



①9



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

①1 Número de publicación: **2 292 810**

⑤1 Int. Cl.:
A61K 31/4015 (2006.01)
A61P 15/16 (2006.01)
C07D 207/452 (2006.01)

①2

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧6 Número de solicitud europea: **02770104 .4**
⑧6 Fecha de presentación : **24.10.2002**
⑧7 Número de publicación de la solicitud: **1438041**
⑧7 Fecha de publicación de la solicitud: **21.07.2004**

⑤4 Título: **Espermicidas.**

③0 Prioridad: **25.10.2001 GB 0125659**

④5 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2008

④5 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2008

⑦3 Titular/es: **LRC PRODUCTS LIMITED**
35 New Bridge Street
London EC4A 6BW, GB

⑦2 Inventor/es: **Solanki, Suren;**
Potter, William, Duncan y
Anderson, Lorraine

⑦4 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 292 810 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

Espermicidas.

5 La presente invención se refiere a la utilización de derivados de maleimida especificados en las reivindicaciones como agentes espermicidas. En particular se refiere a la utilización de derivados de maleimida como espermicidas de contacto. La invención proporciona además nuevos compuestos y su utilización en medicina. La invención también se refiere a formulaciones de espermicidas que contienen derivados de maleimida.

10 Los espermicidas son productos químicos que inactivan o destruyen el esperma. En su utilización, se aplican generalmente por vía tópica a la vagina antes del coito sexual. Los espermicidas se consideran que son una forma conveniente de anticoncepción ya que están ampliamente disponibles sin receta y pueden autoadministrarse. En contraste con la píldora anticonceptiva, los espermicidas no necesitan ser aplicados de forma regular, sino solamente antes del coito, su efecto es temporal y no presentan efectos secundarios hormonales. Los espermicidas pueden utilizarse solos, pero con frecuencia se utilizan en combinación con procedimientos barrera de anticoncepción.

Los espermicidas disponibles actualmente incluyen nonoxinol-9, octoxinol-9, menfegol y cloruro de benzalconio, que todos están clasificados como espermicidas detergentes. Se ha sugerido que los espermicidas de tipo detergente puedan producir lesiones del epitelio vaginal y cervicouterino.

20 Las maleimidas son una clase bien conocida de compuestos químicos. Los derivados de maleimida son conocidos porque presentan una amplia variedad de utilidades, y encuentran aplicación en los campos biológico y de la medicina, así como en utilización industrial general, por ejemplo en la preparación de polímeros y tintas.

25 Así, por ejemplo, la patente USP 3.129.225 (United States Vitamin and Pharmaceutical Corporation) describe dichas maleimido-betaínas que presentan actividad antimicrobiana y antiparasitaria así como actividad farmacológica, en particular la reducción del colesterol del suero.

German ALS 1.140.192 (United States Rubber Company) describe una nueva bismaleimida con un puente CH₂-O-CH₂, y su utilización en vulcanización, reticulación de polímeros y como fungicida para tomates.

La patente USP n° 4.876.358 (Texaco Inc.) describe nuevas bismaleimidas que presentan un puente de (poli) oxietileno, para su utilización en la preparación de polímeros.

35 Las patentes USP 5.552.296 y WO 97/19080 (Eli Lilly) describen clases de bisindolilmaleimidas con puente N,N las cuales se dice que son inhibidores de proteína cinasa C y que son útiles para el tratamiento de diabetes, isquemia, inflamación, trastornos del SNC, enfermedad cardiovascular, enfermedad dermatológica y cáncer.

40 La patente USP n° 5.380.764 (Goedecke AG) describe las bis-indolmaleinimidas, que se dice que son inhibidores de proteína cinasa C útiles para el tratamiento de enfermedades del corazón o de los vasos sanguíneos, procesos inflamatorios, alergias, cáncer y lesión degenerativa del SNC, enfermedades del sistema inmunitario y enfermedades víricas, incluyendo las enfermedades producidas por los retrovirus HTLV -I, -II y -III.

45 La patente WO 96/09406 (The Government of the United States of America, representado por el Secretario del Departamento de y Servicios de Salud Humanos) describe la utilización de disulfuros, maleimidas y una variedad de compuestos aceptores de electrones en la inactivación del VIH-1 y otros retrovirus.

Igarashi *et al.*, *J. Industrial Microbiology*, **6** (1990) págs. 223-225, describe que varias N-alquilmaleimidas presentan actividad antibacteriana y antimicótica.

50 Reyes *et al.*, *Archives of Andrology*, **7**, (1981), págs. 159-168, da a conocer la utilización de N-(4-carboxi-3-hidroxi-fenil)-maleimida (CPhM) para reducir la capacidad fertilizante del esperma. La incubación con una solución CPhM 10 mM durante 10 minutos produjo la capacidad de fertilización del esperma que disminuyó desde el 80% al 17%. 10 minutos de exposición es lo que se considera que es la escala de tiempo clínicamente relevante para un espermicida, es decir, entre 20 y 40 segundos después de la adición de un supuesto espermicida (Sander FV y Cramer: A practical method for testing the spermicidal action of chemical contraceptives, *Hum. Fertil.*, 1941, **6**, 134-153 y Kleinman RL en "IPPF Medical Handbook" 2ª edición, Londres, 1964, International Planned Parenthood Federation).

