

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 596 857**

51 Int. Cl.:

C07C 219/10 (2006.01)

A61K 31/215 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.01.2007 PCT/IB2007/050122**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.07.2008 WO08087493**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.01.2007 E 07700593 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.09.2016 EP 2125697**

54 Título: **Profármacos de retinoides y de compuestos similares a los retinoides hidrosolubles con carga positiva con tasas de penetración en la piel muy altas**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.01.2017

73 Titular/es:

**YU, CHONGXI (100.0%)
3121 University Blvd West E-7
Kensington, MD 20895, US**

72 Inventor/es:

YU, CHONGXI

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 596 857 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

Profármacos de retinoides y de compuestos similares a los retinoides hidrosolubles con carga positiva con tasas de penetración en la piel muy altas

Campo técnico

La presente invención se refiere a las preparaciones de profármacos de retinoides y compuestos similares a los retinoides hidrosolubles con carga positiva, y su uso medicinal en el tratamiento de cualquier afección tratable con retinoides y compuestos similares a los retinoides en humanos o animales. Más específicamente, la presente invención es para facilitar la rápida penetración en la piel de los retinoides y compuestos similares a los retinoides.

Técnica anterior

Los retinoides son una clase de compuestos que consiste en cuatro unidades isoprenoides unidas en una cabeza a manera de cola. Los retinoides incluyen el ácido todo-trans-retinoico (tretinoína), ácidos retinoicos cis-isómeros, por ejemplo, ácido 13-cis-retinoico (isotretinoína), ácido 9-cis-retinoico (alitretinoína), vitamina A (retinol), ácido 4-[1-(5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftalenil) etenil] benzoico (bexaroteno, Targretin®), retinal, retiferol, ácido (E,E,E)-7-(2-n-propoxi-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-3-il)-6-fluoro-3-metilocta-2,4,6-trienoico, adapaleno (ácido 6-[3-(1-adamantil)-4-metoxifenil]-2-naftoico), retinide acíclico [ácido (2E, 4E, 6E, 10E)-3, 7, 11, 15-tetrametil-2,4,6,10,14-hexadecapentaenoico], (E,E,E)-7-(2-n-propoxi-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-3-il)-6-fluoro-3-metilocta-2,4,6-trienoato de etilo, y sus derivados, tanto naturales como sintéticos. Varios retinoides sintéticos y compuestos similares a los retinoides que tienen actividad retinoide se describen en diversas patentes (Patentes de Estados Unidos núms. 5,648,563; 5,648,385; 5,618,839; 5,559,248; 5,616,712; 5,616,597; 5,602,135; 5,599,819; 5,556,996; 5,534,516; 5,516,904; 5,498,755; 5,470,999; 5,468,879; 5,455,265; 5,451,605; 5,426,118; 5,407,937; 5,399,586; 5,399,561; 5,391,753). Los retinoides son esenciales para muchos de los procesos de la vida, que incluyen la visión, la reproducción, el metabolismo, la diferenciación, el desarrollo óseo y la formación de patrones durante la embriogénesis. La vitamina A (retinol) y el retinal se encuentran en equilibrio químico en el cuerpo y tienen actividad antioxidante equivalente. El retinol se combina con la opsina, el pigmento de bastones en la retina, para formar la rodopsina, que es necesaria para la adaptación visual a la oscuridad. La deficiencia de vitamina A se caracteriza por nictalopía, queratomalacia, queratinización y el secado de la piel, disminución de la resistencia a las infecciones, retraso del crecimiento, engrosamiento de los huesos, disminución de la producción de esteroides corticales, y malformaciones fetales (PDR Generics, 1996, segunda edición, Medical Economics, Montvale, Nueva Jersey, pág 3094). La tretinoína tópica (ácido todo-trans-retinoico) disminuye la cohesión de las células epiteliales foliculares con una disminución de la formación de microcomedones y estimula la actividad mitótica, aumento del recambio de las células epiteliales foliculares lo que causa la extrusión de los comedones. La tretinoína se indica para la aplicación tópica en el tratamiento del acné vulgaris, fotoenvejecimiento, máculas hiperpigmentadas (manchas de la vejez) y arrugas prematuras, fotosensibilidad inducida por fármacos, psoriasis, curación de heridas de la epidermis, la xeroftalmía, queloides, enfermedad de la piel hiperqueratótica (PDR Generics, 1996, segunda edición, Medical Economics, Montvale, Nueva Jersey, pág 2981). La isotretinoína inhibe la función de la glándula sebácea y la queratinización. La isotretinoína se indica para el tratamiento del acné quístico severo recalcitrante, carcinoma de células basales, el cáncer de cuello uterino, la micosis fungoide (linfoma cutáneo de células T), la enfermedad de Darier, ictiosis lamelar, pitiriasis rubra pilaris, infecciones por herpes simplex, la enfermedad de Grover, liquen plano, rosácea refractaria, queratosis palmar y plantar, la leucoplasia, cáncer de piel de células escamosas y el xeroderma pigmentosa. La alitretinoína (ácido 9-cis-retinoico) es un retinoide endógeno de origen natural que se une y activa todos los subtipos de receptores de retinoides conocidos intracelulares (RAR, RAR, RAR, RXR, RXR, y RXR). Una vez que se activan estos receptores funcionan como factores de transcripción que regulan la expresión de genes que controlan el proceso de la diferenciación y proliferación celulares en células tanto normales como neoplásicas. La alitretinoína inhibe el crecimiento del sarcoma de Kaposi (KS) de las células in vitro. La alitretinoína se usa para el tratamiento del sarcoma de Kaposi y los síndromes mielodisplásicos. Los derivados de retiferol se usan para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas de la piel tales como psoriasis, carcinomas de células basales, trastornos de queratinización y queratosis, enfermedades neoplásicas, trastornos de las glándulas sebáceas tales como el acné y la dermatitis seborreica, las afecciones asociadas con el daño solar, la piel dañada a través de la exposición al sol, los efectos de la formación de arrugas, elastosis y envejecimiento prematuro (Hilpert, y otros, patente de Estados Unidos núm. 6437142). El adapaleno se usa para el tratamiento tópico del acné vulgar. El adapaleno se usa para la prevención de los segundos tumores primarios (Yasutoshi Muto, y otros, The New England Journal of Medicine, 340, 1046 (1999)).(ácido E,E,E)-7-(2-n-propoxi-5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-3-il)-6-fluoro-3-metilocta-2,4,6-trienoico puede usarse para el tratamiento de la diabetes tipo 2 y otros trastornos metabólicos (Deng T, y otros, Biol. Pharm. Bull. 28(7), 1192, 2005). La formulación oral Targretin® se usa para el tratamiento del linfoma cutáneo de células T (CTCL), carcinoma de cabeza y cuello, sarcoma de Kaposi sistémico, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de próstata, y cáncer de células renales. Targretin tópico se usa para el tratamiento del linfoma cutáneo de células T (CTCL).

