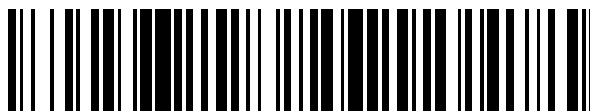


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 767 136**

51 Int. Cl.:

C07C 405/00 (2006.01)

A61P 27/06 (2006.01)

A61K 31/5575 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.12.2004** **E 15194684 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2019** **EP 3002277**

54 Título: **Derivados de prostaglandinas**

30 Prioridad:

05.01.2004 EP 04100001

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

16.06.2020

73 Titular/es:

**NICOX S.A. (100.0%)
Drakkar 2 - Bât D, 2405 route des Dolines - CS
10313, Sophia Antipolis
06560 Valbonne, FR**

72 Inventor/es:

**ONGINI, ENNIO;
BENEDINI, FRANCESCA;
CHIROLI, VALERIO y
DEL SOLDATO, PIERO**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones:

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

ES 2 767 136 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de prostaglandinas

La presente invención se refiere a nuevos derivados de prostaglandinas. Más en particular, la presente invención se refiere a nitrooxiderivados de prostaglandinas, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso como fármacos para el tratamiento del glaucoma y la hipertensión ocular.

El glaucoma es la lesión del nervio óptico, con frecuencia asociado al aumento de la presión intraocular (PIO), que conduce a la pérdida de la visión progresiva e irreversible.

Casi 3 millones de personas en los Estados Unidos y 14 millones de personas en todo el mundo tienen glaucoma; esta es la tercera causa destacada de ceguera en todo el mundo.

El glaucoma se produce cuando un desequilibrio en la producción y el drenaje de líquido en el ojo (humor acuoso) aumentan la presión del ojo a niveles no saludables.

Se sabe que la PIO elevada puede controlarse al menos parcialmente mediante la administración de fármacos que o bien reducen la producción de humor acuoso dentro del ojo o bien aumentan el drenaje de líquido, tales como beta-bloqueantes, α -agonistas, agentes colinérgicos, inhibidores de la anhidrasa carbónica o análogos de prostaglandinas.

Se asocian varios efectos secundarios a los fármacos utilizados convencionalmente para tratar el glaucoma.

Los betabloqueantes tópicos muestran efectos secundarios pulmonares graves, depresión, fatiga, confusión, impotencia, pérdida de cabello, insuficiencia cardíaca y bradicardia.

Los α -agonistas tópicos tienen una incidencia bastante alta de reacciones alérgicas o tóxicas; los agentes colinérgicos tópicos (mióticos) pueden causar efectos secundarios visuales.

Los efectos secundarios asociados a los inhibidores de la anhidrasa carbónica orales incluyen fatiga, anorexia, depresión, parestias y alteraciones de electrolitos en suero (*The Merck Manual of Diagnosis and Therapy*, Decimoseptima Edición, Editores M. H. Beers y R. Berkow, Sec. 8, Cap. 100).

Por último, los análogos de prostaglandinas tópicos (bimatoprost, latanoprost, travoprost y unoprostone) utilizados en el tratamiento del glaucoma, pueden producir efectos secundarios oculares, tales como aumento de la pigmentación del iris, irritación ocular, hiperemia conjuntival, iritis, uveítis y edema macular (*Martindale*, Trigésimo Tercera edición, p. 1445).

La Patente de los EE.UU. N.º 3.922.293 describe monocarboxilatos de prostaglandinas de tipo F y sus isómeros 15 β , en la posición C-9, y procedimientos para prepararlos; la Patente de los EE.UU. N.º 6.417.228 desvela 13-aza prostaglandinas que tienen actividad agonista del receptor PGF_{2 α} y su uso en el tratamiento del glaucoma y la hipertensión ocular.

El documento WO 90/02553 desvela el uso de derivados de prostaglandinas de PGA, PGB, PGE y PGF, en los que la cadena omega contiene una estructura de anillo, para el tratamiento del glaucoma o la hipertensión ocular.

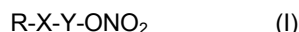
El documento WO 00/51978 describe prostaglandinas nitrosadas y/o nitrosiladas novedosas, en particular derivados de PGE₁ novedosos, composiciones novedosas y su uso para el tratamiento de disfunciones sexuales.

La Patente de los EE.UU. N.º 5.625.083 desvela ésteres de dinitroglicerol de prostaglandinas que pueden usarse como vasodilatadores, agentes cardiovasculares antihipertensivos o broncodilatadores.

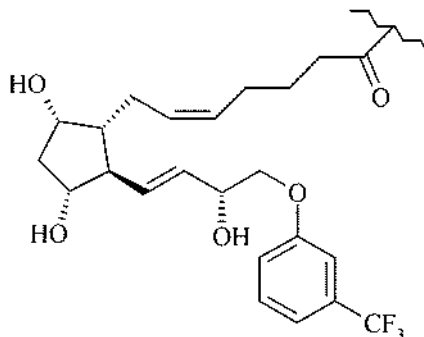
La Patente de los EE.UU. N.º 6.211.233 desvela compuestos de fórmula general A-X₁-NO₂, en la que A contiene un resto de prostaglandina, en particular PGE₁, y X₁ es un puente de conexión bivalente, y su uso para tratar la impotencia.

Es un objeto de la presente invención proporcionar nuevos derivados de prostaglandinas capaces no solo de eliminar o al menos reducir los efectos secundarios asociados a estos compuestos, sino también de poseer una actividad farmacológica mejorada. Se ha descubierto sorprendentemente que los nitroderivados de prostaglandinas tienen un perfil global significativamente mejorado en comparación con las prostaglandinas nativas en términos tanto de actividad farmacológica más amplia como de tolerabilidad potenciada. En particular, se ha reconocido que los nitroderivados de prostaglandinas de la presente invención pueden emplearse para el tratamiento del glaucoma y la hipertensión ocular. Los compuestos de la presente invención están indicados para la reducción de la presión intraocular en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o con glaucoma de ángulo cerrado crónico que se sometieron a iridotomía periférica o iridoplastia por láser.

Son un objeto de la presente invención, por tanto, nitroderivados de travoprost de fórmula general (I) y sales o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos



en la que R es el residuo de travoprost de fórmula (II):



(II)

X es -O- o -S-;

5 Y es un radical bivalente que tiene los siguientes significados:

a)

- alquileo C_1-C_{20} lineal o ramificado, preferentemente C_1-C_{10} , estando opcionalmente sustituido con uno o más de los sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: átomos de halógeno, hidroxilo, $-ONO_2$ o T, en el que T es $-OC(O)(\text{alquilo } C_1-C_{10})-ONO_2$ o $-O(\text{alquilo } C_1-C_{10})-ONO_2$.

10 La expresión "alquileo C_1-C_{20} " como se usa en el presente documento se refiere a un hidrocarburo C_1-C_{20} de cadena lineal o ramificada, que tiene preferentemente de 1 a 10 átomos de carbono, tal como metileno, etileno, propileno, isopropileno, n-butileno, pentileno, n-hexileno y similares.

La expresión "alquilo C_1-C_{10} " como se usa en el presente documento se refiere a grupos alquilo de cadena lineal o ramificada que comprenden de uno a diez átomos de carbono, incluyendo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, hexilo, octilo y similares.

15 El término "cicloalquileo" como se usa en el presente documento se refiere a un anillo que tiene de 5 a 7 átomos de carbono incluyendo, pero no limitado a, ciclopentileno, ciclohexileno opcionalmente sustituido con cadenas laterales tales como alquilo- (C_1-C_{10}) lineal o ramificado, preferentemente CH_3 .

20 El término "heterocíclico" como se usa en el presente documento se refiere a un anillo de 5 o 6 miembros saturado, insaturado o aromático, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, azufre, tal como, por ejemplo, piridina, pirazina, pirimidina, pirrolidina, morfolina, imidazol y similares.

Como se ha indicado anteriormente, la invención incluye también las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) y los estereoisómeros de los mismos.