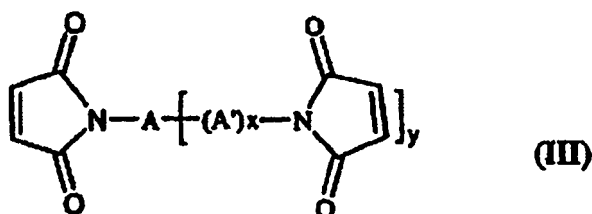
60 Mammoto *et al.*, *Journal of Experimental Zoology*, 278 (1997), págs. 178-188 describe los efectos de los reactivos que agotan el sulfhidrilo (SH) en la fusión esperma-huevo de ratón. Los reactivos que agotan el SH estudiados eran N-etil-maleimida, Na₂S₄O₆ y ácido 5,5'-ditiobis(2-nitro-benzoico).

Reyes *et al.*, *Excerpta Med. Int. Congr. Ser.* (1976), 370 (Recent Adv. Hum. Reprod., Proc. Int. Congr. 1º, 1974) págs. 322-324 describe la inhibición de la capacitación y de la capacidad fertilizante de espermatozoides de conejo bloqueando los grupos sulfhidrilo de la membrana, utilizando el reactivo N-4-carboxi-3-hidroxifenilmaleimida (CPhM).

65 Existe por consiguiente una necesidad continua de compuestos espermicidas que actúen rápida y eficazmente para inactivar o destruir el esperma.

Los inventores han descubierto actualmente de manera sorprendente que los derivados de maleimida de la presente invención reducen la movilidad del espermatozoide humano. Los compuestos son por consiguiente útiles como espermicidas. Además, los resultados de los ensayos de citotoxicidad celular sugieren que los compuestos no producen daño significativo al epitelio vaginal y cervicouterino.

En un primer aspecto por consiguiente la presente invención proporciona la utilización de un compuesto de maleimida de fórmula general (III) para la preparación de una composición para su utilización en un procedimiento de anticoncepción



en la que

A está representada por $(R^1)_n-(R^2)_p-(R^3)_q$, en la que cada R^1 , R^2 y R^3 se selecciona independientemente de:

un grupo alifático acíclico que tiene uno o de 3 a 20 átomos de carbono;

un grupo de polialquilenglicol con un peso molecular medio en el intervalo entre 100 y 1.000;

un grupo alifático cíclico que tiene de 4 a 20 átomos de carbono;

un grupo hidrocarbonado aromático monocíclico o policíclico que tiene de 6 a 18 átomos de carbono en el anillo;

un grupo heterocíclico no aromático que tiene de 3 a 8 átomos en el anillo, o

un grupo heterocíclico aromático monocíclico o policíclico que tiene de 5 a 20 átomos en el anillo;

y n, p y q representan cada una 0 o 1 de modo que la suma de $n + p + q = 1 - 3$;

A^1 , que puede ser igual o diferente de A, representa un grupo $(R^1)_n-(R^2)_p-(R^3)_q$, en la que R^1 , R^2 , R^3 , n, p y q son como se definieron anteriormente;

x es 0 o 1 e y es de 1 a 6.

En los compuestos de fórmula (III) anteriores un grupo o resto alifático acíclico puede estar alquilo ramificado o no ramificado, grupo alquilo que puede estar interrumpido opcionalmente por uno o más átomos de oxígeno; alqueno C_{2-20} ; o alquino C_{2-20} ; cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, $-C(O)R^4$, $-CO_2R^4$, $-OR^4$, $-SR^4$, $-SOR^4$, $-SO_2R^4$, $-NR^4R^5$, $-C(O)NR^4R^5$; en las que R^4 y R^5 representan independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-8} , arilo o arilalquilo C_{1-8} .

Para el objeto de la presente invención, los grupos alquilo pueden tener de 1 ó 3 a 20 átomos de carbono, preferentemente de 1 ó 3 a 15 átomos de carbono, más preferentemente de 1 ó 3 a 10 átomos de carbono. Los grupos alqueno pueden tener de 2 a 20 átomos de carbono, preferentemente de 2 a 15 átomos de carbono, más preferentemente de 2 a 10 átomos de carbono. Los grupos alquino pueden tener de 2 a 20 átomos de carbono, preferentemente de 2 a 15 átomos de carbono, más preferentemente de 2 a 10 átomos de carbono.