Un método alternativo de administración de fármacos es la administración tópica. La administración tópica de fármacos tiene varias ventajas. Este método ayuda a evitar la inactivación de un fármaco causado por metabolismo de primer paso en el hígado y tracto gastrointestinal. Puede proporcionar liberación local de concentraciones apropiadas de un

fármaco al sitio de acción deseado sin exposición sistémica. Fishman (Fishman; Robert, patente de Estados Unidos núm. 7,052,715) indicó que un problema adicional asociado con los medicamentos orales, es que los niveles de concentración que se deben alcanzar en el torrente sanguíneo deben ser significativos con el fin de tratar eficazmente las zonas distales de dolor o inflamación. Estos niveles son a menudo mucho mayores de lo que sería necesario si fuera posible para enfocar con precisión el sitio particular de dolor o lesión. Yeager trató de usar potenciador de la penetración para administrar PGE para el tratamiento de la disfunción eréctil masculina (Yeager, James L. patente de Estados Unidos núm. 6,693,135). Susan Milosovich, et al diseñaron y prepararon testosteronil- 4-dimetilaminobutirato.HCl (TSBH), que tiene una porción lipofílica y un grupo de amina terciaria que existe en la forma protonada a pH fisiológico. Ellos encontraron que el profármaco (TSBH) difunde a través de la piel humana 60 veces más rápido de lo que lo hace el propio fármaco (TS) [Susan Milosovich, y otros, J. Pharm. ScL, 82, 227(1993)]. La patente de Estados Unidos núm. 3,950,418 describe amidas de ácido de la vitamina A.

Descripción de la invención

Problema Técnico

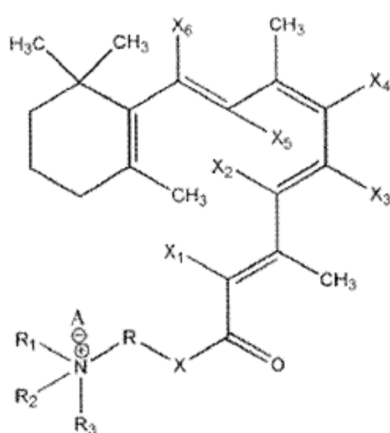
Los retinoides y compuestos similares a los retinoides se usan para tratar una variedad de afecciones de salud, que incluyen acné, fotoenvejecimiento, psoriasis, ictiosis, pérdida de cabello, y varios tipos de cáncer.

Desafortunadamente, los retinoides y compuestos similares a los retinoides son demasiado lipofílicos y prácticamente insolubles en agua. Las membranas son bicapas, con los grupos de cabeza hidrofílica orientados hacia el exterior en las regiones acuosas de cualquier lado. Los retinoides pueden entrar en la membrana lipofílica, pero se quedarán en la capa lipofílica como parte de la membrana debido a sus similitudes y no pueden penetrar eficientemente el citosol en el interior de la célula.

Debido a su alto grado de insaturación, los retinoides son extremadamente sensibles a la luz UV, el aire y agentes oxidantes. Después de la aplicación tópica de retinoides, ellos penetran la membrana, pero no entran al interior de una célula. La luz del sol, el aire, o el agente oxidante inducirán reacciones químicas de retinoides y causarán enrojecimiento de la piel, sensación de ardor, descamación, agrietamiento, ampollamiento o picazón. Cuando se toman por vía oral, el metabolismo de primer paso, que se refiere a la descomposición química de compuestos en el hígado y tracto gastrointestinal, puede destruirlos e inactivarlos en unos pocos minutos. La administración oral de los retinoides crea la exposición sistémica innecesaria y causa muchos efectos secundarios.