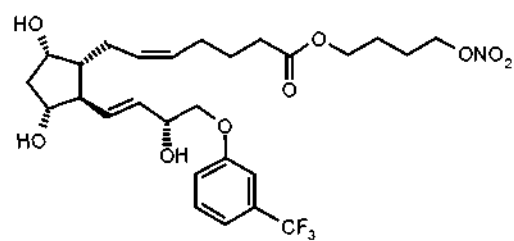
25 Son ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables ya sea aquellas con bases inorgánicas, tales como hidróxidos de sodio, potasio, calcio y aluminio, o con bases orgánicas, tales como lisina, arginina, trietilamina, dibencilamina, piperidina y otras aminas orgánicas aceptables.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención, cuando contienen en la molécula un átomo de nitrógeno salificable, pueden transformarse en las sales correspondientes mediante la reacción en un disolvente orgánico tal como acetonitrilo, tetrahidrofurano, con los ácidos orgánicos o inorgánicos correspondientes.

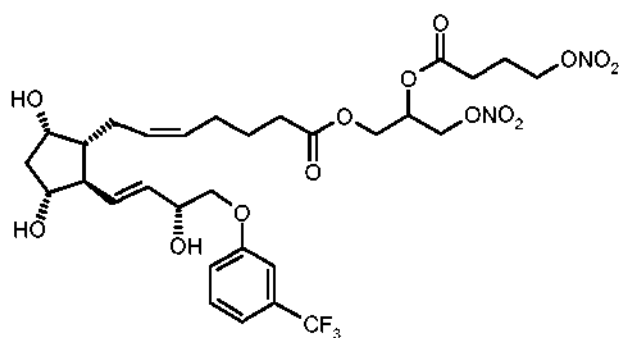
30 Son ejemplos de ácidos orgánicos: ácidos oxálico, tartárico, maleico, succínico, cítrico. Son ejemplos de ácidos inorgánicos: ácidos nítrico, clorhídrico, sulfúrico, fosfórico. Se prefieren las sales con ácido nítrico.

35 Los compuestos de la invención que tienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir como enantiómeros ópticamente puros, diastereómeros puros, mezclas de enantiómeros, mezclas de diastereómeros, mezclas racémicas de enantiómeros, racematos o mezclas de racematos. Dentro del ámbito de la invención también están todos los posibles isómeros, estereoisómeros y sus mezclas de los compuestos de fórmula (I), incluyendo las mezclas enriquecidas en un isómero particular.

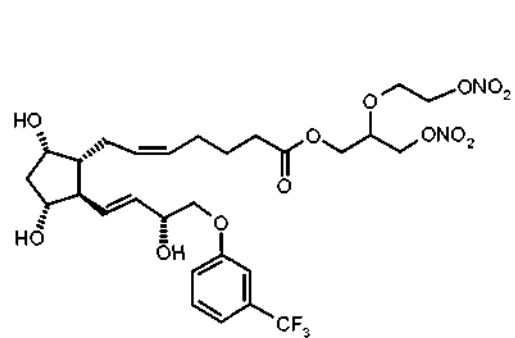
Los siguientes son compuestos preferidos de acuerdo con la presente invención:



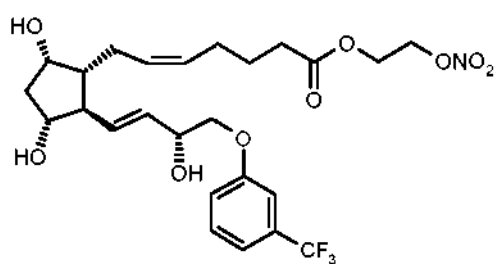
(20)



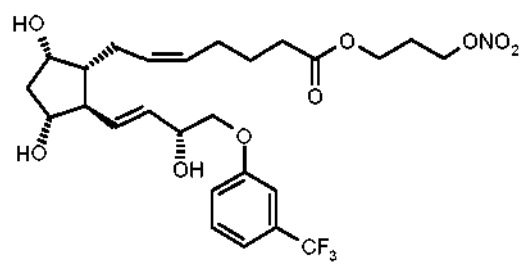
(33)



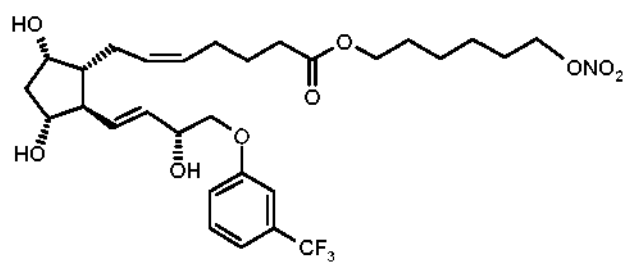
(34)



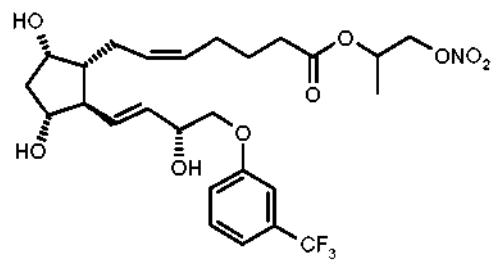
(87)



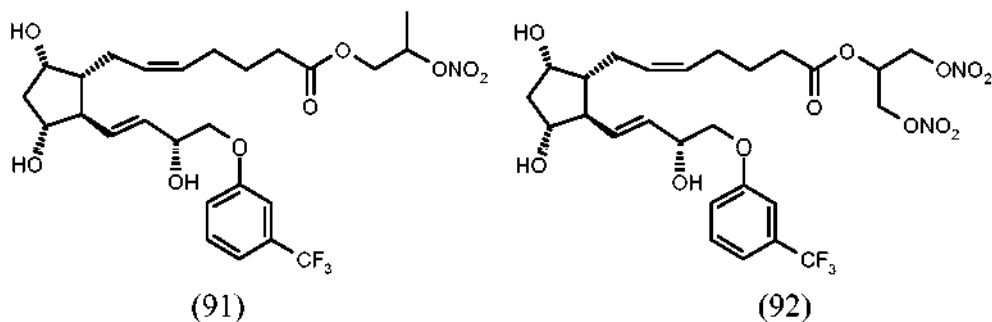
(88)



(89)



(90)



Como se ha mencionado anteriormente, son también objetos de la presente invención las composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de la presente invención de fórmula (I) junto con adyuvantes atóxicos y/o vehículos habitualmente empleados en el campo farmacéutico.

5 La vía preferida de administración es la tópica.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse como soluciones, suspensiones o emulsiones (dispersiones) en un vehículo oftálmicamente aceptable. La expresión "vehículo oftálmicamente aceptable" como se usa en el presente documento se refiere a cualquier sustancia o combinación de sustancias que no son reactivas con los compuestos y son adecuadas para la administración al paciente.

10 Se prefieren los vehículos acuosos adecuados para su aplicación tópica en los ojos del paciente.

Otros ingredientes que puede ser deseable usar en las composiciones oftálmicas de la presente invención incluyen los antimicrobianos, conservantes, cosolventes, tensioactivos y agentes potenciadores de la viscosidad.

La invención también se refiere a los compuestos de la presente invención para su uso en un procedimiento para el tratamiento del glaucoma o la hipertensión ocular, consistiendo dicho procedimiento en poner en contacto una cantidad que reduce la presión intraocular eficaz de una composición con el ojo para reducir la presión ocular y mantener dicha presión en un nivel reducido.

Las dosis de nitroderivados de prostaglandinas pueden determinarse mediante técnicas clínicas convencionales y están en el mismo intervalo o son inferiores a las descritas para los compuestos de prostaglandinas disponibles en el mercado no derivatizados correspondientes, como se presenta en el: *Physician's Desk Reference*, Medical Economics Company, Inc., Oradell, N. J., 58ª Ed, 2004; *The pharmacological basis of therapeutics*, Goodman y Gilman, J. G. Hardman, L. E. Limbird, Décima Ed.

Las composiciones contienen 0,1-0,30 µg, especialmente 1-10 µg, por aplicación del compuesto activo.

El tratamiento puede realizarse ventajosamente administrando una gota de la composición, correspondiente a aproximadamente 30 µl, aproximadamente 1 a 2 veces al día en el ojo del paciente.