Un grupo polialquilenglicol puede ser un polietilenglicol (PEG) o un polipropilenglicol que puede estar representado por las fórmulas $-(OCH_2CH_2)_mOH$ o $-(OCH_2CH_2CH_2)_mOH$, en las que m está comprendida en el intervalo de 4 a 20. Se apreciará que los polialquilenglicoles sean generalmente una mezcla de longitudes de cadena y por consiguiente se describen convencionalmente en términos del peso molecular medio y de valores medios de m. Por lo tanto, por ejemplo PEG 200 tiene un peso molecular comprendido en el intervalo de 190 a 210 y un valor medio de $m=4$ (The Merck Index, undécima edición).

Aril es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo consistente en halógeno, ciano, nitro, $-C(O)R^6$, $-CO_2R^6$, $-OR^6$, $-SR^6$, $-SOR^6$, $-SO_2R^6$, $-NR^6R^7$, $-C(O)NR^6R^7$ en las que R^6 y R^7 representan independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-8} .

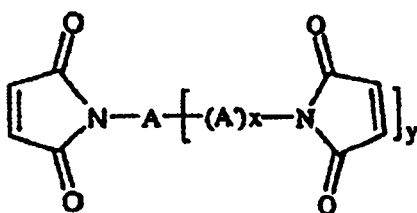
Un grupo o resto alifático cíclico puede ser cicloalquilo o cicloalqueno, uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, ciano, nitro, $-C(O)R^4$, $-CO_2R^4$, $-OR^4$, $-SR^4$, $-SOR^4$, $-SO_2R^4$, $-NR^4R^5$, $-C(O)NR^4R^5$; en las que R^4 y R^5 son como se definieron anteriormente.

Los grupos cicloalquilo de la presente invención pueden tener de 3 a 20 átomos de carbono, preferentemente de 3 a 10 átomos de carbono, más preferentemente de 3 a 6 átomos de carbono. Los grupos cicloalqueno de la presente invención pueden tener de 3 a 20 átomos de carbono, preferentemente de 3 a 10 átomos de carbono, más preferentemente de 3 a 6 átomos de carbono.

Los grupos y restos hidrocarbonados aromáticos incluyen por ejemplo anillos bicíclicos o tricíclicos fusionados, monocíclicos insaturados opcionalmente sustituidos de hasta 18 átomos de carbono, tales como fenilo y naftilo, y anillos bicíclicos o tricíclicos parcialmente saturados tales como tetrahidro-naftilo. Los grupos aromáticos también incluyen anillos aromáticos unidos, tal como un grupo difenilo. Los anillos aromáticos pueden estar unidos también por heteroátomos, p. ej. O, S o NR^4 . Ejemplos de sustituyentes que pueden estar presentes en un grupo o resto aromático incluyen uno o más de halógeno, alquilo, haloalquilo, ciano, nitro, $-C(O)R^4$, $-CO_2R^4$, $-OR^4$, $-SR^4$, $-SOR^4$, $-SO_2R^4$, $-NR^4R^5$, $-C(O)NR^4R^5$. Los sustituyentes en el anillo aromático están preferentemente en la posición orto o para con respecto al grupo maleimido.

Un grupo o resto heterocíclico aromático puede estar insaturado o parcialmente saturado, por ejemplo un anillo aromático heterocíclico de 5 ó 6 elementos opcionalmente sustituido que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, N y S. El anillo heterocíclico puede fusionarse opcionalmente a uno o más anillos fenilo. Ejemplos de grupos heteroarilo por lo tanto incluyen furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, oxazinilo, tiazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, triazolilo, triazinilo, piridazilo, pirimidinilo, pirazolilo, indolilo, indazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzoxazinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, benzotiazolilo o piridopirrolilo. Ejemplos de sustituyentes que pueden estar presentes en un grupo aromático heterocíclico incluyen uno o más de halógeno, oxo, nitro, ciano, alquilo, haloalquilo, $-C(O)R^4$, $-CO_2R^4$, $-OR^4$, $-SR^4$, $-SOR^4$, $-SO_2R^4$, $-NR^4R^5$, o $-C(O)NR^4R^5$, en los que R^4 y R^5 son como se definieron anteriormente. Los derivados parcialmente saturados de los grupos heteroarilo mencionados anteriormente incluyen 3-pirrolina y 1,2-dihidroquinolina.

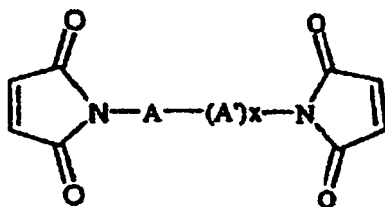
Los grupos heterocíclicos no aromáticos incluyen pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrotienilo y piperidinilo.



(III)

En los compuestos de fórmula (III) en la que x es 1, se prefiere que el número total de átomos en los restos A y A^1 no exceda de 50.

Una clase preferida de compuestos para su utilización según la invención es la de los derivados de bismaleimida representados por la fórmula (IV):



(IV)

en la que A, A^1 y x son como se definieron anteriormente.

En los compuestos de fórmula (IV) x representa preferentemente 0 y A es como se definió anteriormente.

