

República Federativa do Brasil  
Ministério do Desenvolvimento, Indústria  
e do Comércio Exterior  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) **PI0609393-0 A2**

(22) Data de Depósito: 03/03/2006

(43) Data da Publicação: 30/03/2010  
(RPI 2047)



(51) *Int.Cl.:*

A61K 31/5575 (2010.01)

A61P 9/02 (2010.01)

A61P 9/10 (2010.01)

(54) Título: **MÉTODO E COMPOSIÇÃO PARA TRATAMENTO DE DOENÇAS VASCULARES PERIFÉRICAS**

(30) Prioridade Unionista: 04/03/2005 US 60/658,144

(73) Titular(es): SUCAMPO AG

(72) Inventor(es): Ryuji Ueno

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT JP2006304667 de 03/03/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/093348 de 08/09/2006

(57) Resumo: MÉTODO E COMPOSIÇÃO PARA TRATAMENTO DE DOENÇAS VASCULARES PERIFÉRICAS. A presente invenção refere-se a um método para tratamento de doenças vasculares periféricas em um indivíduo mamífero, método este que compreende administrar ao paciente com necessidade do mesmo, uma quantidade eficaz de composto 11-desóxi-prostaglandina.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**MÉTODO E COMPOSIÇÃO PARA TRATAMENTO DE DOENÇAS VASCULARES PERIFÉRICAS**".

CAMPO TÉCNICO

5 A presente invenção refere-se a um método para tratamento de doenças vasculares periféricas em um indivíduo mamífero usando um composto específico prostaglandina. A invenção também refere-se a uma composição que é útil para o método.

ANTECEDENTES DA TÉCNICA

10 Doenças vasculares são freqüentemente resultados de perfusão diminuída no sistema vascular ou lesão física ou bioquímica para o vaso sangüíneo.

Doença vascular periférica (PVD) é definida como uma doença dos vasos sangüíneos freqüentemente encontrada como redução dos vasos dos membros. Existem dois tipos principais desses distúrbios, doença funcional que não envolve deficiências nos vasos sangüíneos, mas exatamente origina-se de estímulos tais como resfriado, estresse, ou tabagismo, e doença orgânica que se origina de deficiências estruturais na vasculatura tais como lesões ateroscleróticas, inflamação local, ou lesão traumática. Isso pode levar a oclusão do vaso, fluxo sanguíneo aberrante, e finalmente a isquemia tissular.

Uma das formas mais clinicamente significativas de PVD é doença arterial periférica (PAD). PAD é freqüentemente tratada por angioplastia e implantação de um endoprotese (*stent*) ou por cirurgia de revascularização arterial. Apresentação clínica depende da localização do vaso obstruído. Por exemplo, redução da artéria que supre sangue ao intestino pode resultar em dor grave pós-prandial no abdome inferior resultando da incapacidade do vaso obstruído satisfazer o aumento da demanda de oxigênio que se origina de processos digestivos e absorptivos. Formas graves da isquemia podem levar a necrose intestinal. Similarmente, PAD na perna pode levar a dor intermitente, usualmente na panturrilha, que chega e vai com atividade. Esse distúrbio é conhecido como claudicação intermitente (CI) e pode progredir a

dor persistente enquanto em repouso, ulceração isquêmica, e ainda amputação.

Doença vascular periférica também se manifesta em estenose aterosclerótica da artéria renal, a qual pode levar a isquemia renal e disfunção renal.

Uma doença em que doenças vasculares e suas complicações são muito comuns é a diabetes melito.

Diabetes melito causa uma variedade de irregularidades fisiológicas e anatômicas, a maioria proeminente, das quais é a incapacidade do corpo utilizar glicose normalmente, o que resulta em hiperglicemia. Diabetes crônica pode levar a complicações do sistema vascular que incluem aterosclerose, anormalidades que envolvem vasos sangüíneos de tamanho grande e médio (macroangiopatia) e anormalidades que envolvem vasos sangüíneos pequenos (microangiopatia) tais como arteríolas e capilares.

Pacientes com diabetes melito estão sob risco elevado de desenvolver uma ou mais úlceras dos pés como resultado de complicações estabelecidas a longo prazo da doença, as quais incluem função nervosa prejudicada (neuropatia) e/ou isquemia.

Isquemia tissular local é um fator-chave que contribui para ulceração diabética dos pés. Além de doença dos vasos grandes, pacientes com diabetes sofrem adicionalmente ameaça da sua perfusão na pele em pelo menos duas vias adicionais. Em primeiro lugar, mediante envolvimento das artérias não-condutas, as quais são prejudicialmente afetadas pelo processo de aterosclerose. Em segundo lugar, e talvez de maneira mais importante, através de comprometimento dos mecanismos microcirculatórios de controle (doença dos vasos pequenos). Normalmente, quando uma parte do corpo sofre alguma forma de trauma, a parte do corpo, como parte do mecanismo de cicatrização do corpo, experimentará um aumento do fluxo sangüíneo. Quando doença dos vasos pequenos e isquemia estão presentes, como no caso de muitos diabéticos, essa resposta natural de aumento do fluxo sangüíneo é significativamente reduzida. Esse fato, juntamente com a tendência de diabéticos a formar coágulos sangüíneos (trombose) no sistema microcir-

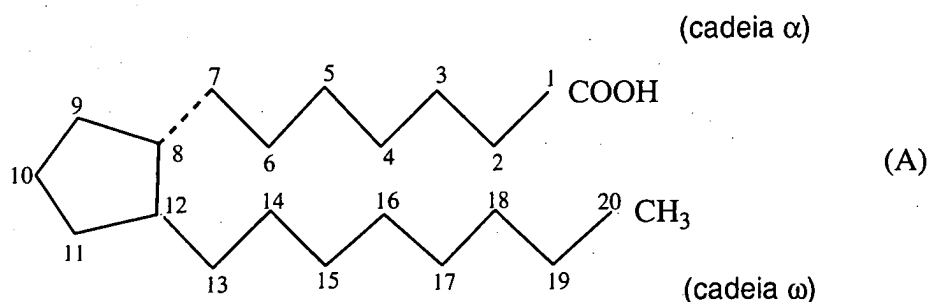
culatório durante baixos níveis de fluxo sanguíneo, acredita-se ser um fator importante na patogênese de úlcera.

Neuropatia é um termo geral que descreve um processo da doença que leva à disfunção do sistema nervoso, e uma das complicações principais de diabetes melito, com nenhuma terapia bem-estabelecida para seu tratamento sintomático ou para prevenção de declínio progressivo na função nervosa.

O espessamento e vazamento de capilares causados por diabetes principal-mente afetam os olhos (retinopatia) e rins (nefropatia). O espes-samento e vazamento de capilares causados por diabetes são também as-sociados a distúrbios da pele e distúrbios do sistema nervoso (neuropatia). As doenças oculares associadas a diabetes são retinopatia diabética não-proliferativa, retinopatia diabética proliferativa, maculopatia diabética, glau-coma, catarata e similares.

Outras, embora não sabidas ser relacionadas com diabetes são similares em seus efeitos fisiológicos no sistema vascular periférico. Essas doenças incluem síndrome de Raynaud, síndrome de CREST, doenças auto-imunes tais como eritematose, doença reumatóide e similares.

Prostaglandinas (daqui por diante, referidas como PG (s)) são membros de classe de ácidos carboxílicos orgânicos, que estão contidos em tecidos ou órgãos de humanos ou outros mamíferos, e exibem uma ampla faixa de atividade fisiológica. PGs encontradas na natureza (PGs primárias) geralmente apresentam um esqueleto de ácido prostanóico conforme mos-trado na fórmula (A):



Por outro lado, alguns de análogos sintéticos de PGs primárias apresentam esqueletos modificados. As PGs primárias são classificadas em

PGAs, PGBs, PGCs, PGDs, PGEs, PGFs, PGGs, PGHs, PGIs e PGJs de acordo com a estrutura da metade do anel de cinco membros, e adicionalmente classificadas nos seguintes três tipos pelo número e posição da ligação insaturada na metade da cadeia de carbono:

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

Adicionalmente, as PGFs são classificadas, de acordo com a configuração do grupo hidroxila na posição 9, para o tipo  $\alpha$  (o grupo hidroxila é de uma configuração  $\alpha$ ) e o tipo  $\beta$  (o grupo hidroxila é de uma configuração  $\beta$ ).