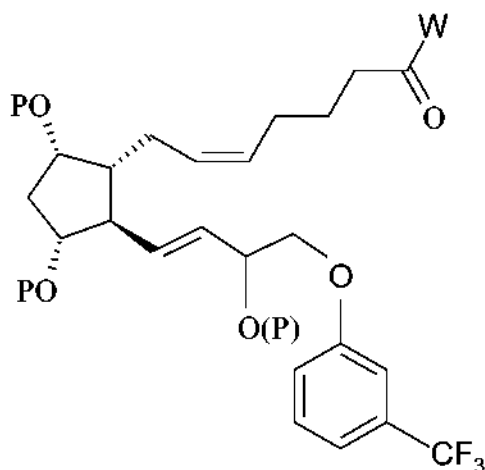
25 Se considera además que los compuestos de la presente invención puedan usarse con otros medicamentos que se sabe que son útiles en el tratamiento del glaucoma o la hipertensión ocular, ya sea por separado o en combinación. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden combinarse con (i) beta bloqueantes, tales como timolol, betaxolol, levobunolol y similares (véase la Patente de los EE.UU. N.º 4.952.581.); (ii) inhibidores de la anhidrasa carbónica, tales como brinzolamida; (iii) agonistas adrenérgicos incluyendo los derivados de clonidina, tales como apraclonidina o brimonidina (véase la Patente de los EE.UU. N.º 5.811.443. También se considera la combinación con nitrooxiderivados de los compuestos presentados anteriormente, por ejemplo nitrooxiderivados de beta-bloqueantes tales como los desvelados en la Patente de los EE.U. N.º 6.242.432.

Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse de la siguiente manera.

Procedimiento de síntesis

35 Los compuestos de fórmula general (I) como se han definido anteriormente, pueden obtenerse:

i) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (III)



(III)

en la que

L es como se ha definido anteriormente; P es H o un grupo protector de hidroxilo tal como éteres de sililo, tales como trimetilsililo, terc-butil-dimetilsililo o acetilo y los descritos en T. W. Greene "*Protective Groups in Organic Synthesis*", Harvard University Press, 1980, 2ª edición, p. 14-118; W es -OH, Cl o -OC(O)R₁ en la que R₁ es un alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado;

con un compuesto de fórmula (IV) Z-Y-Q en la que Y es como se ha definido anteriormente, Z es HX o Z₁, siendo X como se ha definido anteriormente y seleccionándose Z₁ entre el grupo que consiste en:

cloro, bromo, yodo, mesilo, tosilo;

Q es -ONO₂ o Z₁ y

ii) cuando Q es Z₁, convirtiendo el compuesto obtenido en la etapa i) en un nitroderivado mediante la reacción con una fuente de nitrato tal como nitrato de plata, nitrato de litio, nitrato de sodio, nitrato de potasio, nitrato de magnesio, nitrato de calcio, nitrato de hierro, nitrato de zinc o nitrato de tetraalquilamonio (en el que el alquilo es alquilo C₁-C₁₀) en un disolvente orgánico adecuado tal como acetonitrilo, tetrahidrofurano, metil etil cetona, acetato de etilo, DMF, la reacción se realiza, en la oscuridad, a una temperatura desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de ebullición del disolvente. La fuente de nitrato preferida es el nitrato de plata y

iii) desprotegiendo opcionalmente los compuestos obtenidos en la etapa i) o ii) como se describe en T. W. Greene "*Protective Groups in Organic Synthesis*", Harvard University Press, 1980, 2ª edición, p. 68-86. El ion fluoruro es el procedimiento preferido para retirar el grupo protector éter de sililo.

- La reacción de un compuesto de fórmula (III) en la que W = -OH, P y X₁ son como se han definido anteriormente, con un compuesto de fórmula (IV) en la que Y y Q son como se han definido anteriormente, Z es HX puede realizarse en presencia de un agente deshidratante como diciclohexilcarbodiimida (DCC) o clorhidrato de N'-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (EDAC) y un catalizador, tal como N,N'-dimetilamino piridina (DMAP). La reacción se realiza en un disolvente inerte orgánico seco tal como N,N'-dimetilformamida, tetrahidrofurano, benceno, tolueno, dioxano, un hidrocarburo alifático polihalogenado a una temperatura de -20 °C a 40 °C. La reacción se completa dentro de un intervalo de tiempo de 30 minutos a 36 horas.

Los compuestos de fórmula (III) en la que W = -OH y P = H están disponibles en el mercado;

Los compuestos de fórmula (III) en la que W = -OH y P es un grupo protector de hidroxilo pueden prepararse a partir de los compuestos correspondientes en los que P = H como es bien sabido en la técnica, por ejemplo como se describe en T. W. Greene "*Protective Groups in Organic Synthesis*", Harvard University Press, 1980, 2ª edición, p. 14-118.

- La reacción de un compuesto de fórmula (III) en la que W = -OC(O)R₁ en la que R₁ es como se ha definido anteriormente y P = H o un grupo protector hidroxílico, con un compuesto de fórmula (IV) en la que Y es como se ha definido anteriormente, Z es -OH y Q es -ONO₂ puede realizarse en presencia de un catalizador, tal como N,N'-dimetilamino piridina (DMAP). La reacción se realiza en un disolvente orgánico inerte tal como N,N'-dimetilformamida, tetrahidrofurano, benceno, tolueno, dioxano, un hidrocarburo alifático polihalogenado a una temperatura de -20 °C a 40 °C. La reacción se completa dentro de un intervalo de tiempo de 30 minutos a 36 horas.

Los compuestos de fórmula (III) en la que W = -OC(O)R₁ y P = H pueden obtenerse a partir de los ácidos

correspondientes en los que $W = -OH$ mediante la reacción con un cloroformiato tal como cloroformiato de isobutilo, cloroformiato de etilo en presencia de una base no nucleófila tal como trietilamina en un disolvente orgánico inerte tal como N,N'-dimetilformamida, tetrahidrofurano, un hidrocarburo alifático polihalogenado a una temperatura de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $40\text{ }^{\circ}\text{C}$. La reacción se completa dentro de un intervalo de tiempo de 1 a 8 horas.

- 5 - La reacción de un compuesto de fórmula (III) en la que $W = -OH$ y $P = H$, con un compuesto de fórmula (IV) en la que Y es como se ha definido anteriormente, Z es Z_1 y Q es $-ONO_2$ puede realizarse en presencia de una base orgánica tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), N,N-diisopropiletilamina, diisopropilamina o una base inorgánica tal como un carbonato o hidróxido de metal alcalinotérreo, carbonato de potasio, carbonato de cesio, en un disolvente orgánico inerte tal como N,N'-dimetilformamida, tetrahidrofurano, acetona, metil etil cetona, acetonitrilo, un hidrocarburo alifático polihalogenado a una temperatura de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $40\text{ }^{\circ}\text{C}$, preferentemente de $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$. La reacción se completa dentro de un intervalo de tiempo de 1 a 8 horas. Cuando Z_1 se elige entre cloro o bromo, la reacción se realiza en presencia de un compuesto de yodo tal como KI.
- 10 - La reacción de un compuesto de fórmula (III) en la que $W = Cl$ y P es como se ha definido anteriormente, con un compuesto de fórmula (IV) en la que Y es como se ha definido anteriormente, Z es $-OH$ y Q es $-ONO_2$ puede realizarse en presencia de una base orgánica tal como N,N-dimetilamino piridina (DMAP), trietilamina, piridina. La reacción se realiza en un disolvente orgánico inerte tal como N,N'-dimetilformamida, tetrahidrofurano, benceno, tolueno, dioxano, un hidrocarburo alifático polihalogenado a una temperatura de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $40\text{ }^{\circ}\text{C}$. La reacción se completa dentro de un intervalo de tiempo de 30 minutos a 36 horas.
- 15 Los compuestos de fórmula (III) en la que $W = Cl$ pueden obtenerse a partir de los ácidos correspondientes en los que $W = -OH$ mediante la reacción con un cloruro de tionilo u oxalilo, haluros de P^{III} o P^V en disolventes inertes tales como tolueno, cloroformo, DMF.
- 20

Los compuestos de fórmula $HO-Y-ONO_2$, en la que Y es como se ha definido anteriormente pueden obtenerse de la siguiente manera. El derivado de diol correspondiente, disponible en el mercado, o sintetizado mediante reacciones bien conocidas, se convierte en $HO-Y-Z_1$, en el que Z_1 es como se ha definido anteriormente, mediante reacciones bien conocidas, por ejemplo mediante la reacción con cloruro de tionilo u oxalilo, haluros de P^{III} o P^V , cloruro de mesilo, cloruro de tosilo en disolventes inertes tales como tolueno, cloroformo, DMF, etc. La conversión en el nitroderivado se realiza como se ha descrito anteriormente. Como alternativa, el derivado de diol puede nitrarse mediante la reacción con ácido nítrico y anhídrido acético en un intervalo de temperatura de $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la bibliografía.