En el grupo A, R^1 , R^2 , R^3 , n, p y q se seleccionan preferentemente de modo que

ES 2 292 810 T3

A representa un grupo alquilo C_{1-18} , opcionalmente interrumpido por un átomo de oxígeno;

un grupo polialquilenglicol que tiene un peso molecular medio en el intervalo de 100 a 1.000; o

un grupo fenilo; o

n y q son cada uno preferentemente 1, p representa 0 o 1, R^1 y R^3 representa cada uno preferentemente fenilo y, cuando p es 1, R^2 representa preferentemente un grupo alquilo C_{1-8} opcionalmente interrumpido por un átomo de oxígeno; o

un grupo polialquilenglicol que tiene un peso molecular medio en el intervalo de 100 a 1.000.

Cuando A representa fenilo los restos maleimido están preferentemente en la posición para con relación uno a otro. Cuando A representa bifenilo los enlaces entre los grupos maleimido y fenilo y el enlace entre los dos grupos fenilo están también preferentemente en las posiciones para.

Los derivados de maleimida para su utilización según la presente invención están disponibles en el mercado y pueden prepararse según los procedimientos bien conocidos en la técnica.

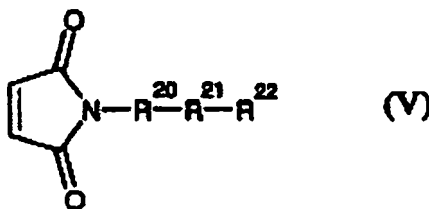
Un derivado de maleimida para su utilización según la presente invención puede administrarse como ingrediente activo solo o puede administrarse en combinación con uno u otros más derivados de maleimida como se definió en la presente memoria y/o en combinación con uno u otros más de agentes terapéuticos. En este contexto "en combinación", significa que los compuestos pueden administrarse simultáneamente o sucesivamente, y puede existir un intervalo de tiempo entre la administración de los dos o más compuestos. Los agentes terapéuticos que pueden administrarse en combinación con uno o más derivados de maleimida incluyen agentes antibacterianos, antimicóticos y antivíricos.

Para su utilización como espermicidas los derivados de maleimida pueden formularse para la administración al aparato reproductor utilizando métodos convencionales conocidos en la materia. Así por ejemplo, pueden formularse como cremas, geles incluyendo geles lubricantes termorreversibles, óvulos vaginales, comprimidos espumantes, espumas en aerosol, atomizadores, lavados vaginales o películas. Los compuestos pueden incorporarse en formulaciones de liberación lenta, p. ej., por microencapsulación, formulación con un material bioadherente, tales como poli-carbofil u otros medios convencionales. Los geles, cremas y óvulos vaginales pueden administrarse, según la circunstancia, mediante un aplicador apropiado. Las formulaciones, en particular geles, cremas y óvulos vaginales pueden estar envasados en un aplicador apropiado para facilitar la administración.

Las preparaciones espermicidas pueden también incorporarse en dispositivos anticonceptivos. Así por ejemplo pueden incorporarse en dispositivos vaginales, cervicouterinos o uterinos tales como esponjas o anillos vaginales y diafragmas o utilizarse para lubricar y/o recubrir preservativos. Las preparaciones espermicidas utilizadas de esta manera pueden formularse para la liberación inmediata y/o mantenida del o de los compuesto(s) activo(s) a fin de proporcionar la liberación controlada durante un periodo de tiempo.

Para su utilización como espermicida según la presente invención, puede administrarse un derivado de maleimida a una dosis comprendida en el intervalo entre 10 y 1.000 mg, p. ej. 30 a 1.000 mg.

Un segundo aspecto de la invención proporciona un compuesto de fórmula (V)



en la que

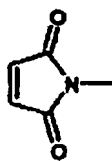
R^{20} es arilo, preferentemente fenilo;

R^{21} es $-(OCH_2CH_2)_n-$ en la que n es 15;

R^{22} es un grupo $O-R^{23}$ en el que R^{23} es arilo; o

R^{21} es $-(OCH_2CH_2)_n-$ en la que n es 3 a 15, preferentemente n es uno de 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 y 13;

R^{22} es un grupo $O-R^{23}$, en el que R^{23} es alquilo C_{1-10} , preferentemente alquilo C_{1-4} , más preferentemente metilo, en el que el grupo arilo o alquilo está sustituido opcionalmente con



Los compuestos preferidos para su utilización en medicina se indican en la tabla siguiente.

Número de compuesto	Estructura
13	
14	
15	
16	

El segundo aspecto de la invención se refiere también a sales, ésteres o amidas de los compuestos de fórmula V.

