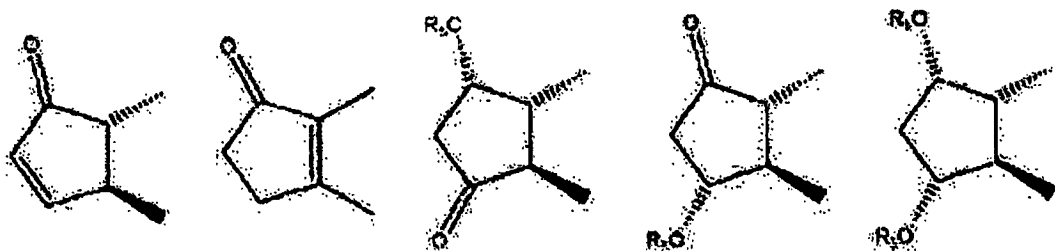
- 5 Y_3 e Y_4 no son idénticos, y se seleccionan de forma independiente del grupo que consta de H, OH, OR_5 , OOH, $OCOCH_3$, $OCOC_2H_5$, $OCOC_3H_7$, $OCOC_4H_9$, $OCOC_5H_{11}$, $OCOC_6H_{13}$, CH_3 , CH_2OH , CH_2OCOCH_3 , $CH_2OCOC_2H_5$, $CH_2OCOC_3H_7$, $CH_2OCOC_4H_9$ Cl, F, Br, I, o tomados juntos son oxígeno o 2 átomos de hidrógeno.

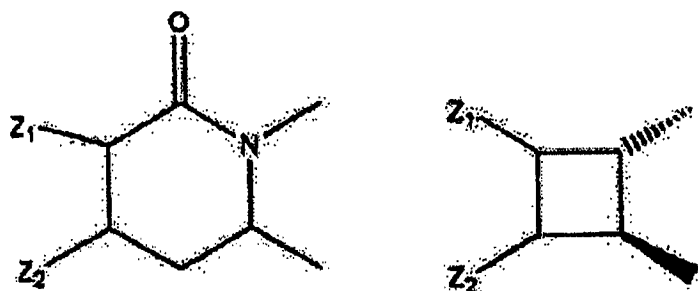
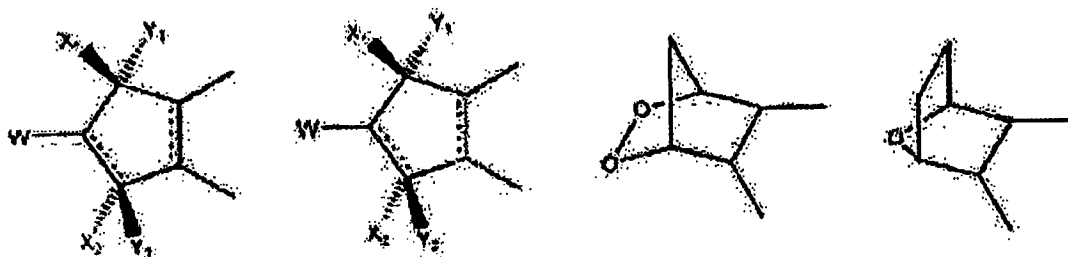
Y_5 se selecciona del grupo que consta de CH_2 , NH, S, y O,

- 10 m y n tienen un valor de 0 a 8 inclusive.



Se selecciona del grupo que consta de





donde R se selecciona entre el grupo que consta de H, OH, acetilo, propionilo, isobutirilo, butirilo, pivaloilo, valerilo, e isovaleril;

X₁ e Y₁ no son idénticos y se seleccionan independientemente entre el grupo que consta
 5 de H, OH, OR₅, OOH, OCOCH₃, OCOC₂H₅, OCOC₃H₇, OCOC₄H₉, OCOC₅H₁₁, OCOC₆H₁₃, CH₂-OH, Cl, F, Br, I, o tomados conjuntamente son oxígeno o 2 átomos de hidrógeno;

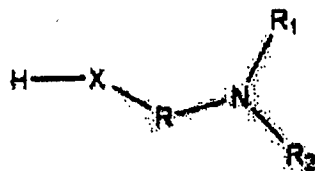
X₂ e Y₂ no son idénticos y se seleccionan independientemente entre el grupo que consta
 10 de H, OH, OOH, OCOCH₃, OCOC₂H₅, OCOC₃H₇, OCOC₄H₉, OCOC₅H₁₁, OCOC₆H₁₃, CH₂-OH, Cl, F, Br, I, nada (cuando el enlace de trazos es un doble enlace) o se toman conjuntamente son oxígeno o 2 átomos de hidrógeno;

Z₁ y Z₂ representan H, OH, OR₅, OOH, OCOCH₃, OCOC₂H₅, OCOC₃H₇, OCOC₄H₉, OCOC₅H₁₁, OCOC₆H₁₃, CH₂-OH o Cl.