Solución técnica

El alcance de la presente invención se define por las reivindicaciones adjuntas. Esta invención se refiere al diseño y preparación de nuevos profármacos cargados positivamente de ácido 9-cis-retinoico (alitretinoína) y su uso medicinal. Los profármacos del ácido 9-cis-retinoico (alitretinoína) tienen la Fórmula general (1) 'Estructura 1':



Estructura 1

En la estructura 1, R representa una cadena lineal, $-(CH_2)_n-$, en donde $n=1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9,$ o 10

R_1 y R_2 tomados solos son iguales o diferentes y son H, uno de los residuos de alquilo, alquioxilo, alquenoilo o alquiniilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos de arilo o heteroarilo o tomados juntos son $-(CH_2)_n-$, en donde $n=2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9,$ o 10 ;

R_3 representa H;

X representa O, S, o NH;

X₁ representa H, OH, Cl, Br, F, I, NO₂, NO, CN, SO₂R₅, COR₅, COOR₅, NR₆COR₅, SOR₅, SR₅, PO₃R₆R₆' , alquilo C₁₋₆, perfluoroalquilo C₁₋₆, alquenilo C₁₋₆, alquinilo C₁₋₆, o alquiloxi C₁₋₆;

X₂ representa H, OH, Cl, Br, F, I, NO₂, NO, CN, SO₂R₅, COR₅, COOR₅, NR₆COR₅, SOR₅, SR₅, PO₃R₆R₆' , alquilo C₁₋₆, perfluoroalquilo C₁₋₆, alquenilo C₁₋₆, alquinilo C₁₋₆, o alquiloxi C₁₋₆;

X₃ representa H, OH, Cl, Br, F, I, NO₂, NO, CN, SO₂R₅, COR₅, COOR₅, NR₆COR₅, SOR₅, SR₅, PO₃R₆R₆' , alquilo C₁₋₆, perfluoroalquilo C₁₋₆, alquenilo C₁₋₆, alquinilo C₁₋₆, o alquiloxi C₁₋₆;

X₄ representa H, OH, Cl, Br, F, I, NO₂, NO, CN, SO₂R₅, COR₅, COOR₅, NR₆COR₅, SOR₅, SR₅, PO₃R₆R₆' , alquilo C₁₋₆, perfluoroalquilo C₁₋₆, alquenilo C₁₋₆, alquinilo C₁₋₆, o alquiloxi C₁₋₆;

X₅ representa H, OH, Cl, Br, F, I, NO₂, NO, CN, SO₂R₅, COR₅, COOR₅, NR₆COR₅, SOR₅, SR₅, PO₃R₆R₆' , alquilo C₁₋₆, perfluoroalquilo C₁₋₆, alquenilo C₁₋₆, alquinilo C₁₋₆, o alquiloxi C₁₋₆;

X₆ representa H, OH, Cl, Br, F, I, NO₂, NO, CN, SO₂R₅, COR₅, COOR₅, NR₆COR₅, SOR₅, SR₅, PO₃R₆R₆' , alquilo C₁₋₆, perfluoroalquilo C₁₋₆, alquenilo C₁₋₆, alquinilo C₁₋₆, o alquiloxi C₁₋₆;

R₅ representa H, OH, Cl, Br, F, I, NO₂, CN, SO₂R₆, COR₆, COOR₆, NR₆COR₇, SOR₆, SR₆, PO₃R₆R₆' , SOR 5,' SR 5,' alquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, perfluoroalquilo C₁₋₆, alquenilo C₁₋₆, alquinilo C₁₋₆, o haluro de alquilo C₁₋₆;

R₆ y R₆' tomados solos son iguales o diferentes y son H, Cl, Br, F, I, OH, NO₂, CN, SO₂R₅, COR₅, COOR₅, NR₇COR₅, SOR₅, SR₅, PO₃R₇R₇' , alquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, alquenilo C₁₋₆, alquinilo C₁₋₆, o haluro de alquilo o tomados juntos son oxígeno (=O) o -(CH₂)_n -, en donde n=2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10

R₇ y R₇' tomados solos son iguales o diferentes y son H, Cl, Br, F, I, OH, NO₂, CN, SO₂R₅, COR₅, COOR₅, NR₇COR₅, SOR₅, SR₅, PO₃R₇R₇' , alquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, alquenilo C₁₋₆, alquinilo C₁₋₆, o haluro de alquilo o tomados juntos son oxígeno (=O) o -(CH₂)_n -, en donde n=2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10

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 primero disolverse, y si el fármaco posee las propiedades biofarmacéuticas deseables, pasará de una región de alta concentración a una región de baja concentración a través de la membrana en la sangre o circulación general. Todas las membranas biológicas contienen lípidos como constituyentes principales. Las moléculas que desempeñan el papel dominante en la formación de la membrana todas tienen grupos de cabeza muy polares que contienen fosfato, y, en la mayoría de los casos, dos colas de hidrocarburos altamente hidrofóbicos. Las membranas son bicapas, con los grupos de cabeza hidrofílica orientados hacia el exterior en las regiones acuosas de cualquier lado. Los fármacos muy hidrofílicos no pueden pasar a la capa hidrofóbica de una membrana y fármacos muy hidrofóbicos permanecerán en la capa hidrofóbica como parte de la membrana debido a sus similitudes, y no pueden penetrar eficientemente el citosol en el interior.