Los compuestos del segundo aspecto pueden sintetizarse según los procedimientos bien conocidos en la técnica. En particular, PEG de longitud de cadena apropiada se convierte inicialmente en el derivado de aminoarilo que utiliza síntesis química convencional. Un ejemplo de dicha síntesis química incluye el acoplamiento de PEG con p-fluoro-nitrobenzono en presencia de hidruro sódico y DMF para producir un grupo aril-PEG nitro-sustituido. El resto arilo-PEG sustituido en nitro se reduce a continuación con un agente reductor tal como paladio/carbono para formar el

compuesto amínico requerido. El compuesto amínico puede convertirse a continuación en el compuesto de fórmula V mediante un número de procedimientos conocidos en la técnica. Un ejemplo de dicho procedimiento incluye hacer reaccionar la amina con el anhídrido maleico.

5 El tercer aspecto de la invención proporciona un compuesto de fórmula V como el definido anteriormente para su utilización como espermicida.

Todas las propiedades preferidas de diferentes aspectos de la invención aplican a cada uno de *mutatis mutandis*.

10 La invención se ilustrará más mediante los ejemplos siguientes:

Ejemplos

Experimentación biológica

15 *Métodos*

1. *Evaluación de la movilidad del espermato humano (eficacia espermicida)*

20 La cantidad de espermato móvil (%) se determina rápidamente (a los 30 s.) tras la exposición a concentraciones variables de espermicida utilizando microscopía manual. La utilización de los datos de movilidad del análisis de regresión no lineal de estos exámenes se utiliza para generar curvas de respuesta de concentración y ulteriormente un valor ED₅₀ utilizando el programa informático GraphPad Prism (San Diego, CA, USA). El valor de ED₅₀ es la concentración de espermicida que produce el 50% de inhibición de movilidad del espermato comparado con la referencia.

25 2. *Determinación de la citotoxicidad celular (análisis de viabilidad celular de MTT)*

30 El efecto de los compuestos sobre la viabilidad celular vaginal se evalúa utilizando el análisis MTT. MTT es una sal de tetrazolio que se convierte mediante células viables en una sal de tetrazolio insoluble. Esta conversión de color se mide por espectrofotometría. Los datos se someten a continuación a análisis de regresión no lineal para generar curvas de respuesta a la concentración y posteriormente curvas de valor de EC₅₀ utilizando el programa informático GraphPad Prism (San Diego, CA, USA). El valor de EC₅₀ es la concentración de espermicida que produce el 50% de inhibición de la viabilidad celular comparada con la referencia.

35 3. *Determinación del índice terapéutico*

El índice terapéutico es la relación de los datos de citotoxicidad celular EC₅₀ a los datos de eficacia espermicida ED₅₀ y se calcula utilizando los datos obtenidos en los procedimientos 1 y 2 anteriores utilizando las fórmulas siguientes:

$$40 \quad \text{Índice terapéutico} = \frac{\text{Citotoxicidad celular [EC}_{50}\text{]}}{\text{Eficacia espermicida [ED}_{50}\text{]}}$$

45 *Compuestos de la prueba*

Los siguientes compuestos de la invención se experimentaron como se indica en los métodos anteriores.

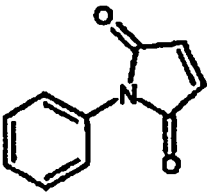
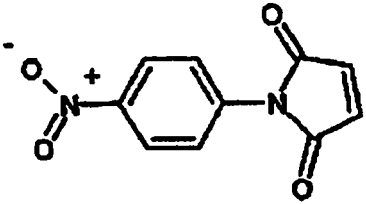
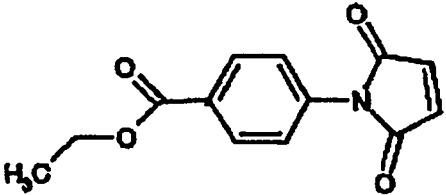
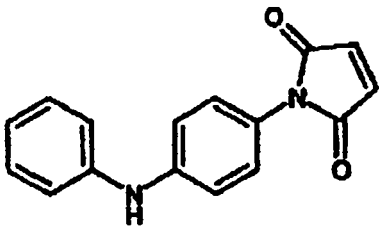
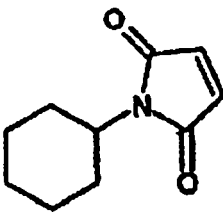
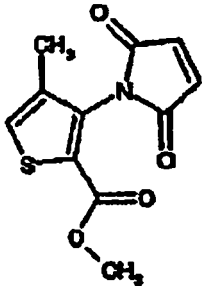
50

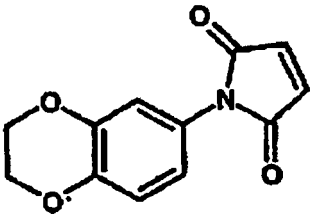
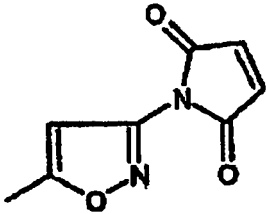
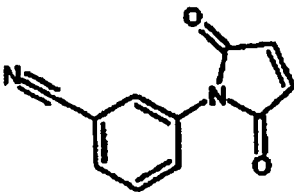
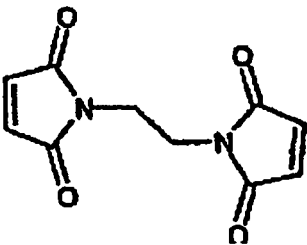
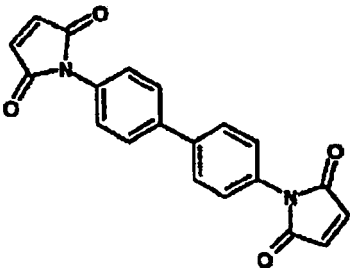
(Tabla pasa a página siguiente)