15                   PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub> e PGE<sub>3</sub> são sabidas apresentar atividades de vasodilatação, hipotensão, diminuição de secreção gástrica, intensificação do movimento do trato intestinal, contração uterina, diuréticos, broncodilação e antiulcerogênicas. Sabe-se que PGF<sub>1 $\alpha$</sub> , PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  e PGF<sub>3 $\alpha$</sub>  apresentam atividades de hipertensão, vasoconstrição, intensificação do movimento do trato intestinal, contração uterina, atrofia luteínica do corpo e broncoconstrição.

20                   Algumas 15-ceto-PGs (isto é, apresentando oxo na posição 15 em vez de hidróxi) e 13,14-diidro (isto é, apresentando ligação única entre a posição 13 e 14) -15-ceto-PGs são conhecidas como as substâncias naturalmente produzidas pela ação de enzimas durante o metabolismo de PGs primárias.

25                   Patente U.S. No.6.197.821 concedida a Ueno e outros, descreve que alguns compostos 15-ceto-PGE são um antagonista de endotelina que se considera apresentar uma relação com hipertensão, doença de Buerger, asma, doenças do fundo de olho, e similares (a referência citada é neste relatório incorporada como referência).

30                   Patente U.S. Nº 6.197.821 indica que quando a ligação entre as posições 13 e 14 é saturada, um equilíbrio ceto-hemiacetal poderá algumas vezes ser formado pela formação de um hemiacetal entre o grupo hidróxi na posição 11 e o grupo ceto na posição 15 (a referência citada é aqui incorporada como referência).

Patente U.S. Nº 5.317.032 concedida a Ueno e outros, descreve catárticos de composto de prostaglandina, incluindo a existência de tautômeros bicíclicos e a Patente U.S. Nº 6.414.016 concedida a Ueno descreve os tautômeros bicíclicos como apresentando atividade pronunciada como agentes anticonstipação (as referências citadas são neste relatório incorporadas como referência). Os tautômeros bicíclicos, substituídos por um ou mais átomos de halogênio podem ser empregados em doses pequenas para aliviar constipação. Na posição C-16, especialmente, átomos de flúor podem ser empregados em pequenas doses para aliviar constipação.

Atualmente, fármacos orais usados para doenças vasculares periféricas incluem preparações de cilostazol (nome comercial: *Pletal*) e prostaglandina (PG) (nomes comerciais: *Dorner*, *Opalmon*, etc.) que apresentam um efeito vasodilador, bem como um efeito antiplaquetário, ticlopidina principalmente apresentando um efeito antiplaquetário (nome comercial: *Panaldina*), sarpogrelato (nome comercial: *Anplag*) e icosapentato de etila (nome comercial: *Epadel*) que é também adaptável a hiperlipemia. Eles apresentam diferentes mecanismos de ação, de modo que poderá ser exigido usar duas ou três preparações em combinação dependendo da patologia. Particularmente, em doença média, fármacos múltiplos são mais provavelmente aplicados. Preparações injetáveis incluem preparações de prostaglandina E1, preparações antitrombinas (nome comercial: *Argatroban*). Elas são em princípio usadas para doença média ou mais grave que exige hospitalização.

A eficácia dos fármacos existentes não é totalmente satisfatória. Particularmente, antiplaquetários tal como ticlopidina ou icosapentato de etila são menos eficazes, provavelmente porque não é claro a que grau as plaquetas estão envolvidas em cada patologia, ou se o efeito vasodilador é suficiente, mesmo se um fármaco apresente tal efeito, ou se a corrente sanguínea nos sítios isquêmicos pode ser seletivamente bastante assegurada.

#### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

O presente inventor conduziu um estudo intensivo e verificou que compostos 11-desóxi-prostaglandina possuem efeitos seletivos significativos nas doenças vasculares periféricas, o que resultou na conclusão da

presente invenção.

A saber, a presente invenção refere-se a um método para tratamento de uma doença vascular periférica em um indivíduo mamífero, método este que compreende administrar uma quantidade eficaz de um composto de 11-desóxi-prostaglandina ao indivíduo com necessidade deste composto.

A presente invenção adicionalmente refere-se a uma composição para tratamento de uma doença vascular periférica em um indivíduo mamífero, a qual compreende uma quantidade eficaz de um composto 11-desóxi-prostaglandina.

Além disso, a presente invenção refere-se a uso de um composto 11-desóxi-prostaglandina para manufaturar uma composição para tratamento de uma doença vascular periférica em um indivíduo mamífero, no qual a composição compreende uma quantidade eficaz de um composto 11-desóxi-prostaglandina.

Uma outra modalidade da presente invenção refere-se a um método para tratamento da parede vascular periférica danificada e/ou células endoteliais vasculares periféricas em um indivíduo mamífero, método este que compreende administrar uma quantidade eficaz de um composto 11-desóxi-prostaglandina ao indivíduo com necessidade desse composto.

#### BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

Figura 1A é um gráfico que mostra o efeito de Composto A (11-desóxi-13,14-diidro-15-ceto-16,16-difluor-PGE<sub>1</sub>) na microcirculação periférica diminuída em ratos induzida por ET-1. No gráfico, dados são apresentados como média  $\pm$  S.E., \*p < 0,05 comparada com o controle tratado com veículo. CTBF: fluxo sanguíneo de tecido cutâneo.

Figura 1B é um gráfico que mostra o efeito de Composto B (11-desóxi-13,14-diidro-15-ceto-16,16-difluor-PGE<sub>1</sub> éster isopropílico) na microcirculação periférica diminuída em ratos induzida por ET-1. Dados são apresentados como média  $\pm$  S.E., \*p < 0,05 comparada com controle tratado com veículo. CTBF: fluxo sanguíneo de tecido cutâneo.

Figura 2A é um gráfico que mostra o efeito de Composto A na

Recuperação de Resistência Elétrica Transendotelial (TEER). Culturas de células endoteliais vasculares humanas foram levadas à confluência, conforme medidas por resistência elétrica transendotelial (TEER). As culturas celulares foram em seguida privadas de oxigênio por 30 minutos por meio de incubação em uma atmosfera de nitrogênio. As células foram em seguida tratadas com 0,1% de DMSO ou com 5 nM de Composto A em 0,1% de DMSO. Significado estatístico é indicado em todos os pontos de dados após tratamento com fármaco. N = 10 células.

Figura 2B é um gráfico que mostra o efeito do Composto A na Recuperação do Nível de ATP. Células endoteliais microvasculares humanas (adultas) (HMVEC-AD) foram crescidas para confluência. As células foram em seguida expostas por 30 minutos a uma atmosfera de nitrogênio e retornaram à atmosfera de ar normal. Níveis de ATP foram monitorados nos pontos de tempos indicados usando um sistema de ensaio de luciferina-luciferase (*ATPlite*, *Perkin Elmer*). Níveis de ATP são fornecidos como luminescência relativa. N = 6 células em cada ponto de tempo.

Figura 3 é um gráfico de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (6) obtido na Síntese do Exemplo 2 abaixo.

Figura 4 é um gráfico de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (6) obtido na Síntese do Exemplo 2 abaixo.

Figura 5 é um gráfico de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (9) obtido na Síntese do Exemplo 3 abaixo.

Figura 6 é um gráfico de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (9) obtido na Síntese do Exemplo 3 abaixo.

Figura 7 é um gráfico de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (12) obtido na Síntese do Exemplo 4 abaixo.

Figura 8 é um gráfico de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (12) obtido na Síntese do Exemplo 4 abaixo.

Figura 9 é um gráfico de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (15) obtido na Síntese do Exemplo 5 abaixo.

Figura 10 é um gráfico de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (15) obtido na Síntese do Exemplo 5 abaixo.

Figura 11 é um gráfico de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (18) obtido na Síntese do Exemplo 6 abaixo.

Figura 12 é um gráfico de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (18) obtido na Síntese do Exemplo 6 abaixo.

5            Figura 13 é um gráfico de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (21) obtido na Síntese do Exemplo 7 abaixo.

Figura 14 é um gráfico de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (21) obtido na Síntese do Exemplo 7 abaixo.

10           Figura 15 é um gráfico de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (23) obtido na Síntese do Exemplo 8 abaixo.

Figura 16 é um gráfico de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (23) obtido na Síntese do Exemplo 8 abaixo.

Figura 17 é um gráfico de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (25) obtido na Síntese do Exemplo 9 abaixo.

15           Figura 18 é um gráfico de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (25) obtido na Síntese do Exemplo 9 abaixo.