El objetivo de esta invención es hacer retinoides y compuestos relacionados 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. Estos nuevos profármacos de retinoides y compuestos relacionados tienen dos características estructurales en común: tienen una porción lipofílica y un grupo de amina primaria, secundaria, o terciaria que existe en la forma protonada (parte hidrofílica) a pH fisiológico. Un equilibrio hidrofílico-lipofílico tal se requiere para el paso eficiente a través de la barrera de la membrana [Susan Milosovich, y otros, J. Pharm. Sci., 82, 227(1993)]. Los grupos amino cargados positivamente aumentan en gran medida la solubilidad de los fármacos en agua. En muchos casos, la etapa limitante o más baja en la secuencia es la disolución del fármaco. Los retinoides y compuestos relacionados tienen una solubilidad muy baja en la humedad disponible en la superficie de la piel, y no pasarán a través de la barrera de la piel en una forma molecular eficientemente. Cuando penetran las membranas de la piel, se quedarán allí como parte de la membrana debido a sus similitudes y no puede penetrar eficientemente el citosol, una solución acuosa semilíquida concentrada o suspensión en el interior de la célula. Cuando estos nuevos profármacos se administran por vía transdérmica en una forma de dosificación tal como una solución, aerosol, loción, ungüento, emulsión o gel, se disolverán en la humedad disponible en la superficie de la piel inmediatamente. La carga positiva en los grupos amino de estos profármacos se unirán a la carga negativa en el grupo de la cabeza de fosfato de una membrana. Así, la concentración local del 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 concentración. Cuando estos profármacos penetran la membrana, la parte hidrofílica empujará el profármaco hacia dentro del citosol. Debido a la corta estancia fuera de las membranas de la piel, los profármacos no causarán ardor, dolor, picazón o hinchazón de la piel y la piel no será sensible a la luz solar. Las tasas de penetración de estos profármacos a través de la piel humana se midieron in vitro mediante el uso de células de Franz modificadas, que se aislaron a partir de tejido de piel humana (360 a 400 µm de espesor) de las zonas del muslo anterior y posterior. El fluido receptor consistía en 2 ml de 2 % de albúmina de suero bovino en solución salina normal y se agitó a 600 rpm. Las cantidades acumuladas de estos

profármacos y sus fármacos originales que penetran la piel frente al tiempo se determinaron mediante un método específico de cromatografía líquida de alta resolución. Los resultados con el uso de un donante que consiste en cualquiera de una solución al 5% de algunos de los profármacos de retinoides o una suspensión al 5% de los retinoides en 0,2 ml de la mezcla de etanol y tampón de fosfato (0,2 M) pH 7,4 (v/v, 70/30) se muestran en la Figura 1. Los valores de flujo aparentes de 0,72 mg, 0,85 mg, 1,25 mg, 1,21 mg, 0,35 mg, 0,005 mg, 0,005 mg, 0,005 mg, 0,005 mg, y 0,001 mg/cm²/h se calcularon para N,N-dietilaminoetil 9-cis-retinoato.HBr, N,N-dietilaminoetil 13-cis-retinoato.HBr, N,N-dietilaminoetil todo-trans-retinoato.HBr, retinil N,N-dimetil-2-aminoacetato.HCl, N,N-dietilaminoetil 4-[1-(5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftalenil)etenil] benzoato.HCl, ácido 9-cis-retinoico (alitretinoína), ácido 13-cis-retinoico (isotretinoína), ácido todo-trans-retinoico (tretinoína), vitamina A (retinol) y bexaroteno (Targretin®) que difunden respectivamente a través de la piel humana. Los profármacos difunden a través de la piel humana más de 350 veces más rápido de lo que lo hacen los retinoides. Los resultados sugieren que la carga positiva en el grupo di-alquiaminoetil tiene un papel muy importante en el paso del fármaco a través de la membrana y la barrera de la piel.

Se evaluó efecto irritante o molestias en la piel de ratones de los nuevos profármacos durante un período de 1 semana después de la aplicación tópica de 0,1 ml de 1 % del respectivo fármaco de ensayo en etanol, en el lomo de ratones desnudos dos veces por día. No se observó ningún signo de efecto irritante o malestar para N,N-dietilaminoetil 9-cis-retinoato.HBr, N,N-dietilaminoetil 13-cis-retinoato.HBr, N,N-dietilaminoetil todo-trans-retinoato.HBr, retinil N,N-dimetil-2-aminoacetato.HCl, N,N-dietilaminoetil 4-[1-(5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftalenil)etenil] benzoato.HCl.

Un buen profármaco debe cambiar de nuevo al fármaco original fácilmente. Se llevaron a cabo estudios de hidrólisis de plasma in vitro según lo siguiente. Se disolvió 10 mg del profármaco en 0,1 ml de tampón de fosfato 0,2 M pH 7,4. Se añadió 1 ml de plasma humano, precalentado a 37 °C a la mezcla. La mezcla se mantuvo en un baño de agua a 37 °C. A intervalos de cada 2 min, se retiraron 0,2 ml de las muestras y se añadieron a 0,4 ml de metanol para precipitar las proteínas del plasma. Las muestras se centrifugaron durante 5 min y se analizaron por HPLC. Las vidas medias de hidrólisis son 10 min +/- 1 min. para N,N-dietilaminoetil 9-cis-retinoato.HBr, 8 min +/- 2 min. para N,N-dietilaminoetil 13-cis-retinoato.HBr, 9 min +/- 1 min. para N,N-dietilaminoetil todo-trans-retinoato.HBr, 13 min +/- 2 min. para retinil N,N-dimetil-2-aminoacetato.HCl, y 11 min +/- 2 min. para N,N-dietilaminoetil 4-[1-(5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftalenil)etenil] benzoato.HCl.

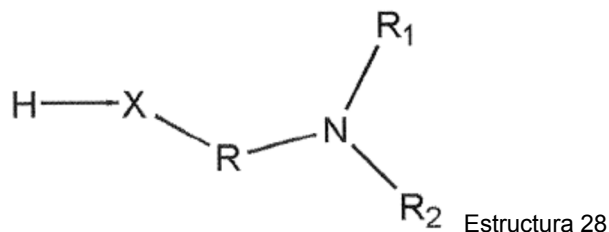
Targretin® (bexaroteno) activa selectivamente una subclase de receptores de retinoides llamados los RXR, que desempeñan un papel importante en varias actividades celulares. Una de las más importantes de estas actividades se denomina muerte celular programada, o "apoptosis", un proceso natural por el cual el propio cuerpo se deshace de las células no deseadas. Targretin® se desarrolla por Ligand en ambas formulaciones tópicas y orales. Targretin tópico se usa para el tratamiento del linfoma cutáneo de células T (CTCL). Adicionalmente, la formulación oral Targretin® se usa para el tratamiento de CTCL, carcinoma de cabeza y cuello, sarcoma de Kaposi sistémico, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de próstata, y cáncer de células renales. La alitretinoína (ácido 9-cis-retinoico) es un retinoide endógeno de origen natural que se une y activa todos los subtipos de receptores de retinoides conocidos intracelulares (RARα, RARβ, RARγ, RXRα, RXRβ y RXRγ). Una vez que se activan estos receptores funcionan como factores de transcripción que regulan la expresión de genes que controlan el proceso de la diferenciación y proliferación celulares en células tanto normales como neoplásicas. El alitretinoide se usa para el tratamiento del sarcoma de Kaposi, el sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA, otros cánceres de piel, cáncer de mama y otros cánceres.