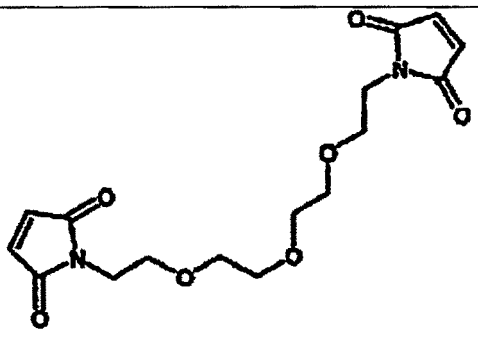
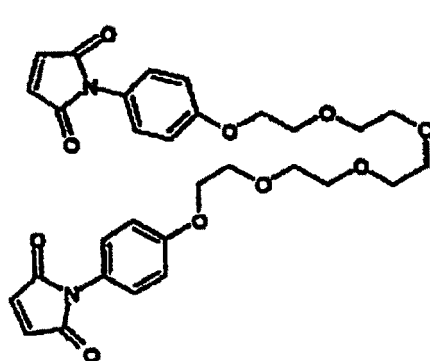
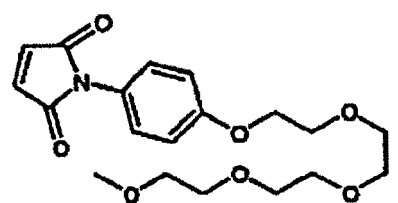
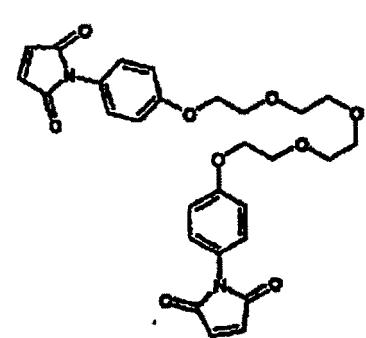
55

60

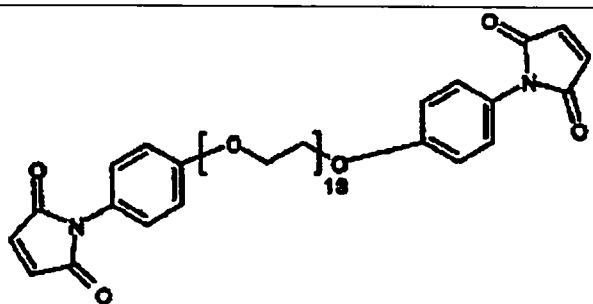
65

Número de compuesto	Estructura
1	
2	
3	
4	
5	
6	

5 10	7	
15 20	8	
25 30	9	
35 40	10	
45 50 55	11	

5 10 15 12	
20 25 30 13	
35 40 14	
45 50 55 60 65 15	

16



Los compuestos 1 y 5 se adquirieron en Sigma-Aldrich Corp., los compuestos 2 y 10 en Tokyo Chemical Industry UK, los compuestos 3, 6, 7, 8 y 9 en Maybridge plc, el compuesto 4 en Wako Pure Chemicals Industries, Ltd., el compuesto 11 en el banco de Sigma-Aldrich de productos químicos raros y el compuesto 12 en Molecular Biosciences.

Resultados

1. Efecto de los compuestos de la movilidad del espermato humano

TABLA 1

Compuesto	Inhibición de la movilidad del espermato humano (ED ₅₀ -μM)
1	32 (±5) n=3
2	26 (±7) n=3
3	77 (±10) n=3
4	31 (±3,5) n=8

ES 2 292 810 T3

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

5	294 (± 24) n=6
6	26 (± 1) n=3
7	43 (± 3) n=3
8	79 (± 16) n=3
9	56 (± 7) n=3
10	4 ($\pm 0,5$) n=3
11	1,4 ($\pm 0,5$) n=4
12	10,5 ($\pm 3,5$) n=3
13	4,6 ($\pm 1,03$) n=4
14	149 (± 19) n=4
15	5 n=2
16	34,4 ($\pm 7,2$) n=3

ES 2 292 810 T3

Tabla 1. Efecto de las maleimidas en la movilidad del esperma humano. La motilidad del esperma se determinó utilizando microscopía manual. La concentración de cada compuesto requerida para inhibir la movilidad del esperma (ED₅₀) el 50% se calculó a partir de las curvas de respuesta de concentración log utilizando análisis de regresión no lineal. El número de experimentos es el citado $\pm$ SEM.