W se selecciona del grupo que consta de H, CH, Cl, F, Br, I, y OH;

15 los enlaces de trazos representan un enlace sencillo o doble.

2. Los procedimientos para la preparación de compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en el que los compuestos protegidos de prostaglandinas o prostaciclina se hacen reaccionar con compuestos de la fórmula general (3) 'Estructura 3' mediante el uso de un reactivo de acoplamiento, seleccionado del grupo que consta de N, N'-diciclohexilcarbodiimida, N, N'-diisopropilcarbodiimida, O-(benzotriazol-1-il)-N, N, N', N'-tetrametiluronio tetrafluoroborato, O-(benzotriazol-1-il)-N, N, N', N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato, benzotriazol-1-il-oxi-tris (dimetilamino) fosfonio hexafluorofosfato



10

Estructura 3a

donde R₁ se selecciona del grupo que consta de residuos de H, alquilo, alquinoxil, alqueno o alquino que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos de arilo y heteroarilo;

15 R₂ se selecciona del grupo que consta de residuos de H, alquilo, alquinoxil, alqueno o alquino que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos de arilo y heteroarilo;

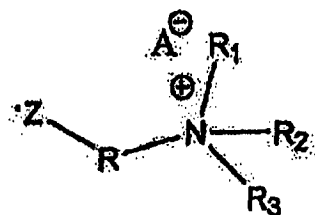
R se selecciona del grupo que consta de cadena lineal o ramificada, - (CH₂)_n -, en la que n = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10, grupos de arilo o heteroarilo;

X se selecciona del grupo que consta de O, S y NH.

20

3. Procedimientos para la preparación de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde X es O, en el que las sales metálicas, sales de base orgánica, o sales de bases inmovilizadas de prostaglandina o prostaciclina se hacen reaccionar con compuestos que tienen la fórmula general de la Estructura 4a'.

5



Estructura 4a

donde R₁ se selecciona del grupo que consta de residuos de H, alquilo, alquioxil, alquenoil o alquinoil que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos de arilo y heteroarilo;

R₂ se selecciona del grupo que consta de residuos de H, alquilo, alquioxil, alquenoil o alquinoil que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos de arilo y heteroarilo;

R se selecciona del grupo que consta de cadena lineal o ramificada, - (CH₂)_n -, en la que n = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10, grupos de arilo o heteroarilo;

Z es un halógeno o p-toluenosulfonilo,

A se selecciona a partir de cualesquiera iones negativos.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una composición que comprende por lo menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, como un ingrediente

activo, para su utilización en un método de tratamiento en seres humanos o animales, donde la condición tratada se selecciona de entre el grupo que consta de glaucoma, hipertensión ocular, disfunción eréctil masculina, la disfunción sexual femenina, presión arterial alta sistémica, aborto, control de hipotensión, inhibición de la
5 agregación plaquetaria, enfermedades pulmonares, enfermedades gastrointestinales , inflamación, shocks, reproducción y fertilidad.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en que el compuesto se administra de forma oral o transdérmica.

10

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una composición que comprende por lo menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, como un ingrediente activo, para su utilización en un método de tratamiento en seres humanos o animales, donde la condición tratada se selecciona de entre el grupo que consta de glaucoma,
15 hipertensión ocular, disfunción eréctil masculina, la disfunción sexual femenina, presión arterial alta sistémica, aborto, control de hipotensión, inhibición de la agregación plaquetaria, enfermedades pulmonares, enfermedades gastrointestinales , inflamación, shocks, reproducción y fertilidad, en que el compuesto o composición se encuentra en forma de una solución, aerosol, loción, ungüento, emulsión o gel se
20 administran de forma transdérmica y se consiguen niveles de plasma del compuesto efectivos terapéuticamente de acuerdo con la reivindicación 1.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una composición que comprende por lo menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, como un ingrediente

activo, para su utilización en un método de tratamiento, donde la condición tratada se selecciona de entre el grupo que consta de disfunción eréctil masculina y disfunción sexual femenina humana y animal, en que el compuesto o composición se encuentra en forma de solución, aerosol, loción, ungüento, emulsión o gel y se aplica de forma transdérmica en una cantidad efectiva terapéuticamente a la zona genital de un animal o un ser humano de género masculino o femenino.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una composición que comprende por lo menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, como un ingrediente activo, para su utilización en un método de tratamiento, donde la condición tratada se selecciona de entre el grupo que consta de glaucoma o hipertensión ocular humana o animal, en que el compuesto o composición se encuentra en forma de solución, aerosol, loción, ungüento, emulsión o gel y se aplica de forma transdérmica en una cantidad efectiva terapéuticamente en el ojo del animal o del ser humano.