Figura 19 é um gráfico de RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (34) obtido na Síntese do Exemplo 10 abaixo.

20           Figura 20 é um gráfico de RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto (34) obtido na Síntese do Exemplo 10 abaixo.

#### DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Na presente invenção, o "composto 11-desóxi-prostaglandina" (daqui por diante, referido como "composto 11-desóxi-PG") poderá incluir qualquer dos derivados ou análogos (incluindo derivados substituídos) de  
25    um composto que apresenta nenhum substituinte na posição 11 do esqueleto de ácido prostanóico, independente da configuração do anel de cinco membros, o número de ligações duplas, presença ou ausência de um substituinte, ou qualquer outra modificação na cadeia  $\alpha$  ou  $\omega$ .

A fórmula (A) mostra um esqueleto básico dos átomos de carbono C-20, mas a presente invenção não se limita àqueles que apresentam o  
30    mesmo número de átomos de carbono. Na fórmula (A), a numeração dos átomos de carbono que constitui o esqueleto básico dos compostos de PG

inicia-se no ácido carboxílico (de número 1), e átomos de carbono na cadeia  $\alpha$  são de números 2 a 7, no sentido do anel de cinco membros, aqueles no anel são de 8 a 12, e aqueles na cadeia  $\omega$  são de 13 a 20. Quando o número de átomos de carbono é diminuído na cadeia  $\alpha$ , o número é deletado na ordem que se inicia da posição 2; e quando o número de átomos de carbono é aumentado na cadeia  $\alpha$ , os compostos são nomeados como compostos de substituição que apresentam respectivos substituintes na posição 2 em lugar do grupo carbóxi (C-1). Similarmente, quando o número de átomos de carbono é diminuído na cadeia  $\omega$ , o número é deletado na ordem que se inicia da posição 20; e quando o número de átomos de carbono é aumentado na cadeia  $\omega$ , os átomos de carbono mais adiante na posição 20 são nomeados como substituintes. Estereoquímica dos compostos é a mesma conforme àquela da fórmula acima (A) a não ser que de outra maneira especificada.

Conforme estabelecida acima, a nomenclatura dos compostos 11-desóxi-PG é baseada no esqueleto de ácido prostanóico. Contudo, no caso o composto apresenta uma estrutura parcial similar como uma prostaglandina, a abreviação de "PG" poderá ser usada. Desse modo, um composto 11-desóxi-PG, do qual a cadeia  $\alpha$  se estende por dois átomos de carbono, isto é, que apresenta 9 átomos de carbono na cadeia  $\alpha$  é nomeado como composto 2-decarbóxi-2-(2-carboxietil)-11-desóxi-PG. Similarmente, o composto 11-desóxi-PG que apresenta 11 átomos de carbono na cadeia  $\alpha$  é nomeado como composto 2-decarbóxi-2-(4-carboxibutil)-11-desóxi-PG. Adicionalmente, o composto 11-desóxi-PG, do qual a cadeia  $\omega$  se estende por dois átomos de carbono, isto é, que apresenta 10 átomos de carbono na cadeia  $\omega$  é nomeado como composto 11-desóxi-20-etil-PG. Esses compostos, contudo, poderão também ser nomeados de acordo com as nomenclaturas de IUPAC.

Exemplos dos análogos (incluindo derivados substituídos) ou derivados incluem um composto 11-desóxi-PG, do qual o grupo carbóxi na extremidade da cadeia  $\alpha$  é esterificado; um composto, do qual a cadeia  $\alpha$  se estende; sal fisiologicamente aceitável do composto; um composto que apresenta uma ligação dupla na posição 2-3 ou uma ligação triíplice na posi-

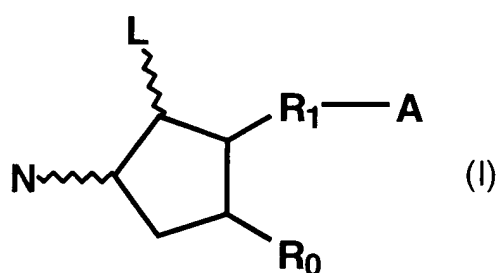
ção 5-6, um composto que apresenta substituinte (s) na posição 3, 5, 6, 16; 17, 18, 19 e/ou 20; e um composto que apresenta alquila inferior ou um grupo hidróxi alquila (inferior) na posição 9 em lugar do grupo hidróxi.

De acordo com a presente invenção, substituintes preferidos na  
 5 posição 3, 17, 18 e/ou 19 incluem alquila que apresenta 1-4 átomos de carbono, especialmente metila e etila. Substituintes preferidos na posição 16 incluem alquila inferior tais como metila e etila, hidróxi, átomos de halogênio tais como cloro e flúor, e arilóxi tal como trifluormetilfenóxi. Substituintes preferidos na posição 17 incluem alquila inferior tais como metila e etila, hidróxi,  
 10 átomos de halogênio tais como cloro e flúor, arilóxi tal como trifluormetilfenóxi. Substituintes preferidos na posição 20 incluem alquila inferior saturada ou insaturada tais como C1-4 alquila, alcóxi inferior tais como C1-4 alcóxi, e alcóxi alquila inferior tal como C1-4 alcóxi-C1-4 alquila. Substituintes preferidos na posição 5 incluem átomos de halogênio tais como cloro e flúor. Substituintes preferidos na posição 6 incluem um grupo oxo que forma um grupo carbonila. Estereoquímica de PGs que apresenta substituinte hidróxi, alquila inferior ou hidróxi alquila (inferior) na posição 9 poderá ser  $\alpha$ ,  $\beta$  ou uma mistura destes.

Adicionalmente, os análogos ou derivados acima poderão ser  
 20 compostos que apresentam um grupo alcóxi, cicloalquila, cicloalquilóxi, fenóxi ou fenila na extremidade da cadeia  $\omega$  onde a cada é mais curta do que as PGs primárias.

A nomenclatura dos compostos 11-desóxi-PG usada neste relatório baseia-se no sistema de numeração do ácido prostanoico representado  
 25 na fórmula acima (A).

Um composto preferido usado na presente invenção é representado pela fórmula (I):



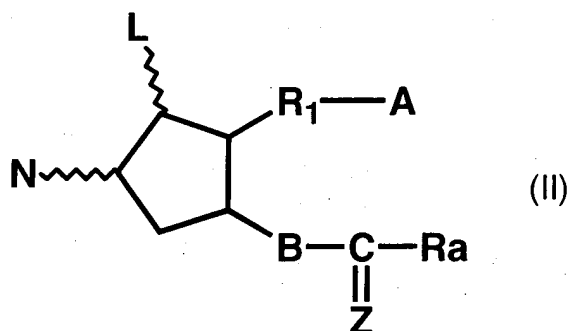
onde L e N são hidrogênio, hidróxi, halogênio, alquila inferior, hidróxi alquila (inferior), alcanoilóxi inferior ou oxo, onde o anel de cinco membros poderá opcionalmente apresentar pelo menos uma ligação dupla;

A é  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{COCH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{COOH}$  ou um derivado funcional do mesmo;

$\text{R}_1$  é um hidrocarboneto alifático saturado ou insaturado bivalente inferior ou médio, o qual é não-substituído ou substituído com halogênio, alquila, hidróxi, oxo, arila ou grupo heterocíclico, e pelo menos um átomo de carbono no hidrocarboneto alifático é opcionalmente substituído por oxigênio, nitrogênio ou enxofre; e

$\text{R}_0$  é um resíduo hidrocarboneto alifático saturado ou insaturado inferior ou médio, o qual é não-substituído ou substituído com halogênio, oxo, hidróxi, alquila inferior, alcóxi inferior, alcanoilóxi inferior, ciclo alquila (inferior), ciclo alquilóxi (inferior), arila, arilóxi, grupo heterocíclico ou grupo heterocíclico-óxi; alcóxi inferior; alcanoilóxi inferior; ciclo alquila (inferior); ciclo alquilóxi (inferior); arila; arilóxi; grupo heterocíclico; grupo heterocíclico-óxi, e pelo menos um de átomo de carbono no hidrocarboneto alifático é opcionalmente substituído por oxigênio, nitrogênio ou enxofre.