25

30

Los compuestos de fórmula $Z_1-Y-ONO_2$, en la que Y y Z_1 son como se han definido anteriormente pueden obtenerse a partir del derivado de halógeno $Z_1-Y-Hal$, disponible en el mercado o sintetizado de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la bibliografía, mediante la conversión en el nitroderivado como se ha descrito anteriormente.

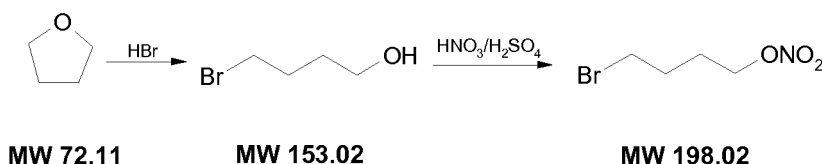
- 35 Los compuestos de fórmula $H-X-Y-Z_1$, en la que X, Y y Z son como se han definido anteriormente pueden obtenerse a partir del derivado de hidroxilo $H-X-Y-OH$, disponible en el mercado o sintetizado de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la bibliografía, mediante reacciones bien conocidas, por ejemplo mediante la reacción con cloruro de tionilo u oxalilo, haluros de P^{III} o P^V , cloruro de mesilo, cloruro de tosilo en disolventes inertes tales como tolueno, cloroformo, DMF, etc.

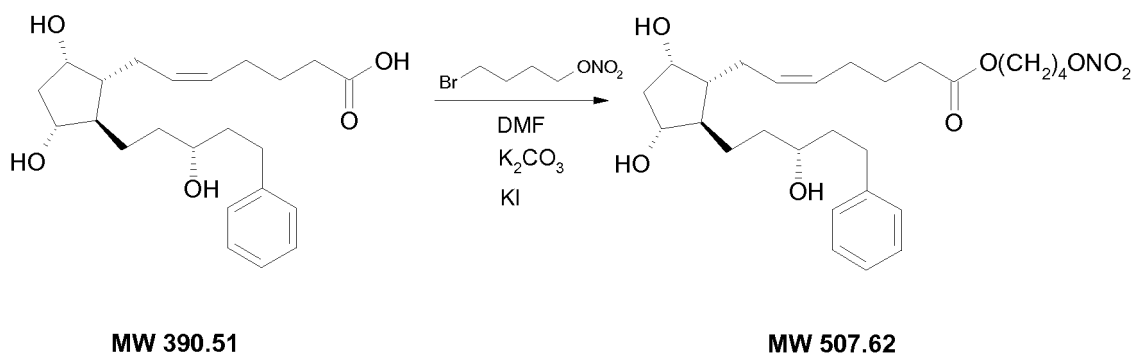
Los siguientes ejemplos son para ilustrar adicionalmente la invención sin limitarla.

40 Ejemplo 1 (de referencia)

Síntesis del éster 4-(nitrooxi)butílico del ácido [1R-[1 α (Z),2 α (R*),3 α ,5 α]]-7-[3,5-dihidroxí-2-(3-hidroxí-5-fenilpentil)ciclopentil]-5-heptenoico (compuesto 1)

I Vía de Síntesis





II EXPERIMENTAL

II.1 Preparación de 4-bromobutanol

Se cargó tetrahidrofurano (12,5 g - 173°mmol) en atmósfera de nitrógeno en un reactor enfriado a 5-10 °C. Después, se añadió bromuro de hidrógeno (7 g - 86,5°mmol) lentamente y el medio de reacción se agitó durante un periodo de 4,5 horas a 5-10 °C. La mezcla se diluyó con 22,5 g de agua fría y el pH de esta solución se ajustó a pH = 5-7 mediante la adición de hidróxido de sodio al 27,65 % (2,0 g) manteniendo la temperatura a 5-10 °C. Después, la solución se extrajo dos veces con diclorometano (13,25 g). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera al 25 % (7,5 g), se ajustaron a pH = 6-7 con hidróxido de sodio al 27,65 % y se secaron sobre sulfato de magnesio. El diclorometano se retiró por destilación y se obtuvo 4-bromobutanol en bruto (10,3 g - 66,9°mmol) con un rendimiento de aproximadamente el 77 %.

11.2 Preparación de nitrato de 4-bromobutanol

En un reactor enfriado a -5 a 5 °C, se añadió ácido nítrico fumante (8,5 g - 135°mmol) lentamente a una solución de ácido sulfúrico al 98 % (13,0 g - 130°mmol) en diclorometano (18,0 g - 212°mmol). Después se añadió 4-bromobutanol (10,2 g - 66,6°mmol) a esta mezcla y el medio de reacción se agitó a -5 a 5 °C durante un periodo de 2-5 horas. La mezcla se vertió en agua fría (110 g) manteniendo la temperatura entre -5 °C y 3 °C. Después de la decantación, la fase acuosa superior se extrajo con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se ajustaron a pH = 6-7 mediante la adición de hidróxido de sodio al 27,65 %, se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. El diclorometano se retiró por destilación al vacío y se recuperó 4-bromobutílnitrato en bruto (12,7 g - 64,1°mmol) con un rendimiento de aproximadamente el 96 %.

11.3 Preparación de éster 4-(nitrooxi)butílico del ácido [1R-[1α(Z),2β(R*),3α,5α]]-7-[3,5-dihidroxi-2-(3-hidroxi-5-fenilpentil)ciclopentil]-5-heptenoico

Se disolvió ácido de latanoprost (al 97,7 %, isómero S <1 %) (213 mg, 0,54°mmol) en 5,0 g de DMF anhidro. Se añadieron K₂CO₃ (206 mg, 1,49°mmol), KI (77 mg, 0,46°mmol) y 4-bromobutílnitrato (805 mg, al 25 % p/p en cloruro de metileno, 1,02°mmol). La mezcla de reacción se calentó y se agitó en un evaporador giratorio a 45-50 °C.

Después de 1,5 horas, la CCF (Si, CH₂Cl₂-MeOH, al 5 %) no mostró nada de ácido de partida.

La mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de acetato de etilo, se lavó con salmuera (50 ml, 3 veces), se secó sobre MgSO₄ y se evaporó para proporcionar un aceite de color amarillento (420 mg).

La RMN ¹H/RMN ¹³C mostró la molécula objetivo como producto principal junto con algo de 4-bromobutílnitrato de partida y DMF.

La HPLC no mostró nada de ácido de partida. El disolvente residual, el 4-bromobutílnitrato y el éster objetivo fueron los picos principales. El éster de butílnitrato mostró un espectro UV similar al del latanoprost y el tiempo de retención relativo fue como se esperaba.

Instrumento: Bruker 300 MHz

Disolvente: CDCl₃

RMN-¹H (CDCl₃) δ: 7,29-7,19 (5H, m, Ar); 5,45 (1H, m, CH=CH); 5,38 (1H, m, CH=CH); 4,48 (2H, t, CH₂-ONO₂); 4,18 (1H, m, CH-OH); 4,10 (2H, t, COOCH₂); 3,95 (1H, m, CH-OH); 3,68 (1H, m, CH-OH); 2,87-2,60 (2H, m); 2,35 (2H, t); 2,25 (2H, m); 2,13 (2H, m); 1,90-1,35 (16H, m).

RMN-¹³C (CDCl₃) ppm: 173,94 (C=O); 142,14; 129,55 (C₅); 129,50 (C₆); 128,50; 125,93 78,80 (C₁₁); 74,50 (C₉); 72,70 (C-ONO₂); 71,39 (C₁₅); 63,57; 52,99 (C₁₂); 51,99 (C₈); 41,30 (C₁₀); 39,16 (C₁₆); 33,66; 32,21; 29,73; 27,04; 26,70; 25,04; 24,91; 23,72; 15,37.