Para la evaluación de la actividad antitumoral de estos profármacos, las células de cáncer de mama humano (BCAP-37, 3-4 mm³ de tejido tumoral se usó en cada ratón) se injertaron con xenoinjerto por vía subcutánea en ratones desnudos (BALB). Después de 1 día, 50 µl de 1 % de N,N-dietilaminoetil 9-cis-retinoato.HBr y N,N-dietilaminoetil 4-[1-(5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftalenil)etenil]benzoato.HCl en etanol/tampón fosfato 0,2 M pH 7,4 (v/v, 70/30) se aplicó tópicamente a la zona implantada con células de cáncer de mama humano (cerca de la pata delantera) dos veces por día. Después de 28 días, el grupo de control (n=7), demostró 100 % de incidencia (el tamaño tumoral promedio fue de 13+2 mm x 12+2 cm), pero nada de tumor se observó en los grupos de ensayo (n=7) que se trataron con N,N-dietilaminoetil 9-cis-retinoato.HBr o N,N-dietilaminoetil 4-[1-(5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftalenil)etenil]benzoato.HCl. Lo más importante es que los ratones que recibieron el fármaco no mostraron ninguna molestia o efecto irritante. El peso promedio del grupo tratado es de 25+2 gramos y el del grupo de control es de 23+3 gramos. Los resultados muestran que estos profármacos tienen efectos secundarios muy suaves.

En otro experimento, las células de cáncer de colon humano (LS 174 J, 3-4 mm³ de tejido tumoral se usó en cada ratón) se injertaron por vía subcutánea como xenoinjerto en ratones desnudos (BALB). Después de 1 día, 50 µl de 1 % de N,N-dietilaminoetil 9-cis-retinoato.HBr y N,N-dietilaminoetil 4-[1-(5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftalenil)etenil]benzoato.HCl en etanol/tampón fosfato 0,2 M pH 7,4 (v/v, 70/30) se aplicó tópicamente a la zona implantada con células de cáncer de colon humano (cerca de la pata delantera) dos veces por día. Después de 28 días, el grupo de control (n=7), demostró 100 % de incidencia (el tamaño tumoral promedio fue de 22+4 mm x 20+3 cm), pero nada de tumor se observó en los grupos de ensayo (n=7) que se trataron con N,N-dietilaminoetil 9-cis-retinoato.HBr o N,N-dietilaminoetil 4-[1-(5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftalenil)etenil] benzoato.HCl.

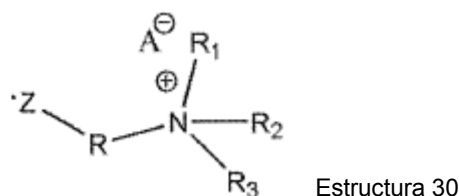
Los retinoides están todos comercialmente disponibles. Los compuestos de la Fórmula general (1) 'Estructura 1' indicados anteriormente pueden prepararse a partir de ácidos retinoicos o compuestos relacionados, por reacción con

compuestos de la fórmula general (28) 'Estructura 28' mediante el uso de reactivos de acoplamiento, tales como N,N'-diciclohexilcarbodiimida, N,N'-diisopropilcarbodiimida, O-(benzotriazol-1-il)-N, N, N',N'-tetrametiluronio tetrafluoroborato, O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluroniohexafluorofosfato, benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino) fosfoniohexafluorofosfato, y otros.



en donde, R_2 y X se definen como anteriormente.

Cuando X representa 0, los compuestos de la fórmula general (1) 'Estructura 1' indicada anteriormente pueden prepararse a partir de sales metálicas, sales con bases orgánicas, o sales de bases inmovilizadas de ácidos retinoicos o compuestos relacionados, por reacción con compuestos de la fórmula general (30) 'Estructura 30'.



en donde, R, R_1 , R_2 , y X se definen como anteriormente.

Efectos ventajosos

Estos profármacos de retinoides y compuestos similares a los retinoides en la presente invención tienen una porción lipofílica y una porción hidrofílica (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, aumentan en gran medida la solubilidad de los fármacos en agua; cuando estos nuevos profármacos se administran por vía transdérmica en una forma de dosificación tal como una solución, aerosol, loción, ungüento, emulsión o gel, se mezclarán con la humedad en la piel, los ojos, zona genital, la boca, la nariz u otra parte del cuerpo inmediatamente. En segundo lugar, la carga positiva en los grupos amino de estos profármacos se unirán a la carga negativa en el grupo de la cabeza de fosfato de la membrana. Así, la concentración local del exterior de la membrana será muy alta y facilitará el paso de estos profármacos desde una región de alta concentración a una región de baja concentración. Cuando estos profármacos penetran la membrana, la parte hidrofílica empujará los profármacos hacia dentro del citosol, una solución acuosa concentrada semilíquida o suspensión. Debido a la corta permanencia en la piel, los ojos, la zona genital, la boca, nariz u otra parte del cuerpo, los profármacos no causarán picazón, ardor o dolor. Los resultados del experimento muestran que más de 90 % de los profármacos se transformaron de nuevo a los fármacos originales en unos pocos minutos. Los profármacos tienen una tasa de absorción mucho mejor y como la administración transdérmica evita el metabolismo de primer paso, los profármacos serán más fuertes que los retinoides y compuestos similares a los retinoides en la misma dosis. Otro gran beneficio de la administración transdérmica de estos profármacos es que la administración de medicamentos, especialmente para los niños, será mucho más fácil.