Um composto mais preferido usado na presente invenção é representado pela fórmula (II):



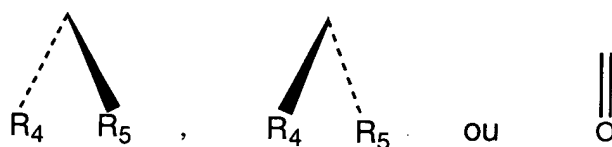
onde L e N são hidrogênio, hidróxi, halogênio, alquila inferior, hidróxi alquila (inferior), alcanoilóxi inferior ou oxo, onde o anel de cinco membros poderá opcionalmente apresentar pelo menos uma ligação dupla;

A é  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{COCH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{COOH}$  ou um derivado funcional dos mesmos;

B é ligação simples,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$

$\text{CH}_2$ -,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2$ -,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2$ - ou  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ ;

Z é



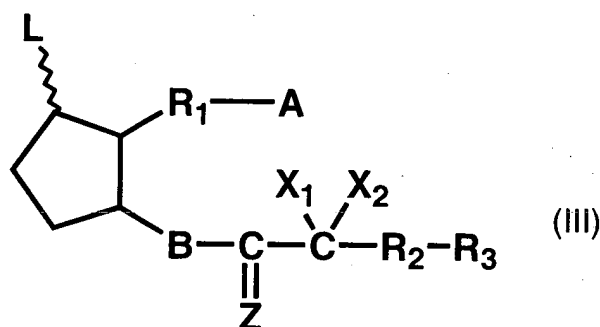
onde R<sub>4</sub> e R<sub>5</sub> são hidrogênio, hidróxi, halogênio, alquila inferior, alcóxi inferior ou hidróxi alquila (inferior), onde R<sub>4</sub> e R<sub>5</sub> não são hidróxi e alcóxi inferior ao

5 mesmo tempo;

R<sub>1</sub> é um hidrocarboneto alifático saturado ou insaturado bivalente inferior ou médio, o qual é não-substituído ou substituído com halogênio, alquila, hidróxi, oxo, arila ou grupo heterocíclico, e pelo menos um de átomo de carbono no hidrocarboneto alifático é opcionalmente substituído por oxigênio, nitrogênio ou enxofre; e

10 Ra é um resíduo hidrocarboneto alifático saturado ou insaturado inferior ou médio, o qual é não-substituído ou substituído com halogênio, oxo, hidróxi, alquila inferior, alcóxi inferior, alcanoilóxi inferior, ciclo alquila (inferior), ciclo alquilóxi (inferior), arila, arilóxi, grupo heterocíclico ou grupo heterocíclico-óxi; alcóxi inferior; alcanoilóxi inferior; ciclo alquila (inferior); ciclo alquilóxi (inferior); arila; arilóxi; grupo heterocíclico; grupo heterocíclico-óxi, e pelo menos um de átomo de carbono no hidrocarboneto alifático é opcionalmente substituído por oxigênio, nitrogênio ou enxofre.

20 Um grupo de compostos particularmente preferível entre os compostos descritos acima é representado pela fórmula (III):



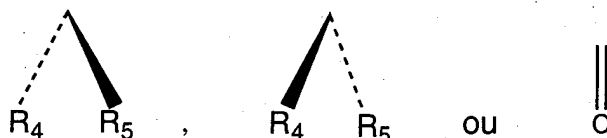
em que L é hidrogênio, hidróxi, halogênio, alquila inferior, hidróxi alquila (inferior), alcanoilóxi inferior ou oxo, em que, e o anel de cinco membros poderá opcionalmente apresentar pelo menos uma ligação dupla;

A é  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{COCH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{COOH}$  ou um derivado funcional dos mesmos;

B é ligação simples,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$  ou  $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ ;

5

Z é



em que  $R_4$  e  $R_5$  são hidrogênio, hidróxi, halogênio, alquila inferior, alcóxi inferior ou hidróxi alquila (inferior), em que  $R_4$  e  $R_5$  não são hidróxi e alcóxi inferior ao mesmo tempo;

$X_1$  e  $X_2$  são hidrogênio, alquila inferior, ou halogênio;

10

$R_1$  é um hidrocarboneto alifático saturado ou insaturado bivalente inferior ou médio, o qual é não-substituído ou substituído com halogênio, alquila, hidróxi, oxo, arila ou grupo heterocíclico, e pelo menos um de átomo de carbono no hidrocarboneto alifático é opcionalmente substituído por oxigênio, nitrogênio ou enxofre; e

15

$R_2$  é uma ligação simples ou alquilenos inferior; e

$R_3$  é alquila inferior, alcóxi inferior, alcanoilóxi inferior, cicloalquila (inferior), ciclo alquilóxi (inferior), arila, arilóxi, grupo heterocíclico ou grupo heterocíclico-óxi, e pelo menos um de átomo de carbono no hidrocarboneto alifático é opcionalmente substituído por oxigênio, nitrogênio ou enxofre.

20

Na fórmula acima, o termo "insaturado" nas definições para  $R_1$  e  $R_3$  pretende incluir pelo menos uma ou mais ligações duplas e/ou ligações triplas que são isolada, separada ou consecutivamente presentes entre átomos de carbono das cadeias principais e/ou laterais. De acordo com a nomenclatura usual, uma ligação insaturada entre duas posições em série é representada denotando o número inferior das duas posições, e uma ligação insaturada entre duas posições distais é representada denotando ambas as posições.

25

O termo "hidrocarboneto alifático inferior ou médio" refere-se a um grupo hidrocarboneto de cadeia normal ou ramificada que apresenta 1 a

14 átomos de carbono (para uma cadeia lateral, 1 a 3 átomos de carbono, são preferíveis) e preferencialmente 1 a 10, especialmente de 6 a 10 átomos de carbono para  $R_1$  e 1 a 10, especialmente de 1 a 8 átomos de carbono para  $R_a$ .

5 O termo "halogênio" abrange flúor, cloro, bromo e iodo.

O termo "inferior" em todo o relatório descritivo pretende incluir um grupo que apresenta de 1 a 6 átomos de carbono a não ser que de outra maneira especificado.

10 O termo "alquila inferior" refere-se a um grupo hidrocarboneto saturado de cadeia normal ou ramificado contendo 1 a 6 átomos de carbono e inclui, por exemplo, metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutyla, t-butyla, pentila e hexila.

15 O termo "alquilen inferior" refere-se a um grupo hidrocarboneto saturado bivalente de cadeia normal ou ramificada contendo 1 a 6 átomos de carbono e inclui, por exemplo, metileno, etileno, propileno, isopropileno, butileno, isobutileno, t-butileno, pentileno e hexileno.

O termo "alcóxi inferior" refere-se a um grupo de alquil-O- inferior, em que alquila inferior é conforme definida acima.

20 O termo "hidróxi alquila (inferior) " refere-se a uma alquila inferior conforme definida acima que é substituída com pelo menos um grupo hidróxi tais como hidroximetila, 1-hidroxietila, 2-hidroxietila e 1-metil-1-hidroxietila.

25 O termo "alcanoilóxi inferior" refere-se a um grupo representado pela fórmula  $RCO-O-$ , em que  $RCO-$  é um grupo acila formado por oxidação de um grupo alquila inferior conforme definido acima, tal como acetila.

O termo "ciclo alquila (inferior) " refere-se a um grupo cíclico formado por ciclização de um grupo alquila inferior conforme definido acima, mas contém três ou mais átomos de carbono, e inclui, por exemplo, ciclopropila, ciclobutyla, ciclopentila e cicloexila.

30 O termo "cicloalquilóxi (inferior) " refere-se ao grupo de cicloalquil-O- (inferior), em que cicloalquila (inferior) é como definida acima.

O termo "arila" poderá incluir anéis hidrocarbonetos aromáticos

não-substituídos ou substituídos (preferencialmente grupos monocíclicos), por exemplo, fenila, tolila, xilila. Exemplos dos substituintes são átomos de halogênio e halo alquila (inferior), em que átomos de halogênio e alquila inferior são como definidos acima.

- 5 O termo "arilóxi" refere-se a um grupo representado pela fórmula  $\text{ArO-}$ , em que Ar é arila conforme definida acima.