Ejemplo 2 (de referencia)

Síntesis del éster [2-metoxi-4-[2-propenoiloxi(4-nitrooxibutil)]]fenílico del ácido [1R-[1α(Z),2β(R*),3α,5α]]-7-[3,5-

dihidroxi-2-(3-hidroxi-5-fenilpentil)ciclopentil]-5-heptenoico (compuesto 11)

A) Preparación de éster 4-(bromo)butílico del ácido Ferúlico

- 5 A una solución de ácido ferúlico (1 g, 5,15 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml), se le añadieron trifenilfosfina (2,7 g, 10,3°mmol) y tetrabromometano (3,41 g, 10,3°mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se filtró y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyente n-hexano/acetato de etilo 7/3. El producto (0,77 g) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo. (Rendimiento del 46 %) P.f. = 83-88 °C

B) Preparación de éster 4-(nitrooxi)butílico del ácido Ferúlico

- 10 Una solución del compuesto A (0,8 g, 2,43°mmol) y nitrato de plata (1,2 g, 7,29 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se agitó a 40 °C, en la oscuridad, durante 16 horas. El precipitado (sales de plata) se retiró por filtración y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyente n-hexano/acetato de etilo 75/25. El producto (0,4 g) se obtuvo en forma de un polvo de color blanco (rendimiento del 53 %) P.f. = 63-64 °C

C) Preparación de éster [2-metoxi-4-[2-propenoiloxi(4-nitrooxibutil)]]fenílico del ácido [1R-[1α(Z),2β(R*),3α,5α]]-7-[3,5-dihidroxi-2-(3-hidroxi-5-fenilpentil)ciclopentil]-5-heptenoico

- 15 A una solución de ácido de latanoprost (0,2 g, 0,51°mmol) en tetrahidrofurano seco (10 ml), en atmósfera inerte, se le añadieron éster 4-(nitrooxi)butílico del ácido ferúlico (0,32 g, 1,02°mmol) y DMAP (cantidad cat.). La reacción se enfrió a 0 °C y se añadió EDAC (0,14 g, 0,76°mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La solución se trató con agua y cloroformo, las fases orgánicas se anhidraron con sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyente n-hexano/acetato de etilo 3/7. Se obtuvo el producto (0,2 g).
- 20 RMN-¹H (CDCl₃) δ: 7,55 (1H, d, CH=CHCO); 7,30-7,03 (8H, m, Ar); 6,35 (1H, d, CH=CHCO); 5,48 (2H, m, CH=CH); 4,52 (2H, t, CH₂-ONO₂); 4,25 (2H, t, COO-CH₂); 4,17 (1H, m, CH-OH); 3,95 (1H, m, CH-OH); 3,85 (3H, s, OCH₃); 3,65 (1H, m, CH-OH); 2,75 (2H, m); 2,61 (2H, t); 2,48-2,20 (5H, m); 1,9-1,20 (19H, m).
- 25 RMN-¹³C (CDCl₃): ppm: 171,62 (C=O); 166,69 (C=O); 151,40; 144,36; 142,04; 141,55; 133,21; 129,62; 129,41; 128,40; 125,85; 123,27; 121,27; 117,96; 111,32; 78,81; 74,84; 72,64 (C-ONO₂); 71,32; 63,61; 55,94; 52,99; 51,91; 42,54; 39,08; 35,79; 33,37; 32,12; 29,68; 27,03; 26,53; 25,09; 24,90; 23,73.

Ejemplo 3 (de referencia)

Síntesis de éster 3-(nitrooximetil)fenílico del ácido [1R-[1α(Z),2β(R*),3α,5α]]-7-[3,5-dihidroxi-2-(3-hidroxi-5-fenilpentil)ciclopentil]-5-heptenoico (compuesto 4)

30 1. Preparación de 3-[(Bromo)metil]fenol

Se disolvió 3-[(hidroxi)metil]fenol en acetonitrilo (300 ml) y diclorometano (900 ml) y la mezcla resultante se vertió en el matraz mantenido en atmósfera de argón; se estableció agitación magnética. Después, la solución se enfrió con un baño de hielo y se añadieron tetrabromuro de carbono y trifenilfosfina. Esta última se añadió en pequeñas porciones para mantener la temperatura a aproximadamente 2-3 °C.

- 35 La solución se agitó durante 1 hora a 2-3 °C y después durante una hora adicional a temperatura ambiente.

- Después de este periodo, la reacción de conversión (comprobada mediante CCF, usando EtOAc/éter de petróleo 3/7 como eluyente) era completa. La mezcla obtenida se evaporó a presión reducida y se añadieron 500 ml de éter de petróleo y 500 ml de EtOAc al aceite espeso de color amarillo resultante en un matraz redondo de 2 l. Se formó un sólido oscuro. La mezcla se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante la noche y, posteriormente, se filtró y se concentró a presión reducida, proporcionando aproximadamente 50 g de un residuo oleoso. El aceite se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre 600 g de gel de sílice, usando EtOAc/éter de petróleo 2/8 como eluyente. La purificación adicional se logró mediante la cristalización del bromuro resultante en éter de petróleo. Se obtuvo un sólido de color blanco (24 g, 64 %).
- 40

Análisis

- 45 CCF: (EtOAc/éter de petróleo 3/7) f_R = 0,4

Pureza por HPLC: > 98 %

TF-IR (KBr, cm⁻¹): 3252, 1589, 1479, 1392, 1270, 1208, 1155, 952, 880, 791,741, 686.

2. Preparación de 3-[(Nitrooxi)metil]fenol

- 50 Se disolvió 3-[(bromo)metil]fenol en 30 ml de acetonitrilo y se vertieron en el matraz, se mantuvieron lejos de fuentes de luz a 0-5 °C en atmósfera de argón; se estableció agitación magnética. Después, se añadió nitrato de plata en estas condiciones, manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. El curso de la reacción se siguió por CCF

(EtOAc/éter de petróleo 3/7 como eluyente). Después de 4 horas y 30 minutos la conversión era completa. Después, la mezcla de reacción se filtró, el sólido precipitado se lavó con Et₂O y el filtrado se separó en dos lotes. El primer lote (15 ml) se mantuvo en atmósfera de argón y en solución de acetonitrilo a -20 °C. El segundo lote (15 ml) se trató de la siguiente manera. La solución de acetonitrilo se concentró a presión reducida y el aceite resultante se disolvió en diclorometano (15 ml) y se lavó con salmuera (15 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano (25 ml, 2 veces). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre 40 g de gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo 2/8 como eluyente. El nitrato se obtuvo en forma de un aceite (0,6 g, 67 %).

Análisis

10 CCF: (EtOAc/éter de petróleo 3/7) $f_R = 0,35$

Pureza por HPLC: > 98 %

EM (IEN-): 168 (M⁺-1)

TF-IR (aceite puro, cm⁻¹): 3365, 1632, 1599, 1459, 1282, 1160, 923, 867, 793, 757.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 5,31 (2H, s), 5,45 (1H, s a), 6,78-6,84 (2H, m), 6,87-6,92 (1H, m), 7,17-7,24 (1H, m).

15 3. Preparación de éster 3-(nitrooximetil)fenílico del ácido [1R-[1α(Z),2β(R*),3α,5α]]-7-[3,5-dihidroxi-2-(3-hidroxi-5-fenilpentil)ciclopentil]-5-heptenoico

A una solución de ácido de latanoprost (0,11 g, 0,28°mmol) en cloroformo (20 ml), en atmósfera inerte, se le añadieron 3-(nitrooximetil)fenol (0,01 g, 0,56°mmol) y DMAP (cantidad cat.). La reacción se enfrió a 0 °C y se añadió EDAC (0,08 g, 0,42°mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La solución se trató con agua, las fases orgánicas se anhidraron con sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyente n-hexano/acetato de etilo 3/7. Se obtuvo el producto (0,1 g).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,41 (1H, t, Ar); 7,31-7,10 (8H, m, Ar); 5,48 (2H, m, CH=CH); 5,43 (2H, s, CH₂-ONO₂); 4,16 (1H, m, CH-OH); 3,95 (1H, m, CH-OH); 3,65 (1H, m, CH-OH); 2,75 (2H, m); 2,61 (2H, t); 2,48-2,20 (5H, m); 1,9-1,20 (11H, m).