15

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una composición que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, como un ingrediente activo, para su utilización en un método de tratamiento, donde la condición tratada se selecciona de entre el grupo que consta de hipertensión arterial sistémica de un ser humano o un animal en que el compuesto o composición se encuentra en forma de solución, aerosol, loción, ungüento, emulsión o gel y se aplica de forma transdérmica en una cantidad efectiva terapéuticamente.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una composición que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, como un ingrediente activo, para su utilización en un método de tratamiento, donde la condición tratada comprende el aborto, en que el compuesto o composición se encuentra en forma de solución, aerosol, loción, ungüento, emulsión o gel y se aplica de forma transdérmica en una cantidad efectiva terapéuticamente en la vagina de una mujer.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una composición que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, como un ingrediente activo, para su utilización en un método de tratamiento, donde la condición tratada se selecciona de entre el grupo que consta de de úlceras gastrointestinales y úlceras de la piel de un ser humano o un animal en que el compuesto o composición se encuentra en forma de solución, aerosol, loción, ungüento, emulsión o gel y se aplica de forma transdérmica en una cantidad efectiva terapéuticamente.

15

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una composición que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, como un ingrediente activo, para su utilización en un método de tratamiento, donde la condición tratada se selecciona de entre el grupo que consta de la inflamación del ojo u otra parte del cuerpo humano o animal y se aplica de forma transdérmica en una cantidad efectiva terapéuticamente.

20

13. Sistemas transdérmicos de aplicación terapéutica de que comprenden un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una composición que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, como un ingrediente activo, para su utilización en un

método de tratamiento en seres humanos o animales, donde la condición tratada se selecciona de entre el grupo que consta de glaucoma, hipertensión ocular, disfunción eréctil masculina, la disfunción sexual femenina, presión arterial alta sistémica, aborto, control de hipotensión, inhibición de la agregación plaquetaria, enfermedades pulmonares, enfermedades gastrointestinales , inflamación, shocks, reproducción y fertilidad.

14. Los sistemas transdérmicos de aplicación terapéutica de que comprenden un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, caracterizados porque dichos sistemas son una venda o un parche que comprende una capa matriz que contiene principio activo y una capa de soporte impermeable.

15. Los sistemas transdérmicos de aplicación terapéutica de que comprenden un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13 o 14, caracterizados por tener un depósito de sustancia activa, que tiene un fondo permeable frente a la piel.

16. Los sistemas transdérmicos de aplicación terapéutica de que comprenden un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13 - 15, caracterizados por un medio de control para controlar la velocidad de liberación, en que dicho sistema permite alcanzar niveles terapéuticos en sangre constantemente óptimos de los compuestos de las prostaglandinas y las prostaciclina con el fin de aumentar la eficacia y reducir los efectos secundarios de los compuestos de las prostaglandinas y prostaciclina.