- O termo "grupo heterocíclico" poderá incluir grupo mono a tricíclico, preferencialmente monocíclico heterocíclico, o qual é anel de 5 a 14, preferencialmente de 5 a 10 membros apresentando átomo de carbono opcionalmente substituído e 1 a 4, preferencialmente 1 a 3 de 1 ou 2 tipos de heteroátomos selecionados de átomo de nitrogênio, átomo de oxigênio e átomo de enxofre. Exemplos do grupo heterocíclico incluem furila, tienila, pirrolila, oxazolila, isoxazolila, tiazolila, isotiazolila, imidazolila, pirazolila, furazanila, piranila, piridila, piridazinila, pirimidila, pirazinila, 2-pirrolinila, pirrolidinila, 2-imidazolinila, imidazolidinila, 2-pirazolinila, pirazolidinila, piperidino, piperazinila, morfolino, indolila, benzotienila, quinolila, isoquinolila, purinila, quinazolinila, carbazolila, acridinila, fenantridinila, benzimidazolila, benzimidazolinila, benzotiazolila, fenotiazinila. Exemplos dos substituintes neste caso incluem halogênio, e grupo alquila inferior substituído com halogênio, em
- 10
- 15
- 20

O termo "grupo heterocíclico-óxi" significa um grupo representado pela fórmula  $\text{HcO-}$ , em que Hc é um grupo heterocíclico conforme descrito acima.

- O termo "derivado funcional" de A inclui sais (sais preferencial e
- 25

- "Sais farmaceuticamente aceitáveis" adequados incluem sais convencionalmente usados não-tóxicos, por exemplo, um sal com uma base inorgânica tal como um sal de metal alcalino (tais como sal de sódio e sal de potássio), um sal de metal alcalino-terroso (tais como sal de cálcio e sal de magnésio), um sal de amônio; ou um sal com uma base orgânica, por exemplo, um sal de amina (tais como sal de metilamina, sal de dimetilamina, sal de cicloexilamina, sal de benzilamina, sal de piperidina, sal de etilenodiami-
- 30

na, sal de etanolamina, sal de dietanolamina, sal de trietanolamina, sal de tris (hidroximetilamino) etano, sal de monometil-monoetanolamina, sal de procaína e sal de cafeína), um sal de aminoácido básico (tais como sal de arginina e sal de lisina), sal de tetralquilamônio e similares. Esses sais poderão ser preparados por meio de um processo convencional, por exemplo, a partir do ácido e base correspondentes ou por meio de troca salina.

Exemplos dos éteres incluem éteres alquílicos, por exemplo, éteres alquílicos inferiores tais como éter metílico, éter etílico, éter propílico, éter isopropílico, éter butílico, éter isobutílico, éter t-butílico, éter pentílico e éter 1-ciclopropil etílico; e éteres alquílicos médios ou superiores tais como éter octílico, éter dietilexílico, éter laurílico e éter cetílico; éteres insaturados tais como éter oleílico e éter linolenílico; éteres alquenílicos inferiores tais como éter vinílico, éter alílico; éteres alquinílicos inferiores tais como éter etinílico e éter propinílico; éteres hidróxi alquílicos (inferiores) tais como éter hidroxietílico e éter hidroxiiisopropílico; éteres alcóxi inferior alquílico (inferior) tais como éter metoximetílico e éter 1-metoxietílico; éteres arílicos opcionalmente substituídos tais como éter fenílico, éter tosílico, éter t-butilfenílico, éter salicílico, éter 3,4-di-metoxifenílico e éter benzamidofenílico; e éteres aril alquílicos (inferiores) tais como éter benzílico, éter tritílico e éter benzidrílico.

Exemplos dos ésteres incluem ésteres alifáticos, por exemplo, ésteres alquílicos inferiores tais como éster metílico, éster etílico, éster propílico, éster isopropílico, éster butílico, éster isobutílico, éster t-butílico, éster pentílico e éster 1-ciclopropiletílico; ésteres alquenílicos inferiores tais como éster vinílicos e éster alílicos; ésteres alquinílicos inferiores tais como éster etinílicos e éster propinílicos; éster hidróxi alquil (inferior) tais como éster hidroxietílico; ésteres alcóxi inferior alquílicos (inferiores) tais como éster metoximetílico e éster 1-metoxietílico; e ésteres arílicos opcionalmente substituídos tais como, por exemplo, éster fenílico, éster tolílico, éster t-butilfenílico, éster salicílico, éster 3,4-di-metoxifenílico e éster benzamidofenílico; e éster aril alquílico (inferior) tais como éster benzílico, éster tritílico e éster benzidrílico.

A amida de A significa um grupo representado pela fórmula –

CONR'R", em que cada um de R' e R" é átomo de hidrogênio, alquila inferior, arila, alquil- ou aril-sulfonila, alquenila inferior e alquinila inferior, e incluem por exemplo, alquil amidas inferiores tais como metilamida, etilamida, dimetilamida e dietilamida; arilamidas tais como anilida e toluidida; e alquil- ou aril-sulfonilamidas tais como metilsulfonilamida, etilsulfonilamida e tolilsulfonilamida.

Exemplos preferidos de L incluem hidróxi ou oxo que apresentam uma estrutura no anel de 5 membros de, assim chamada, especialmente, tipo PGF ou PGE.

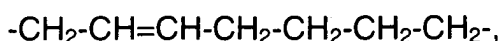
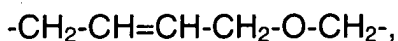
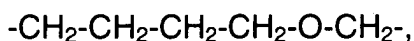
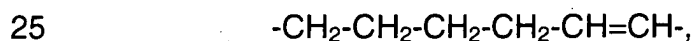
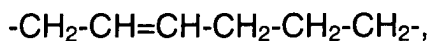
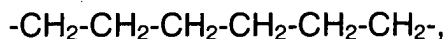
Exemplo preferido A é  $-\text{COOH}$ , seu sal farmaceuticamente aceitável, éster ou amida do mesmo.

Exemplo preferido B é  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$ , o qual proporciona a estrutura de, assim chamada, tipo 13,14-diidro.

Exemplo preferido de  $X_1$  e  $X_2$  é hidrogênio, ou que pelo menos um deles é halogênio, mais preferencialmente, ambos deles são halogênio, especialmente, flúor que proporciona uma estrutura de, assim chamada, tipo 16,16-diflúor.

$R_1$  preferido é um hidrocarboneto contendo 1-10 átomos de carbono, preferencialmente, 6-10 átomos de carbono. Adicionalmente, pelo menos um de átomo de carbono no hidrocarboneto alifático é opcionalmente substituído por oxigênio, nitrogênio ou enxofre.

Exemplos de  $R_1$  incluem, por exemplo, os grupos seguintes:



- 5
- CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH=CH-
  - CH<sub>2</sub>-C≡C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-
  - CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH (CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-
  - CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-
  - CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-
  - CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH=CH-
  - CH<sub>2</sub>-C≡C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-
  - CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH (CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-

10 Ra preferido é um hidrocarboneto contendo 1-10 átomos de carbono, mais preferencialmente, 1-8 átomos de carbono. Ra poderá apresentar uma ou duas cadeias laterais apresentando um átomo de carbono.

R<sub>2</sub> preferido é ligação simples, e R<sub>3</sub> preferido é alquila inferior. R<sub>3</sub> poderá apresentar uma ou duas cadeias laterais apresentando um átomo de carbono.

15 A configuração do anel e as cadeias α e/ou ω nas fórmulas acima (I), (II) e (III) poderão ser as mesmas ou diferentes daquelas das PGs primárias. Entretanto, a presente invenção também inclui uma mistura de um composto que apresenta uma configuração do tipo primária e um composto de uma configuração do tipo não-primária.

20 O exemplo típico do presente composto é um composto 11-desóxi-13,14-diidro-16,16-diflúor-PGE ou PGF, composto 11-desóxi-13,14-diidro-15-ceto-16,16-diflúor-PGE ou PGF, composto 2-decarbóxi-2-(2-carboxietil)-11-desóxi-13,14-diidro-15-ceto-16,16-diflúor-PGE ou PGF, ou composto 11-desóxi-13,14-diidro-15-ceto-16,16-diflúor-20-etil-PGE ou PGF e seu derivado ou análogo. O exemplo preferível do presente composto é um 11-desóxi-13,14-diidro-15-ceto-16,16-diflúor-PGE<sub>1</sub>, 11-desóxi-13,14-diidro-16,16-diflúor-PGE<sub>1</sub>, 11-desóxi-13,14-diidro-15-ceto-16,16-diflúor-PGE<sub>1</sub> éster isopropílico, 2-decarbóxi-2-(2-carboxietil)-11-desóxi-13,14-diidro-15-ceto-16,16-diflúor-PGE<sub>1</sub> éster isopropílico, 2-decarbóxi-2-(2-carboxietil)-11-desóxi-13,14-diidro-15-ceto-16,16-diflúor-PGE<sub>1</sub>, 11-desóxi-13,14-diidro-15-ceto-16,16-diflúor-20-etil-PGE<sub>1</sub> éster isopropílico, 11-desóxi-13,14-diidro-15-ceto-16,16-diflúor-20-etil-PGE<sub>1</sub>, 11-desóxi-13,14-diidro-15-ceto-16,16-diflúor-20-etil-

25

30

PGE<sub>1</sub>, 11-desóxi-13,14-diidro-15-ceto-16,16-diflúor-PGE<sub>1</sub> éster metílico, 11-desóxi-13,14-diidro-15-ceto-16,16-diflúor-20-etil-PGE<sub>1</sub> éster isopropílico ou 11-desóxi-13,14-diidro-15-ceto-16,16-diflúor-PGF<sub>1α</sub> éster isopropílico.