Descripción de los dibujos

Figura 1: Cantidades acumuladas de N, N-dietilaminoetil 9-cis-retinoato.HBr (solución al 5 %, A), N,N-dietilaminoetil 13-cis-retinoato.HBr (solución al 5 %, B), N,N-dietilaminoetil todo-trans-retinoato.HBr (solución de 5 %, C), retinil N,N-dimetil-2-aminoacetato.HCl (solución al 5 %, D), N,N-dietilaminoetil 4-[1-(5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naftalenil) etenil] benzoato.HCl (solución al 5 %, E), ácido 9-cis-retinoico (suspensión al 5 %, F), ácido 13-cis-retinoico (suspensión al 5 %, G), ácido todo-trans-retinoico (suspensión al 5 %, H), vitamina A (suspensión al 5 %, I), y bexaroteno (suspensión al 5 %, J), mediante cruce de tejido aislado de la piel humana en células de Franz (n=5). En cada caso, el vehículo fue un tampón fosfato (0,2 M) pH 7,4/etanol (v/v, 70/30).

Figura 2: La Estructura 31, en donde, Ret representa retinoides y compuestos similares a los retinoides; R representa una cadena lineal o ramificada, $-(CH_2)_n-$, en donde n= 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ..., residuos de arilo o residuos de

heteroarilo; R_1 y R_2 tomados solos son iguales o diferentes y son H, uno de los residuos alquilo, alquiloilo, alquenilo o alquinilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos de arilo o heteroarilo o tomados juntos son $-(CH_2)_n-$, en donde $n = 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9$, o 10; R_3 representa H, uno de los residuos de alquilo, alquiloilo, alquenilo o alquinilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, o residuos arilo y heteroarilo; R_4 representa H, uno de los residuos alquilo, alquiloilo, alquenilo o alquinilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, o residuos de arilo y heteroarilo; X representa O, S, o NH; A⁻ representa Cl⁻, Br⁻, F⁻, I⁻, AcO⁻, citrato, o cualquiera de los iones negativos;

Mejor modo

Preparación de N,N-dietilaminoetil 9-cis-retinoato.HBr.

32,2 g (0,1 mol) de 9-cis-retinoato de sodio se disolvió en 100 ml de acetonitrilo.

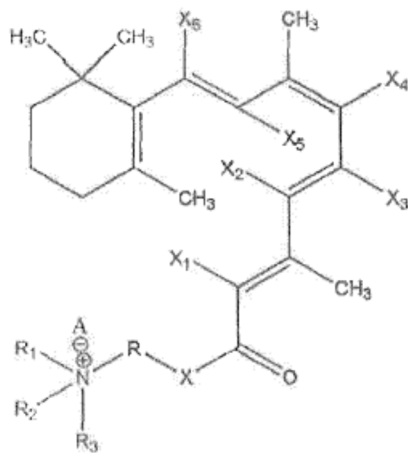
26,1 g (0,1 mol) de 2-bromo-N, N-dietiletilamina.HBr se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó durante la noche a TA. Los disolventes se evaporaron. Se añadió 200 ml de etanol al residuo. El sólido se retiró por filtración. La solución se evapora a sequedad. Se añadió 100 ml de acetato de etilo en la mezcla de reacción. Se añadió hexano (100 ml). El producto sólido se recogió por filtración. Después del secado, se produjo 36 g del producto deseado (75 %). Producto higroscópico. Análisis elemental: $C_{26}H_{42}BrNO_3$; MW: 480,52. % C Calculado: 64,99; H: 8,81; Br: 16,63; N: 2,91; O: 6,66; % C Encontrado: 65,03; H: 8,80; Br: 16,60; N: 2,89; O: 6,68.

Aplicabilidad industrial

Los profármacos de la Fórmula general (1) 'Estructura 1' son superiores a los retinoides y compuestos similares a los retinoides. Pueden usarse medicinalmente en el tratamiento de cualquier afección tratable con compuestos retinoides y similares a los retinoides en humanos o animales. Pueden usarse para el tratamiento del acné, las cicatrices del acné, psoriasis, ictiosis, eczema, trastornos de queratinización, lesiones precancerosas, la quimiopprofilaxis, verrugas, sarcoidosis, tratamiento de piel fotoenvejecida, la prevención de la piel fotoenvejecida, tratamiento de la piel cronológicamente envejecida, pérdida de cabello, y varios tipos de cánceres.