2. Efecto de los compuestos sobre la citotoxicidad celular

TABLA 2

Compuesto	Inhibición de la viabilidad de células ME 180 (EC ₅₀ - μ M)
1	370 (± 60) n=3
2	600 (± 101) n=3
3	363 ($\pm 119,5$) n=3
4	268 (± 126) n=7
5	114 (± 41) n=3
6	88 (± 28) n=4
7	410 (± 85) n=4

ES 2 292 810 T3

8	858 (±142) n=3
9	143 (±25) n=3
10	516 (±106) n=3
11	>30 (±) n=3
12	333 (±146) n=4
13	125 (±23) n=3
14	285 (±75) n=3
15	153 n=2
16	1.890 (±1.220) n=5

Tabla 2. Efecto de las maleimidas sobre la viabilidad celular de ME180. La viabilidad celular de ME180 se determinó utilizando el análisis MTT. La concentración de cada compuesto requirió inhibir la viabilidad celular de ME180 (EC₅₀) por 50% fue calculada a partir de las curvas de respuesta de la concentración log utilizando análisis de regresión no lineal.

El número de experimentos es el citado ± SEM.

3. Índice terapéutico

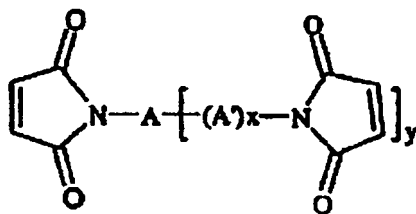
TABLA 3

Compuesto	TI
1	12
2	23
3	5
4	-
5	0,4
6	3
7	10
8	11
9	2,6
10	129
11	>21
12	32
13	27
14	2
15	31
16	55

Los espermicidas convencionales actualmente en uso típicamente presentan índices terapéuticos de 1 o inferiores.

REIVINDICACIONES

1. La utilización de un compuesto de maleimida de fórmula general (III) para la preparación de una composición para su utilización en un procedimiento de anticoncepción



(III)

en la que A está representada por $(R^1)_n-(R^2)_p-(R^3)_q$, en la que cada R^1 , R^2 y R^3 se selecciona independientemente de:

un grupo alifático acíclico que tiene uno o de 3 a 20 átomos de carbono;

un grupo de polialquilenglicol con un peso molecular medio en el intervalo entre 100 y 1.000;

un grupo alifático cíclico que tiene de 4 a 20 átomos de carbono;

un grupo hidrocarbonado aromático monocíclico o policíclico que tiene de 6 a 18 átomos de carbono en el anillo;

un grupo heterocíclico no aromático que tiene de 3 a 8 átomos en el anillo, o

un grupo heterocíclico aromático monocíclico o policíclico que tiene de 5 a 20 átomos en el anillo;

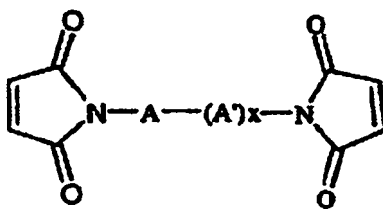
y n, p y q representan cada una 0 o 1 de modo que la suma de $n + p + q = 1 - 3$;

A^1 , que puede ser igual o diferente de A, representa un grupo $(R^1)_n-(R^2)_p-(R^3)_q$, en la que R^1 , R^2 , R^3 , n, p y q son como se definieron anteriormente;

x es 0 o 1 e y es de 1 a 6.

Para la preparación de una composición destinada a su utilización en un método anticonceptivo.

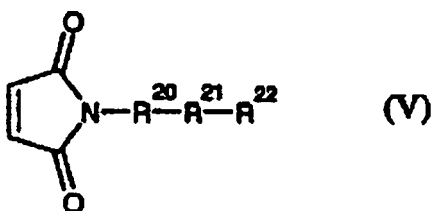
2. Utilización según la reivindicación 1, en la que la maleimida es un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

en la que A, A^1 y x son como se definieron en la reivindicación 1.

3. Un compuesto de fórmula (V)



(V)

en la que

R^{20} es arilo;

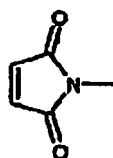
R^{21} es $-(OCH_2CH_2)_n-$ en la que n es 15;