Na presente invenção, quaisquer de isômeros tais como os isômeros tautoméricos individuais, a mistura destes, ou isômeros ópticos, a  
5 mistura destes, uma mistura racêmica, e outros isômeros estéricos poderão ser usados na mesma finalidade.

Alguns dos compostos usados na presente invenção poderão ser preparados pelo método descrito em USP N<sup>os</sup> 5.073.569, 5.166.174,  
10 5.221.763, 5.212.324 e 5.739.161 e 6.242.485 (essas referências citadas são neste relatório incorporadas como referência).

De acordo com a presente invenção, um indivíduo mamífero poderá ser tratado pela presente invenção através de administração do composto acima descrito. O indivíduo poderá ser qualquer indivíduo mamífero,  
15 incluindo um humano. O composto pode ser aplicado sistêmica ou topicamente. Usualmente, o composto poderá ser administrado por meio de administração oral, administração intranasal, administração por inalação, injeção intravenosa (incluindo infusão), injeção subcutânea, administração intra-retal, administração intravaginal, administração transdérmica, administração  
20 local no olho (por exemplo, periocular) (por exemplo, subtenoniana), administrações subconjuntivais, intra-oculares, intravitreanas, intracamerais, sub-retinianas, supracorióideas, e retrobulbares) e similares.

A dose poderá variar dependendo da estirpe do animal, idade, peso corporal, sintoma a ser tratado, efeito terapêutico desejado, via de ad-  
25 ministração, termo de tratamento e similares. Um efeito satisfatório pode ser obtido por meio de administração sistêmica 1-4 vezes por dia ou administração contínua na quantidade de 0,000001-500 mg/kg, mais preferencialmente, 0,00001-100 mg/kg por dia.

O composto poderá preferencialmente ser formulado em uma  
30 composição farmacêutica adequada para administração de uma maneira convencional. A composição poderá ser aquela adequada para administração oral, injeção ou perfusão, bem como poderá ser um agente externo, su-

positório ou pessário.

A composição da presente invenção poderá adicionalmente conter aditivos fisiologicamente aceitáveis. Esses aditivos poderão incluir os ingredientes usados com os presentes compostos tais como excipiente, diluente, carga, resolvente, lubrificante, adjuvante, aglutinante, desintegradores, agente de revestimento, agente de capsulação, base ungüenta, base supositória, agente de aerossolização, emulsificante, agente de dispersão, agente de suspensão, espessantes, agente de tonicidade, agente de tamponamento, agente atenuante, conservante, antioxidante, corretivos, aromatizante, colorante, um material funcional tal como ciclodextrina e polímero biodegradável e estabilizante. Os aditivos são bem conhecidos no estado da técnica e poderão ser selecionados desses descritos em livros de referência geral de farmacêutica.

A quantidade do composto acima definido na composição da invenção poderá variar dependendo da formulação da composição, e poderá geralmente ser de 0,000001-10,0%, mais preferencialmente, 0,00001-5,0%, ainda mais preferencialmente 0,0001-1%.

Exemplos de composições sólidas para administração oral incluem comprimidos, trocisco, comprimidos sublinguais, cápsulas, pílulas, pós, grânulos e similares. A composição sólida poderá ser preparada misturando um ou mais ingredientes ativos com pelo menos um diluente inativo. A composição poderá adicionalmente conter aditivos diferentes dos diluentes inativos, por exemplo, um lubrificante, um desintegrador e um estabilizante. Comprimidos e pílulas poderão ser revestidos com uma película entérica ou gastroentérica, se necessário.

Elas poderão ser cobertas com duas ou mais camadas. Poderão ser também adsorvidas a um material de liberação sustentada, ou microcapsulado. Adicionalmente, as composições poderão ser capsuladas por meio de um material facilmente degradável tal como gelatina. Elas poderão ser adicionalmente dissolvidas em um solvente apropriado tal como ácido graxo ou seu mono-, di- ou triglicerídeo deve ser uma cápsula macia. Comprimido sublingual poderá ser usado em necessidade de propriedade de ação rápida.

da.

Exemplos de composições líquidas para administração oral incluem emulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires e similares. A composição poderá adicionalmente conter diluentes inativos convencionalmente usados, por exemplo, água purificada ou álcool etílico. A composição  
5 poderá conter aditivos diferentes dos diluentes inativos tal como adjuvante, por exemplo, agentes de umectação e agentes de suspensão, edulcorantes, aromas, fragrância e conservantes.

A composição da presente invenção poderá ser na forma de  
10 composição de pulverização, a qual contém um ou mais ingredientes ativos e poderá ser preparada de acordo com um método conhecido.

Exemplos de composições injetáveis da presente invenção para administração parenteral incluem soluções aquosas ou não-aquosas estéreis, suspensões e emulsões.

15 Diluentes para a solução ou suspensão aquosa poderão incluir, por exemplo, água destilada para injeção, solução salina fisiológica e solução de Ringer.

Diluentes não-aquosos para solução e suspensão poderão incluir, por exemplo, propileno glicol, polietileno glicol, óleos vegetais tal como  
20 óleo de oliva, álcoois tais como etanol e polissorbato. A composição poderá adicionalmente compreender aditivos tais como conservantes, agentes de umectação, agentes de emulsificação, agentes de dispersão e similares. Elas poderão ser esterilizadas por filtração através de, por exemplo, um filtro que retém bactérias, composto com um esterilizador, ou por meio de esterilização por irradiação a gás ou radioisótopo.  
25

A composição injetável poderá também ser proporcionada como uma composição em pó esterilizada para ser dissolvida em um solvente esterilizado para injeção antes de uso.

Exemplos de agentes externos incluem todas as preparações  
30 externas usadas nos campos de dermatologia e otolaringologia, as quais incluem pomada, creme, loção e *spray*.

O presente composto é também aplicado por meio de solução

oftálmica, colírio, pomada para os olhos e similares. A forma inclui todas as formulações para administração local nos olhos usadas no campo oftálmico.

A solução oftálmica ou colírios são preparados através de dissolução dos ingredientes ativos em uma solução aquosa estéril tais como solução salina e solução tampão, ou através de combinação das composições em pó para serem dissolvidas antes de uso. As pomadas oculares são preparadas através de mistura do ingrediente ativo na base. As formulações poderão ser preparadas de acordo com qualquer um dos métodos convencionais.

Modificadores de osmolaridade poderão ser quaisquer desses ordinariamente usados no campo oftálmico. Exemplos de modificadores de osmolaridade incluem, mas sem se limitar aos mesmos, cloreto de sódio, cloreto de potássio, cloreto de cálcio, bicarbonato de sódio, carbonato de sódio, sulfato de magnésio, hidrogenofosfato de sódio, dihidrogenofosfato de sódio, hidrogenofosfato dipotássio, ácido bórico, bórax, hidróxido de sódio, ácido clorídrico, manitol, isosorbitol, propileno glicol, glicose e glicerinas.

Adicionalmente, aditivos ordinariamente usados no campo oftálmico poderão ser adicionados com a presente composição conforme desejado. Esses aditivos incluem, por exemplo, agente tampão (por exemplo, ácido bórico, monohidrogênio fosfato de sódio e dihidrogênio fosfato de sódio), conservantes (por exemplo, cloreto de benzalcônio, cloreto de benzetônio e clorobutanol), espessantes (por exemplo, sacarídeo tais como lactose e manitol, maltose; por exemplo, ácido hialurônico ou seus sais tais como hialuronato de sódio e hialuronato de potássio; por exemplo, mucopolissacarídeo tal como sulfato de condroitina; por exemplo, poliacrilato de sódio, polímero carboxivinila e poliacrilato reticulado), todos os quais são incluídos neste relatório como referência.