25 **Ejemplo 4 (de referencia)**

Síntesis de éster 4-(nitrooximetil)bencílico del ácido [1R-[1α(Z),2β(R*),3α,5α]]-7-[3,5-dihidroxi-2-(3-hidroxi-5-fenilpentil)ciclopentil]-5-heptenoico (compuesto 9)

A) éster 4-(bromometil)bencílico del ácido [1R-[1α(Z),2β(R*),3α,5α]]-7-[3,5-dihidroxi-2-(3-hidroxi-5-fenilpentil)ciclopentil]-5-heptenoico

30 A una solución de ácido de latanoprost (0,5 g, 1,2°mmol) en cloroformo (50 ml), en atmósfera inerte, se añadieron alcohol 4-(bromometil)bencílico (0,4 g, 1,92 mmol) y DMAP (cantidad cat.). La reacción se enfrió a 0 °C y se añadió EDAC (0,37 g, 1,92 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La solución se trató con agua, las fases orgánicas se anhidraron con sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyente n-hexano/acetato de etilo 3/7. Se obtuvo el producto (0,47 g).

35 B) éster 4-(nitrooximetil)bencílico del ácido [1R-[1α(Z),2β(R*),3α,5α]]-7-[3,5-dihidroxi-2-(3-hidroxi-5-fenilpentil)ciclopentil]-5-heptenoico

Una solución del compuesto A (0,4 g, 0,7°mmol) y nitrato de plata (0,23 g, 1,4°mmol) en acetonitrilo (50 ml) se agitó a 40 °C, en la oscuridad, durante 4 horas. El precipitado (sales de plata) se retiró por filtración y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyente n-hexano/acetato de etilo 7/3.

40 El producto (0,15 g) se obtuvo en forma de aceite.

RMN ¹H δ: 7,39 (4H, s, Ar); 7,31-7,17 (5H, m, Ar); 5,44 (2H, m, CH=CH); 5,42 (2H, s, CH₂-ONO₂); 5,30 (2H, s, O-CH₂-Ar); 4,15 (1H, m, CH-OH); 3,95 (1H, m, CH-OH); 3,67 (1H, m, CH-OH); 2,75 (2H, m); 2,41 (2H, t); 2,48-1,20 (16H, m).

Ejemplo 5 (de referencia)

45 Síntesis de éster 3-(nitrooxi)propílico del ácido [1R-[1α(Z),2β(R*),3α,5α]]-7-[3,5-dihidroxi-2-(3-hidroxi-5-fenilpentil)ciclopentil]-5-heptenoico (compuesto 78).

El compuesto se sintetizó usando el procedimiento descrito en el EJEMPLO 4 partiendo de ácido de latanoprost y 3-bromopropanol.

Ejemplo 6 (de referencia)

50 Síntesis de éster 2-(nitrooxi)etílico del ácido [1R-[1α(Z),2β(R*),3α,5α]]-7-[3,5-dihidroxi-2-(3-hidroxi-5-fenilpentil)ciclopentil]-5-heptenoico (compuesto 77).

El compuesto se sintetizó usando el procedimiento descrito en el EJEMPLO 4 partiendo de ácido de latanoprost y 2-bromoetanol.

Ejemplo 7 (de referencia)

5 Síntesis de éster 6-(nitrooxi)hexílico del ácido [1R-[1α(Z),2β(R*),3α,5α]]-7-[3,5-dihidroxi-2-(3-hidroxi-5-fenilpentil)ciclopentil]-5-heptenoico (compuesto 79).

El compuesto se sintetizó usando el procedimiento descrito en el EJEMPLO 4 partiendo de ácido de latanoprost y 6-bromohexanol.

Ejemplo 8 (de referencia)

10 Síntesis de éster 2-(nitrooxi)-1-metileílico del ácido [1R-[1α(Z),2β(R*),3α,5α]]-7-[3,5-dihidroxi-2-(3-hidroxi-5-fenilpentil)ciclopentil]-5-heptenoico (compuesto 80).

El compuesto se sintetizó usando el procedimiento descrito en el EJEMPLO 4 partiendo de ácido de latanoprost y 1-bromo-2-propanol.

Ejemplo 9 (de referencia)

15 Síntesis de éster 2-(nitrooxi)propílico del ácido [1R-[1α(Z),2β(R*),3α,5α]]-7-[3,5-dihidroxi-2-(3-hidroxi-5-fenilpentil)ciclopentil]-5-heptenoico (compuesto 81).

El compuesto se sintetizó usando el procedimiento descrito en el EJEMPLO 4 partiendo de ácido de latanoprost y 2-cloro-1-propanol.

Ejemplo 10 (de referencia)

20 Síntesis de éster 2-(nitrooxi)-1-(nitrooximetil)etílico del ácido [1R-[1α(Z),2β(R*),3α,5α]]-7-[3,5-dihidroxi-2-(3-hidroxi-5-fenilpentil)ciclopentil]-5-heptenoico (compuesto 82).

El compuesto se sintetizó usando el procedimiento descrito en el EJEMPLO 4 partiendo de ácido de latanoprost y 1,3-dibromo-2-propanol.

Ejemplo 11 (de referencia)

25 Síntesis de éster [2-metoxi-4-[2-propenoiloxi-(2-nitrooxietil)]]fenílico del ácido [1R-[1α(Z),2β(R*),3α,5α]]-7-[3,5-dihidroxi-2-(3-hidroxi-5-fenilpentil)ciclopentil]-5-heptenoico (compuesto 83).

El compuesto se sintetizó usando el procedimiento descrito en el EJEMPLO 2 partiendo de ácido de latanoprost y éster 2-(nitrooxi)etílico del ácido ferúlico.

Ejemplo 12 (de referencia)

30 Síntesis de éster 2-metoxi-4-[2-propenoiloxi-(3-nitrooximetilfenil)]]fenílico del ácido [1R-[1α(Z),2β(R*),3α,5α]]-7-[3,5-dihidroxi-2-(3-hidroxi-5-fenilpentil)ciclopentil]-5-heptenoico (compuesto 84).

El compuesto se sintetizó usando el procedimiento descrito en el EJEMPLO 2 partiendo de ácido de latanoprost y éster 3-(nitrooximetil)fenílico del ácido ferúlico.

Ejemplo 13 (de referencia)

35 Síntesis de éster 2-metoxi-4-[2-propenoiloxi-(4-nitrooximetilbencil)]]fenílico del ácido [1R-[1α(Z),2β(R*),3α,5α]]-7-[3,5-dihidroxi-2-(3-hidroxi-5-fenilpentil)ciclopentil]-5-heptenoico (compuesto 85).

El compuesto se sintetizó usando el procedimiento descrito en el EJEMPLO 2 partiendo de ácido de latanoprost y éster 4-(nitrooximetil)bencílico del ácido ferúlico.

Ejemplo 14 (de referencia)

40 Síntesis de éster (4-nitrooximetil)fenílico del ácido [1R-[1α(Z),2β(R*),3α,5α]]-7-[3,5-dihidroxi-2-(3-hidroxi-5-fenilpentil)ciclopentil]-5-heptenoico (compuesto 6).

El compuesto se sintetizó usando el procedimiento descrito en el EJEMPLO 4 partiendo de ácido de latanoprost y éster 4-(clorometil)fenílico.

Ejemplo 15 (de referencia)

45 Síntesis de éster (3-nitrooximetil)bencílico del ácido [1R-[1α(Z),2β(R*),3α,5α]]-7-[3,5-dihidroxi-2-(3-hidroxi-5-fenilpentil)ciclopentil]-5-heptenoico (compuesto 8).

El compuesto se sintetizó usando el procedimiento descrito en el EJEMPLO 4 partiendo de ácido de latanoprost y éster 4-(bromometil)bencílico.