Fig. 1

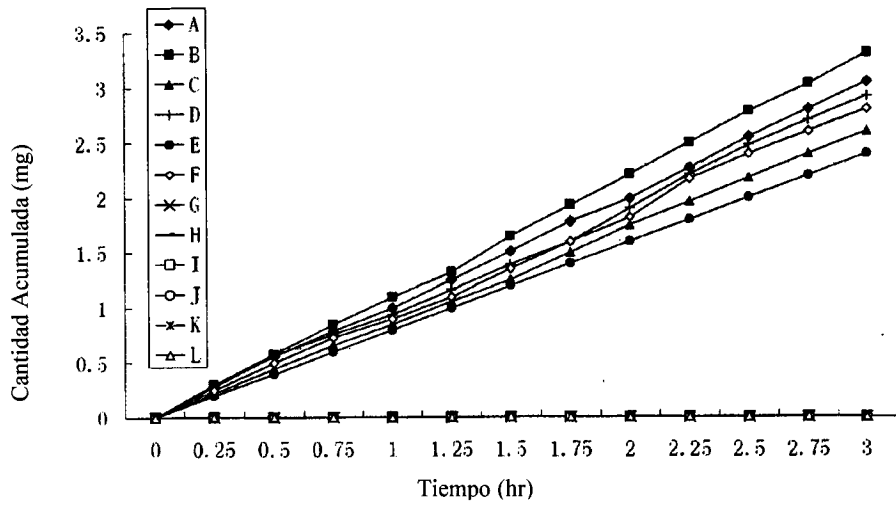


Fig. 2

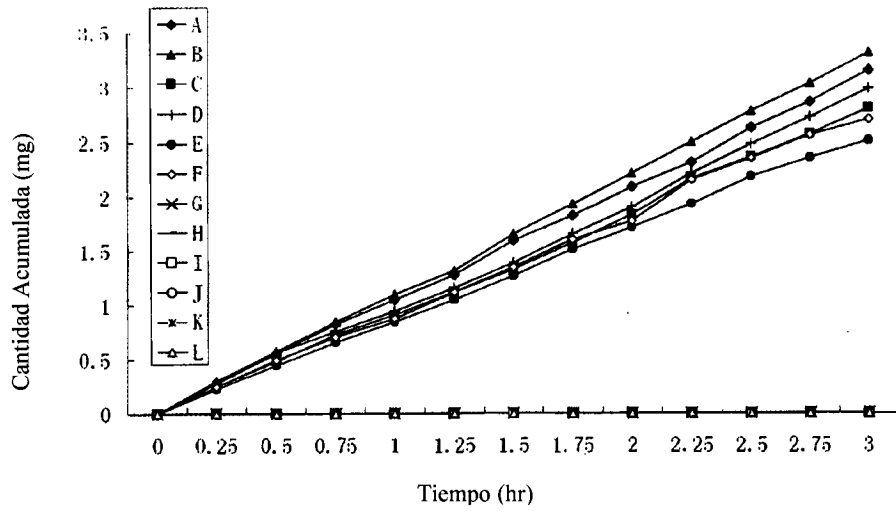


Fig. 3

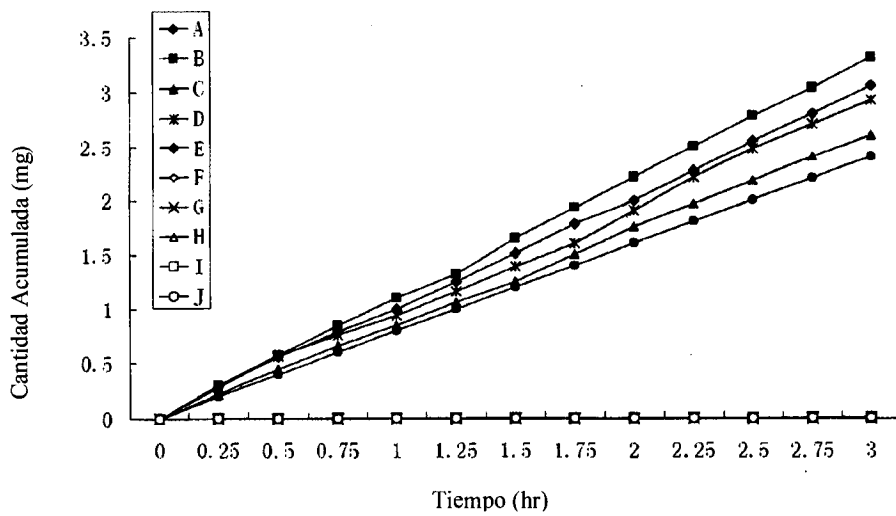
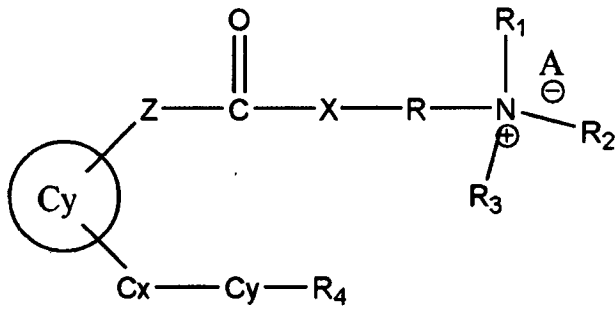


Fig. 4



Estructura 2

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citada por el solicitante es para facilitar la comprensión del lector únicamente. No forma parte del documento de patente europea. Si bien se ha tenido un cuidado extremado a la hora de recopilar las referencias, no pueden 5 descartarse errores u omisiones, y la EPO declina cualquier responsabilidad a este respecto.

- **Documentos de patente citados en la descripción:**

- US 6693135 B, Yeager, James L. [0003] [0005] [0007] [0018]
- US 6291528 B, Scott, Nathan Earl [0003] [0007] [0018]
- US 7052715 B, Fishman; Robert [0005]
- WO 2006083841 A [0006]
- US 5688819 A, Woodward, D.F. [0013]
- EP 0364417 A [0013]
- US 5756818 A, Buchmann [0013]

- **Documentos no de patente citados en la descripción:**

- **WILLIAM O. FOYE et al.** Principles of Medicinal Chemistry. Williams & Wilkins, 1995, 538 [0003]
- **SUSAN MILOSOVICH et al.** *J. Pharm. Sci.*, 1993, vol. 82, 227 [0005] [0012]
- **PADMA-NATHAN, H. et al.** *N. Engl. J. Med.*, 1997, vol. 336, 1-7 [0018]