Na preparação a presente composição como uma pomada ocular, diferente dos aditivos acima, a composição poderá conter base ungüenta para os olhos ordinariamente usada. Essa base ungüenta para os olhos inclui, mas sem se limitar a mesma, base oleosa tais como vaselina, parafina líquida, polietileno, seleno 50, plastibase, macrogol ou uma combinação dos

mesmos; base de emulsão que apresenta fase oleosa e fase aquosa emulsificada com surfatante; e base solúvel em água tais como hidroxipropilmetilcelulose, carboxipropilmetilcelulose e polietileno glicol.

5 A presente composição poderá ser formulada como um tipo de dose unitária estéril contendo nenhum conservante.

Uma outra forma da presente invenção é supositório ou pessário, a qual poderá ser preparada através de mistura dos ingredientes ativos em uma base convencional tal como manteiga de cacau que amolece na temperatura corporal, e surfatantes não-iônicos que apresentam temperaturas de amolecimento adequadas poderão ser usados para melhorar absor-  
10 vidade.

O termo "tratamento" usado neste relatório inclui quaisquer meios de controle da doença ou condição, tais como prevenção, cuidados, alívio da condição, atenuação da condição e interrupção de progressão.

15 Os compostos usados na presente invenção apresentam um efeito significativo na recuperação da circulação periférica insuficiente, parede vascular periférica e/ou células endoteliais vasculares periféricas danificadas.

Conseqüentemente, os compostos são úteis para tratar doenças  
20 vasculares periféricas, especialmente doenças vasculares periféricas e doenças microvasculares. Doenças vasculares periféricas e microvasculares neste relatório descritivo e reivindicações poderão incluir doenças da retina, pele, circulação geral, rins, ou sistema nervoso periférico ou autonômico. Todas essas doenças são freqüentemente associadas a diabetes melito, e  
25 poderão ocorrer como sintomas associados a complicações agudas ou crônicas de diabetes melito. Além disso, outras doenças, embora não conhecidas ser relacionadas a diabetes, são similares em seus efeitos fisiológicos sobre o sistema vascular periférico e essas doenças são também eficazmente tratadas pelo método da presente invenção.

30 A presente invenção também seria benéfica em neuropatias periféricas e autonômicas ou quaisquer outras doenças que resultam de uma doença dos vasos pequenos e diretamente doença dos vasos grandes. A-

credita-se que o efeito benéfico do método seja devido a aumento do fluxo sangüíneo dos vasos pequenos e proteção das células endoteliais vasculares.

- O termo "doenças vasculares periféricas" usado neste relatório
- 5 compreende qualquer doença vascular periférica, incluindo neuropatias periféricas e autonômicas. Exemplos de "doença vascular periférica" incluem doença arterial periférica, tal como oclusão arterial crônica, incluindo arteriosclerose, arteriosclerose obliterante e tromboangeíte obliterante (doença de Buerger), macroangiopatia, microangiopatia, diabetes melito, tromboflebite,
  - 10 flebenfraxis, doença de Raynaud, síndrome de Raynaud, síndrome de CREST, risco de saúde devido à vibração, síndrome de Sudeck, claudicação intermitente, sensação fria nas extremidades, sensação anormal nas extremidades, sensibilidade ao frio, doença de Ménière, síndrome de Ménière, dormência, falta de sensação, insensibilidade, dor em repouso, causalgia
  - 15 (dor em queimação), distúrbio de função de circulação periférica, distúrbio de função nervosa, distúrbio de função motora, paralisia motora, distúrbio de circulação periférica diabética, estenose do canal espinhal lombar, neuropatia diabética, choque, doença auto-imune tais como eritematose, doença reumatóide e artrite reumatóide, neuropatia autonômica, neuropatia autonômica diabética, desequilíbrio autonômico, hipotensão ortostática, disfunção
  - 20 erétil, disfunção sexual feminina, ejaculação retrógrada, cistopatia, bexiga neurogênica, lubrificação vaginal deficiente, intolerância a exercício, desnervação cardíaca, intolerância a calor, exsudação gustatória, complicação diabética, hiperglicemia, hipoglicemia não-perceptiva, hipoglicemia não-receptiva;
  - 25 glaucoma, glaucoma neovascular, catarata, retinopatia, retinopatia diabética, maculopatia diabética, oclusão de artéria retiniana, obstrução de artéria central da retina, oclusão de veia retiniana, edema macular, degeneração macular relacionada com idade, degeneração macular disciforme relacionada com idade, edema macular cistóide, edema palpebral, edema retiniano, coriorretinopatia, maculopatia neovascular, uveíte, irite, vasculite retiniana, endoftalmite, panoftalmite, oftalmia metastática, coriodite, epitelite de
  - 30 pigmento retiniano, conjuntivite, ciclite, esclerite, episclerite, neurite óptica,

neurite óptica retrobulbar, ceratite, blefarite, descolamento retiniano exsudativo, úlcera corneana, úlcera conjuntival, ceratite numular crônica, ceratite de Thygeson, úlcera progressiva de Mooren, dano de pele, úlcera de pele, incluindo úlcera dos pés, úlcera diabética, úlcera de queimadura, úlcera do membro inferior, úlcera pós-operatória, úlcera traumática, úlcera após herpes zoster, úlcera por radiação, úlcera induzida por fármaco, *frostbite* (ulceração causada pelo frio), frieira, gangrena e gangrena súbita, angina de peito, angéite variante, arteriosclerose coronária (doença cardíaca isquêmica crônica, doença cardíaca isquêmica assintomática, doença cardiovascular arteriosclerótica), infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva e doença cardíaca isquêmica indolor, edema pulmonar, hipertensão, hipertensão pulmonar; hipertensão portal; nefropatia diabética; decúbito, insuficiência renal.

A presente composição poderá conter um ingrediente ativo simples ou uma combinação de dois ou mais ingredientes ativos. Em uma combinação de ingredientes ativos plurais, seus respectivos teores poderão ser adequadamente aumentados ou diminuídos em consideração a seus efeitos terapêuticos e segurança.

A composição farmacêutica da presente invenção poderá adicionalmente conter os outros ingredientes farmacológicos até que eles não contradizem o propósito da presente invenção.

A presente invenção será descrita em detalhes com referência ao exemplo seguinte, o qual, contudo, não pretende limitar o escopo da presente invenção.

#### 25 EXEMPLO 1

Composto de Teste A: 11-desóxi-13,14-diidro-15-ceto-16,16-difluór-PGE<sub>1</sub>

Composto de Teste B: 11-desóxi-13,14-diidro-15-ceto-16,16-difluór-PGE<sub>1</sub> éster isopropílico

30 Ratos machos *Wistar* (7 semanas de idade) foram usados nesse estudo. Os animais foram anestesiados por injeção intraperitoneal de tiobutabarbital sódio (80 mg/kg). A temperatura corporal (temperatura retal) dos

animais foi mantida em aproximadamente 37°C em todo o experimento com uma almofada de aquecimento. Após depilar o dorso do pé do membro posterior direito com um creme depilatório, o fluxo sanguíneo do tecido cutâneo foi medido continuamente usando um fluxômetro a laser Doppler do tipo não-contato (FLO-N1, *Omegawave Inc.*, Japão). Para medições de pressão sanguínea arterial média, um cateter de polietileno colocado na artéria femoral esquerda foi conectado a um transdutor de pressão (TP-400T, *Nihon Koden Inc.*, Japão) acoplado a um amplificador (AP-641G, *Nihon Koden Inc.*, Japão). O fluxo sanguíneo do tecido cutâneo e pressão sanguínea foram registrados e analisados usando um sistema de computador (HEM Ver. 3.5, *Notocord Systems*, França). Endotelina-1 (ET-1) foi infundido na artéria femoral sob uma taxa de 200 pmol/kg/min. com uma bomba de seringa via o cateter de polietileno inserido retrogradavelmente na artéria epigástrica caudal ramificada da artéria femoral direita por 15 minutos. Taxa de infusão de ET-1 foi diminuída em 20 pmol/kg/min. após a terminação de infusão de 200 pmol/kg/min., e a quantidade reduzida de infusão de ET-1 foi mantida até o final desse estudo. O fluxo sanguíneo do tecido cutâneo foi diminuído pela infusão de ET-1 na artéria femoral. Quando o fluxo sanguíneo do tecido cutâneo atingiu um nível novo estável (25 a 50 minutos após início de infusão de ET-1), veículo ou cada solução do composto de teste foi administrado aos animais por 2 minutos em um volume de 1 mL/kg via o cateter de polietileno colocado na veia femoral esquerda. A quantidade administrada do composto de teste foi de 100 µg/kg. O fluxo sanguíneo do tecido cutâneo e pressão sanguínea foram medidos continuamente e registrados a cada 5 minutos por 60 minutos após a administração de veículo ou cada solução de teste.