Reivindicaciones

1. Compuestos de Estructura 1,



Estructura 1

en donde R representa una cadena lineal $-(CH_2)_n-$, en donde $n=1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9,$ o 10

R_1 y R_2 son iguales o diferentes, y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, residuos de alquilo, alquiloilo, alquenilo o alquinilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos de arilo o heteroarilo, o tomados juntos son $-(CH_2)_n-$, en donde $n=2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9,$ o 10 ;

R_3 es H;

X representa O, S, o NH;

X_1 se selecciona del grupo que consiste en H, OH, Cl, Br, F, I, NO_2 , CN, SO_2R_5 , COR_5 , $COOR_5$, NR_6COR_5 , SOR_5 , SR_5 , $PO_3R_6R_6'$, residuos de alquilo C_{1-6} , perfluoroalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{1-6} , alquinilo C_{1-6} , y alquiloilo C_{1-6} ;

X_2 se selecciona del grupo que consiste en H, OH, Cl, Br, F, I, NO_2 , CN, SO_2R_5 , COR_5 , $COOR_5$, NR_6COR_5 , SOR_5 , SR_5 , $PO_3R_6R_6'$, residuos de alquilo C_{1-6} , perfluoroalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{1-6} , alquinilo C_{1-6} , y alquiloilo C_{1-6} ;

X_3 se selecciona del grupo que consiste en H, OH, Cl, Br, F, I, NO_2 , CN, SO_2R_5 , COR_5 , $COOR_5$, NR_6COR_5 , SOR_5 , SR_5 , $PO_3R_6R_6'$, residuos de alquilo C_{1-6} , perfluoroalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{1-6} , alquinilo C_{1-6} , y alquiloilo C_{1-6} ;

X_4 se selecciona del grupo que consiste en H, OH, Cl, Br, F, I, NO_2 , CN, SO_2R_5 , COR_5 , $COOR_5$, NR_6COR_5 , SOR_5 , SR_5 , $PO_3R_6R_6'$, residuos de alquilo C_{1-6} , perfluoroalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{1-6} , alquinilo C_{1-6} , y alquiloilo C_{1-6} ;

X_5 se selecciona del grupo que consiste en H, OH, Cl, Br, F, I, NO_2 , CN, SO_2R_5 , COR_5 , $COOR_5$, NR_6COR_5 , SOR_5 , SR_5 , $PO_3R_6R_6'$, residuos de alquilo C_{1-6} , perfluoroalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{1-6} , alquinilo C_{1-6} , y alquiloilo C_{1-6} ;

X_6 se selecciona del grupo que consiste en H, OH, Cl, Br, F, I, NO_2 , CN, SO_2R_5 , COR_5 , $COOR_5$, NR_6COR_5 , SOR_5 , SR_5 , $PO_3R_6R_6'$, residuos de alquilo C_{1-6} , perfluoroalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{1-6} , alquinilo C_{1-6} , y alquiloilo C_{1-6} ;

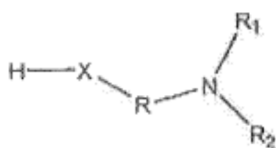
R_5 se selecciona del grupo que consiste en H, OH, Cl, Br, F, I, NO_2 , CN, SO_2R_6 , COR_6 , $COOR_6$, NR_6COR_7 , SOR_6 , SR_6 , $PO_3R_6R_6'$, residuos de alquilo C_{1-6} , alquiloilo C_{1-6} , perfluoroalquilo C_{1-6} , alquenilo C_{1-6} , alquinilo C_{1-6} , y haluro de alquilo C_{1-6} ;

R_6 y R_6' son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, Cl, Br, F, I, OH, NO_2 , CN, SO_2R_5 , COR_5 , $COOR_5$, NR_7COR_5 , SOR_5 , SR_5 , $PO_3R_7R_7'$, residuos de alquilo C_{1-6} , alquiloilo C_{1-6} , alquenilo C_{1-6} , alquinilo C_{1-6} , y haluro de alquilo o tomados juntos son oxo (=O) o $-(CH_2)_n-$, en donde $n = 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9,$ o 10 ;

R_7 y R_7' son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, Cl, Br, F, I, OH, NO_2 , CN, SO_2R_5 , COR_5 , $COOR_5$, NR_6COR_5 , SOR_5 , SR_5 , $PO_3R_6R_6'$, residuos de alquilo C_{1-6} , alquiloilo C_{1-6} , alquenilo C_{1-6} , alquinilo C_{1-6} , o haluro de alquilo o tomados juntos son oxo (=O) o $-(CH_2)_n-$, en donde $n = 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9,$ o 10 ;

A⁻ representa cualquiera de los iones negativos.

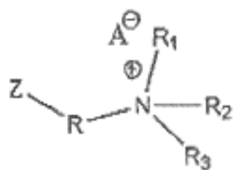
2. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que es N,N-dietilaminoetil 9-cis-retinoato· HA.
3. Procesos para la preparación de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde el compuesto se prepara a partir de un ácido retinoico, por reacción con un compuesto de Estructura 28 en presencia de un reactivo de acoplamiento seleccionado del grupo que consiste en 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, y benzotriazol-1-il-oxi-tris (dimetilamino) fosfoniohexafluorofosfato,



Estructura 28

en donde R, R₁, R₂, y X se definen de la misma forma como en la reivindicación 1.

4. Procesos para la preparación de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o 2, en donde cuando X representa O, el compuesto se prepara a partir de una sal metálica, sal de base orgánica, o sal de base inmovilizada de un ácido retinoico mediante la reacción con un compuesto de Estructura 30,



Estructura 30

en donde R, R₁, R₂, R₃, y A⁻ se definen de la misma forma que en la reivindicación 1; y

Z representa halógeno, o p-toluenosulfonilo;