Ejemplo 16 (de referencia)

Preparación de una composición oftálmica usando

- 5 éster 4-(nitrooxi)butílico del ácido [1R-[1 α (Z),2 α (R*),3 α ,5 α]]-7-[3,5-dihidroxi-2-(3-hidroxi-5-fenilpentil)ciclopentil]-5-heptenoico (compuesto 1).

Ingrediente	Cantidad (mg/ml)
Compuesto 1	0,1
Tween 80	5
Cloruro de benzalconio	0,2
Tampón	c.s.
Tampón	
NaCl	4,1
NaH ₂ PO ₄ (anh.)	4,74
NaH ₂ PO ₄ (monohid.)	4,6
agua para inyección	c.s

Ejemplo 17 (de referencia)

Evaluación de la actividad mediada por óxido nítrico

- 10 La formación de 3',5'-monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) en células del ojo está implicada en la regulación del flujo del humor acuoso. Por tanto, la elevación de los niveles de GMPc conduce a la producción de humor acuoso disminuida y a la reducción de la presión intraocular.

Se midieron los efectos de los fármacos de ensayo sobre la formación de GMPc en un ensayo celular bien establecido.

- 15 Se usaron células de feocromocitoma indiferenciadas (PC12). Las células en monocapa se incubaron durante 45 minutos en Solución Salina Equilibrada de Hank enriquecida con Hepes 10^omM, MgCl₂ 5 mM y ácido ascórbico al 0,05 % al pH final de 7,4 y que contenía 100^oμM del inhibidor de la fosfodiesterasa, isometil-butil-xantina (IBMX), 30^oμM del inhibidor de la guanilil ciclasa, YC-1 y los fármacos de ensayo a la concentración apropiada.

- 20 La reacción se finalizó mediante la retirada del tampón de incubación, seguida de la adición de 50 l de etanol al 100 % enfriado con hielo. Después, la placa se secó después en corriente de aire caliente y el residuo se disolvió, se extrajo y se analizó usando el kit de inmunoensayo de enzima de GMPc cíclico disponible en el mercado.

Los resultados se presentan en la Tabla 1. La aplicación simultánea de diferentes concentraciones de los diversos nitroderivados de Latanoprost (1-50^oμM) provocó la acumulación de GMPc de una manera dependiente de la concentración.

- 25 Estos efectos no fueron compartidos por el fármaco original Latanoprost lo que sugiere que dichos efectos son dependientes de la liberación de NO exógeno.

Tabla 1

Potencia y eficacia del Latanoprost y nitroderivados respectivos sobre la acumulación de GMPc en células de feocromocitoma de rata.		
Fármaco	CE ₅₀ (μM)	E _{max} (% sobre vehículo)
Latanoprost	No eficaz	No eficaz
Compuesto 1 (ej.1)	2,4	290
Compuesto 4 (ej.3)	4,4	450
Compuesto 11 (ej. 2)	1,5	480
CE ₅₀ = concentración eficaz que produce la mitad de la respuesta máxima		
E _{max} = efecto máximo		

Ejemplo 18 (de referencia)Evaluación de la eficacia del nitroderivado de Latanoprost sobre la presión intraocular.

En este estudio se usaron conejos NZW macho que van desde 3-5 kg de peso corporal. En resumen, se ensayó la capacidad del nitroderivado de Latanoprost (compuesto 4, EJEMPLO 3) para reducir la presión intraocular (PIO) en animales tratados previamente con inyección intracameral de instilación de solución de carbómero al 0,25 % hasta después de que se alcanzara un aumento estable de la presión intraocular. En este estudio particular, los fármacos de ensayo se administraron a un ojo con la pauta de dosificación de 1 gota/ojo/día durante 5 días a la semana con una solución fisiológica que contenía el 0,005 % de control o compuestos de ensayo. La PIO se controló 3 h después de la aplicación del fármaco, dos-tres veces a la semana durante un total de 4 semanas. Se eligió esta concentración ya que refleja la de éster isopropílico de latanoprost que se usa actualmente en clínica para tratar el aumento de la PIO observado en pacientes con glaucoma. Además, en cada visita, se recogieron aproximadamente 200 µl de humor acuoso usando una aguja de calibre 30 de ambos ojos con anestesia de lidocaína para la evaluación bioquímica adicional de los contenidos de GMPc, AMPc y nitrito/nitrato.

La instilación de solución de carbómero al 0,25 % en el ojo dio como resultado un profundo aumento de la PIO a aproximadamente 40 mmHg que permanecieron estables después de eso. Sin embargo, la administración del compuesto 4 (EX. 3) con la pauta de dosis esbozada en la sección de procedimiento, disminuyó la presión intraocular de estos animales aproximadamente en un 50 % a los 7 días de tratamientos repetidos y en más de un 65 % al final del estudio (Véase la Tabla 2). En cambio, ni el ácido de Latanoprost (datos no mostrados) ni su derivado isopropílico provocaron ningún cambio apreciable (véase la Tabla 2). Dada la bibliografía disponible que documenta que el Latanoprost es prácticamente ineficaz en conejos, es probable que los efectos observados se atribuyan a la presencia del resto de óxido nítrico (NO) en el nitroderivado de Latanoprost más que al compuesto original.

Las mediciones bioquímicas de GMPc, AMPc y NOx en el humor acuoso intraocular respaldaron adicionalmente el papel del NO en la disminución de la PIO de estos animales. De hecho, como se muestra en la Tabla 3, el alcance de GMPc y NOx aumentó tras la aplicación del compuesto 4 (EX. 3) a lo largo del tratamiento de 4 semanas. Estos efectos resultan ser altamente específicos ya que la cantidad de AMPc intraocular permaneció inalterada en estos animales. El éster isopropílico de Latanoprost no afectó significativamente a los niveles ni de GMPc, cAMP ni de nitritos cuando se administró en dosis equimolares a las del nitroderivado respectivo (véase la Tabla 3).

Tabla 2

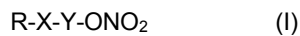
Inversión del aumento de la PIO provocado por estímulos de carbómero antes (pre-tratamiento) y después de la instilación en el ojo de éster isopropílico de Latanoprost equimolar o el nitroderivado respectivo								
PIO mmHg	Pre-tratamiento*	Día 2	Día 7	Día 10	Día 15	Día 17	Día 23	Día 25
Éster isopropílico de Latanoprost	37 ± 2	34 ± 2	33 ± 3	30 ± 1	31 ± 2	30 ± 2	32 ± 2	30 ± 2
Compuesto 4 (ej. 3)	42 ± 2	31 ± 1	26 ± 1	20 ± 1	18 ± 2	16 ± 1	15 ± 1	14 ± 1
* Los valores pre-tratamiento corresponden a la PIO basal provocada tras la instilación intracameral de solución de carbómero al 0,25 %.								

Tabla 3

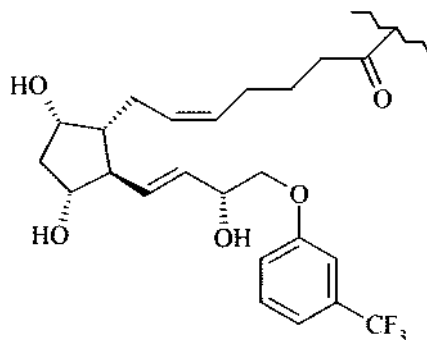
Efectos del éster isopropílico de Latanoprost y el nitroderivado respectivo sobre el contenido de GMPc, AMPc y NOx en conejos tratados con carbómero.					
IOP mmHg	Pre-tratamiento*	Semana I	Semana II	Semana III	Semana IV
cGMP (fmol/mg prot) Éster isopropílico de Latanoprost Compuesto 4 (ej.3)	87 ± 6 88 ± 5	88 ± 6 102 ± 5	98 ± 6 125 ± 5	99 ± 6 140 ± 5	100 ± 6 160 ± 5
AMPc (fmol/mg prot) Éster isopropílico de Latanoprost Compuesto 4 (ej.3)	510 ± 18 520 ± 20	550 ± 22 600 ± 25	600 ± 30 650 ± 31	620 ± 31 680 ± 28	625 ± 31 660 ± 22
NOx (nmol/mg prot) Éster isopropílico de Latanoprost Compuesto 4 (ej.3)	16 ± 1 17 ± 1	18 ± 2 22 ± 2	18 ± 1 25 ± 3	19 ± 2 26 ± 3	19 ± 2 28 ± 3
* Los valores pre-tratamiento corresponden a la PIO basal provocada tras la instilación intracameral de solución de carbómero al 0,25 %.					