R^{22} es un grupo $O-R^{23}$ en el que R^{23} es arilo; o

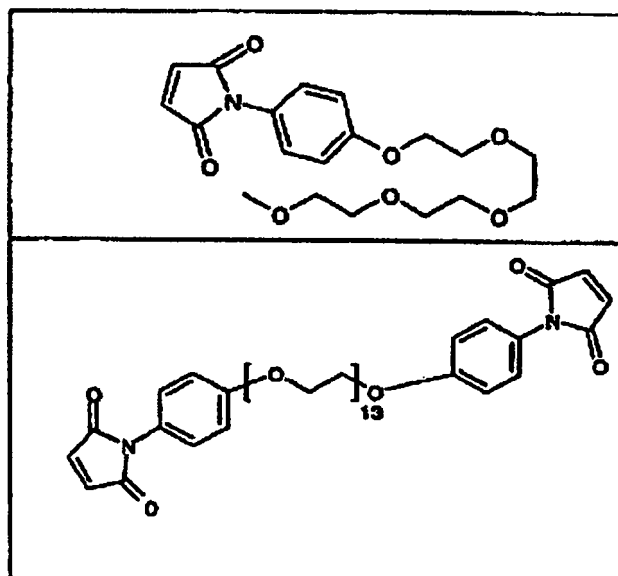
R^{21} es $-(OCH_2CH_2)_n-$ en la que n es 3 a 15;

R^{22} es un grupo $O-R^{23}$, en el que R^{23} es alquilo C_{1-10} ,

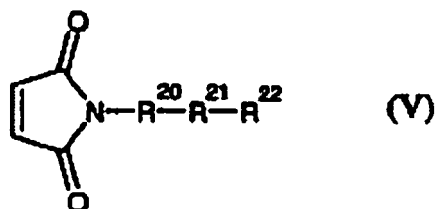
en el que el grupo arilo o alquilo está sustituido opcionalmente con



4. Un compuesto según la reivindicación 3, seleccionado de



5. Un compuesto de fórmula (V) o una sal, un éster o una amida del mismo



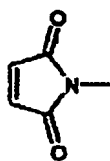
en la que

R^{20} es arilo;

R^{21} es $-(OCH_2CH_2)_n-$ en la que n es 3 a 15;

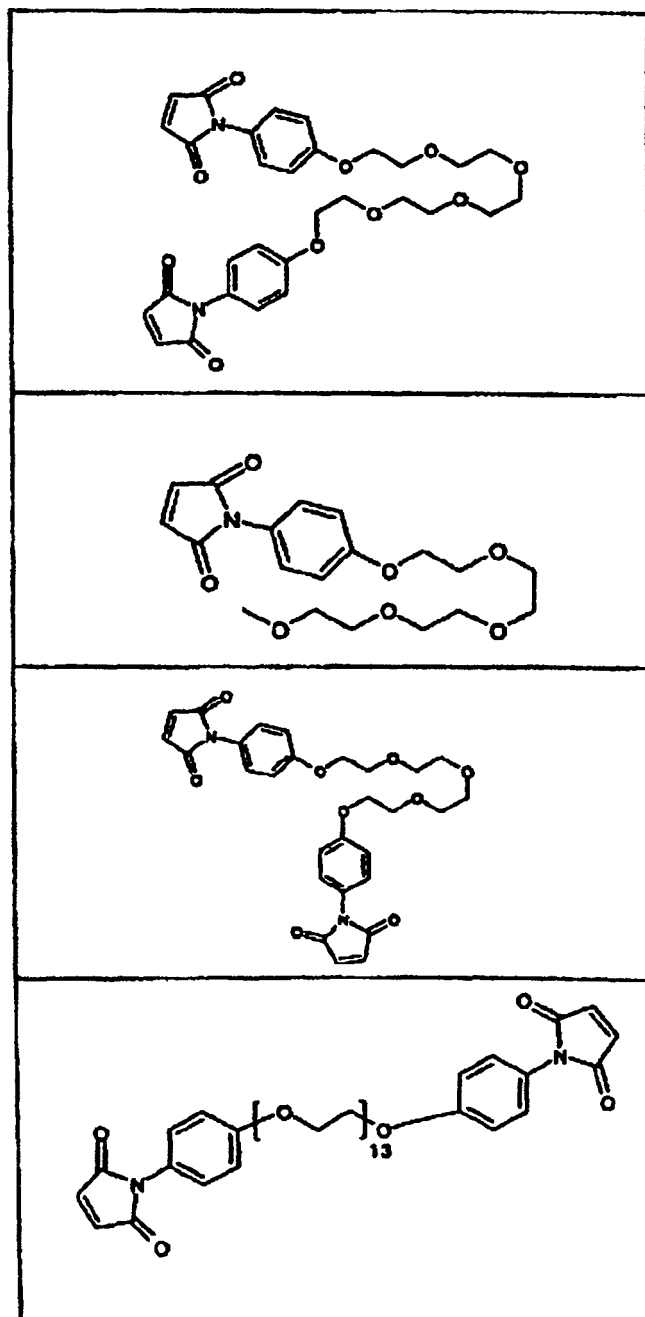
R^{22} es un grupo $O-R^{23}$, en el que R^{23} es arilo o alquilo C_{1-10} ,

en la que el grupo arilo o alquilo está sustituido opcionalmente con



para su utilización en medicina.

6. Un compuesto seleccionado de



para su utilización en medicina.

7. Un compuesto según la reivindicación 3 o 4 para su utilización como espermicida.