5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una composición que comprende al menos un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 como un ingrediente activo para su uso en el tratamiento de una afección tratable con retinoides y compuestos similares a retinoides en humano o animal, en donde el compuesto o composición se administra por vía oral o transdérmica, en donde la afección tratable con retinoides y compuestos similares a retinoides se selecciona del grupo que consiste en acné, cicatrices de acné, psoriasis, ictiosis, eczema, trastornos de queratinización, lesiones precancerosas, la quimioprolifaxis, verrugas, sarcoidosis, tratamiento de piel fotoenvejecida, prevención de la piel fotoenvejecida, tratamiento de la piel envejecida cronológicamente, pérdida de cabello, cáncer, sarcoma de Kaposi, sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA, cáncer de piel y cáncer de mama.
6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una composición que comprende al menos un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 como un ingrediente activo para su uso en el tratamiento de una afección tratable con retinoides y compuestos similares a retinoides en humano o animal, en donde el compuesto o composición se administra por vía transdérmica a cualquier parte del cuerpo, y en donde el compuesto o la composición está en forma de una solución, aerosol, loción, ungüento, emulsión o gel, en donde la afección tratable con retinoides y compuestos similares a retinoides se selecciona del grupo que consiste en acné, cicatrices del acné, psoriasis, ictiosis, eczema, trastornos de queratinización, lesiones precancerosas, quimioprolifaxis, verrugas, sarcoidosis, tratamiento de piel fotoenvejecida, prevención de la piel fotoenvejecida, tratamiento de la piel envejecida cronológicamente, pérdida de cabello, cáncer, sarcoma de Kaposi, sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA, cáncer de piel y cáncer de mama.
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una composición que comprende al menos un compuesto según la reivindicación 1 como un ingrediente activo para su uso en el tratamiento del acné, cicatrices del acné, psoriasis, ictiosis, eczema, trastornos de queratinización, lesiones precancerosas, quimioprolifaxis, verrugas, sarcoidosis, piel fotoenvejecida, piel cronológicamente envejecida, pérdida de cabello, cáncer, sarcoma de Kaposi, sarcoma de

Kaposi relacionado con el SIDA, cáncer de piel y cáncer de mama, y en la prevención de la piel fotoenvejecida en un humano o animal, en donde el compuesto o composición se administra por vía transdérmica.

8. Un sistema transdérmico de aplicación terapéutica de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una composición que comprende al menos un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 como un ingrediente activo para su uso en el tratamiento de una afección tratable con retinoides y compuestos similares a retinoide en un humano o animal, en donde la afección tratable con retinoides y compuestos similares a retinoides se selecciona del grupo que consiste en acné, cicatrices de acné, psoriasis, ictiosis, eczema, trastornos de queratinización, lesiones precancerosas, quimioprolifaxis, verrugas, sarcoidosis, tratamiento de piel fotoenvejecida, prevención de la piel fotoenvejecida, tratamiento cronológicamente de la piel envejecida, pérdida de cabello, cáncer, sarcoma de Kaposi, sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA, cáncer de piel y cáncer de mama.
9. Un sistema transdérmico de aplicación terapéutica, de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque el sistema es un vendaje o un parche que comprende una capa de matriz que contiene el principio activo y una capa de soporte impermeable.
10. El sistema de aplicación terapéutico transdérmico de conformidad con la reivindicación 8 o 9, caracterizado porque tiene un depósito de sustancia activa, que tiene un fondo permeable orientado hacia la piel.
11. El sistema de aplicación terapéutico transdérmico de conformidad con una de las reivindicaciones 8 a 10, caracterizado por un medio de control de la velocidad de liberación que facilita que los compuestos retinoides alcancen niveles terapéuticos en sangre constantemente óptimos para aumentar la eficacia y reducir los efectos secundarios de los compuestos retinoides.

Figura 1

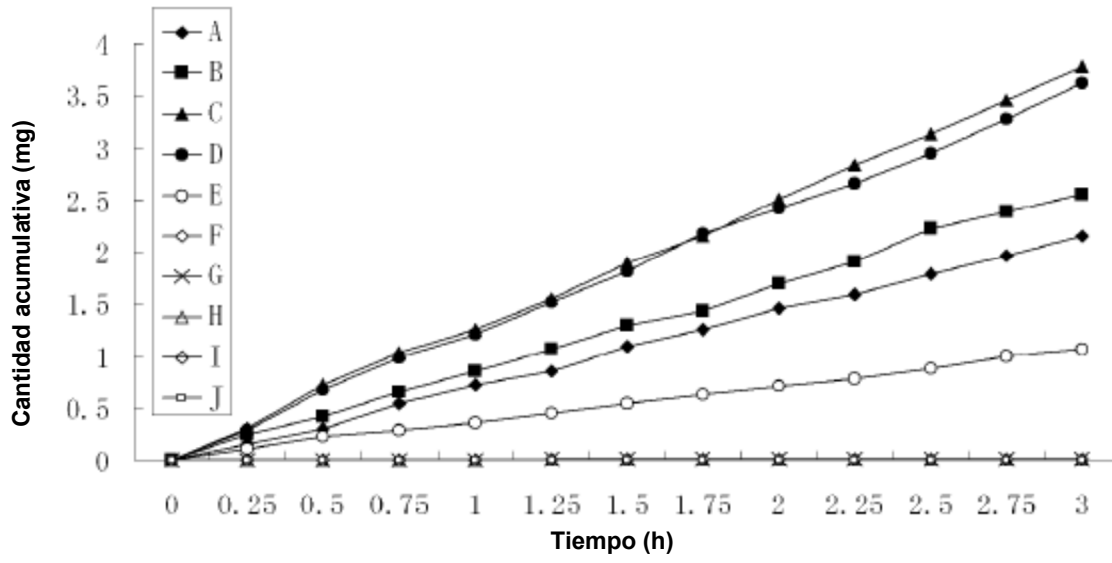
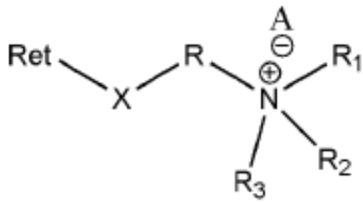


Figura 2



Estructura 31