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I) o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo



en la que R es el residuo de prostaglandina de Travoprost de fórmula (II):



(II)

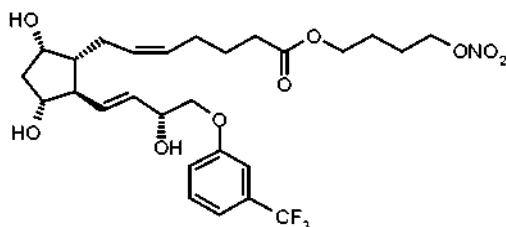
X es -O- o -S;

Y es un radical bivalente que tiene el siguiente significado:

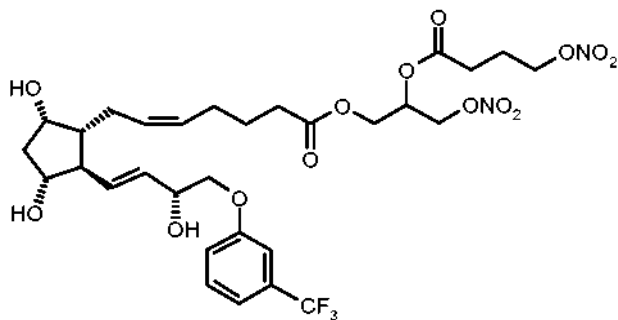
a)

- alquileo C_1 - C_{20} lineal o ramificado, estando opcionalmente sustituido con uno o más de los sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: átomos de halógeno, hidroxilo, $-ONO_2$ o T, en el que T es $-OC(O)(\text{alquilo } C_1-C_{10})-ONO_2$ o $-O(\text{alquilo } C_1-C_{10})-ONO_2$.

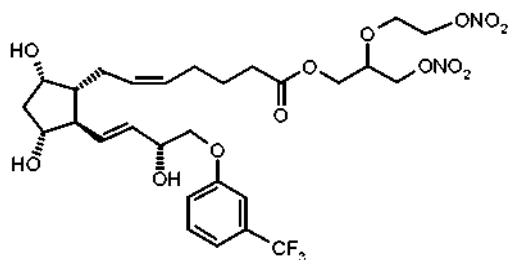
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:



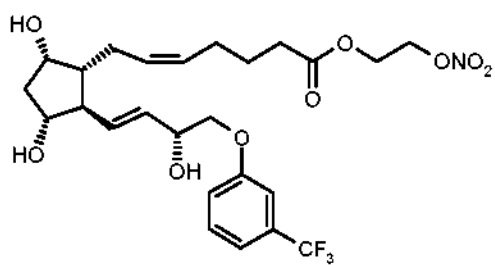
(20)



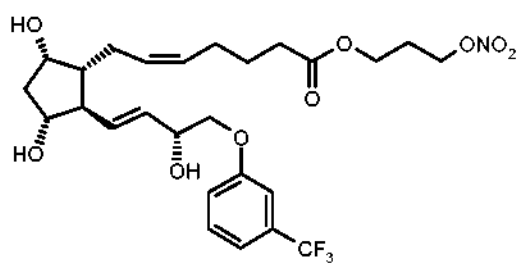
(33)



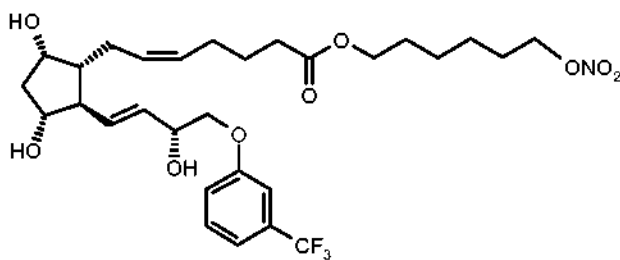
(34)



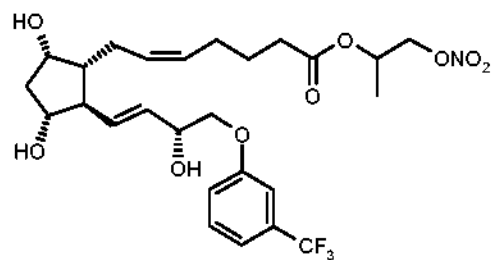
(87)



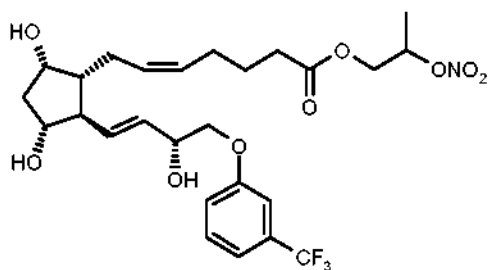
(88)



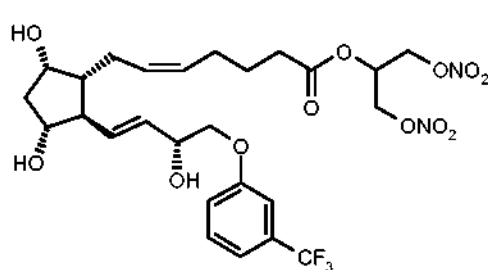
(89)



(90)



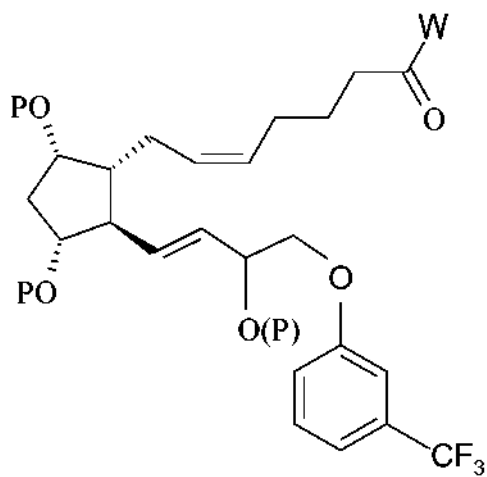
(91)



(92)

3. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula general (I) como se define en la reivindicación 1, comprendiendo dicho proceso:

i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III)



(III)

en la que

- 5 P es H o un grupo protector de hidroxilo y W es -OH, Cl o -OC(O)R₁ en el que R₁ es un alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado;
con un compuesto de fórmula (IV) Z-Y-Q en la que Y es como se ha definido en la reivindicación 1, Z es HX o Z₁, siendo X como se ha definido en la reivindicación 1 y seleccionándose Z₁ entre el grupo que consiste en: cloro, bromo, yodo, mesilo, tosilo;
Q es -ONO₂ o Z₁ y
- 10 ii) cuando Q es Z₁, convertir el compuesto obtenido en la etapa i) en un derivado nitro mediante la reacción con una fuente de nitrato y
iii) desprotegiendo opcionalmente los compuestos obtenidos en la etapa i) o ii).
4. Un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 para su uso como un medicamento.
5. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 para su uso en el tratamiento del glaucoma y la hipertensión ocular.
- 15 6. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula general (I) y/o una sal o estereoisómero del mismo como se ha definido en las reivindicaciones 1 o 2.
7. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6 en una forma adecuada para la administración tópica.
- 20 8. Una composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 6 o 7, en la que el compuesto de fórmula general (I) se administra en forma de una solución, suspensión o emulsión en un vehículo oftálmicamente aceptable.
9. Una composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 6 a 8 para su uso en el tratamiento de glaucoma e hipertensión ocular.
- 25 10. Una composición farmacéutica que comprende una mezcla de un compuesto de fórmula (I) como se ha definido en la reivindicación 1 y (i) un beta bloqueante o (ii) un inhibidor de la anhidrasa carbónica o (iii) un agonista adrenérgico o un nitrooxiderivado de los mismos.
11. Una composición farmacéutica que comprende una mezcla de un compuesto de fórmula (I) como se ha definido en la reivindicación 1 y timolol o un nitrooxiderivado del mismo.