Conforme mostrado nas Figuras 1A e 1B, através da infusão arterial femoral de ET-1, o fluxo sanguíneo do tecido cutâneo foi reduzido em aproximadamente 37% do valor da linha de referência entre 25 e 50 minutos após início de infusão de ET-1. Não houve alteração no fluxo sanguíneo do tecido cutâneo pelo tratamento com veículo (Figuras 1A e 1B).

No Composto A 100 µg/kg do grupo (11-desóxi-13,14-diidro-15-ceto-16,16-difluór-PGE<sub>1</sub>), o fluxo sanguíneo do tecido cutâneo, o qual foi di-

minuído em aproximadamente 35% do valor da linha de referência pela infusão de ET-1, foi significativamente elevado pela administração de Composto A (Figura 1A).

5 No Composto B 100 µg/kg do grupo (11-desóxi-13,14-diidro-15-ceto-16,16-diflúor-PGE<sub>1</sub> éster isopropílico), o fluxo sangüíneo do tecido cutâneo, o qual foi diminuído em aproximadamente 38% do valor da linha de referência pela infusão de ET-1, foi significativamente elevado pela administração de Composto B (Figura 1B).

10 A pressão sangüínea não foi afetada pela infusão de ET-1. O Composto A e o Composto B em 100 µg/kg apresentava nenhum efeito significativo na pressão sangüínea.

#### EXEMPLO 2

Composto de Teste A: 11-desóxi-13,14-diidro-15-ceto-16,16-diflúor-PGE<sub>1</sub>

15 Oito coelhos brancos machos Japoneses (Padrão:JW/CSK) pesando aproximadamente 2,5-3,5 kg foram usados nesse estudo. O mesmo olho de cada animal foi tratado com os compostos de teste e o outro olho foi tratado com o veículo consistentemente em todo o estudo com um período neutro entre cada tratamento. Trinta microlitros de cada solução de composto de teste foram aplicados topicamente a um olho de cada animal usando  
20 uma micropipeta (*Pipetman, Gilson, Inc., França*). O olho de controle contralateral recebeu um volume igual do veículo. Os animais foram dosados em aproximadamente o mesmo tempo a cada manhã. Em seguida os animais foram retidos em um prendedor (*holder*), uma gota de anestésico tópico  
25 (0,4% de cloridrato de oxibuprocaína) foi aplicada em ambos os olhos e a PIO foi medida com um pneumatonômetro de aplanção (Modelo 30 *Classic®*, *Mentor O & O, Inc., USA*) antes de dosagem, e em 1, 2, 4, 6, e 8 horas após dosagem.

30 Conforme mostrado na Tabela 1, o Composto A significativamente diminuiu a pressão intra-ocular.

Tabela 1

Pressão Intra-ocular (PIO) após Tratamento com o Composto de Teste

| Tratamento | Concen-<br>tração % | n | PIO (mmHg)                   |                 |                |                |                |               |
|------------|---------------------|---|------------------------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|---------------|
|            |                     |   | Tempo após administração (h) |                 |                |                |                |               |
|            |                     |   | Pre                          | 1               | 2              | 4              | 6              | 8             |
| Veículo    | -                   | 8 | 16,4<br>± 0,9                | 18,3<br>± 1,6   | 18,9<br>± 1,6  | 18,4<br>± 1,3  | 19,5<br>± 1,7  | 19,0<br>± 1,1 |
| Composto A | 0,0016              | 8 | 17,0<br>± 0,8                | 13,1<br>± 0,6** | 14,5<br>± 0,6* | 13,8<br>± 0,8* | 15,1<br>± 1,0* | 17,5<br>± 1,3 |

Dados são apresentados como média ± SE, \*p < 0,05, \*\*p < 0,01 comparada com olhos de controle contralateral tratados com veículo (teste t de Student emparelhado).

Composto A: 11-desóxi-13,14-diidro-15-ceto-16,16-difluór-PGE<sub>1</sub>

### EXEMPLO 3

Diabetes foi induzida por injeção intravenosa única de 50 mg/kg de estreptozotocina (STZ) em ratos machos Crl:CD (SD) de 7 semanas de idade. Os animais com níveis plasmáticos de glicose de 400 mg/dL ou mais no 19º dia após o tratamento com STZ foram usados nesse estudo. Três semanas após a injeção com STZ, os animais foram anestesiados por uma injeção intraperitoneal de tiobutabarbital sódio. Temperatura corporal (temperatura retal) dos animais foi mantida em aproximadamente 37°C em todo o experimento com uma almofada de aquecimento. Após depilar o dorso do pé do membro posterior direito com um creme depilatório, o fluxo sanguíneo do tecido cutâneo (CTBF) foi medido continuamente usando um fluxômetro a laser Doppler do tipo não-contato (FLO-N1, Omegawave Inc., Japão). A pressão sanguínea e a taxa cardíaca foram simultaneamente monitoradas. O Composto A ou o veículo foi intravenosamente administrado aos animais por 10 minutos.

Conforme mostrado na Tabela 2, o Composto A significativamente aumentou o fluxo sanguíneo do tecido cutâneo quando comparado com o veículo. O Composto A apresentava nenhum efeito sobre pressão sanguínea (PS) e taxa cardíaca.

Tabela 2

Efeito de SAG-017 em fluxo sanguíneo do tecido cutâneo em ratos  
diabéticos induzidos por estreptozotocina

| Grupo                 | Dose<br>µg/kg i.v. | n | Fluxo Sanguíneo do Tecido Cutâneo<br>(mL/min/100 g de tecido) |                                        |       |      |
|-----------------------|--------------------|---|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------|------|
|                       |                    |   | Pre                                                           | Tempo após Iniciação de Dosagem (min.) |       |      |
|                       |                    |   |                                                               | 5                                      | 10    | 30   |
| Veículo<br>(Controle) | 0                  | 5 | 3,8                                                           | 3,8                                    | 3,7   | 3,6  |
|                       |                    |   | ±                                                             | ±                                      | ±     | ±    |
|                       |                    |   | 0,2                                                           | 0,2                                    | 0,2   | 0,2  |
| Composto A            | 30                 | 5 | 4,8                                                           | 6,2**                                  | 5,9** | 5,2* |
|                       |                    |   | ±                                                             | ±                                      | ±     | ±    |
|                       |                    |   | 0,5                                                           | 0,5                                    | 0,5   | 0,5  |

Dados são apresentados como média ± S.E., \* $p < 0,05$ , \*\* $p <$

5 0,01 comparado com o grupo de controle veículo.

Composto A: 11-desóxi-13,14-diidro-15-ceto-16,16-difluór-PGE<sub>1</sub>

#### EXEMPLO 4

Coelhos machos Kbs: J. W. com quatro meses de idade foram alojados em gaiolas de alumínio em um lugar para animal controlado por  
 10 temperatura ambiente (23-24°C), umidade relativa (55-74%), taxa de ventilação (10-20 vezes/hora) e ciclo claro/escuro de 12 horas (iluminação: 7:00 da manhã - 7:00 da noite). Os animais foram alimentados com dieta sólida para coelhos (120 g/animal/dia) e água *ad libitum* de sistema de comedor automático. Os animais foram submetidos a pelo menos 6 dias de  
 15 quarentena e aclimatização. Durante o período, suas medições de peso corporal e observações gerais de sinal foram conduzidas, e os animais julgados estar em boas condições de saúde foram usados nesse estudo.

Uma cânula foi inserida na artéria carótida comum do coelho sob anestesia por inalação de isoflurano. Nove partes das amostras de sangue  
 20 obtidas através da cânula foram misturadas com 1 parte de 3,8% p/v de citrato de sódio. Após centrifugação das amostras de sangue por 10 minutos em 1.000 rpm, plasma rico em plaquetas (PRP) foi coletado da camada su-

perior. Em seguida, a camada do fundo foi adicionalmente centrifugada por 15 minutos em 3.000 rpm, e o plasma pobre em plaquetas (PPP) foi coletado da camada superior. As contagens de plaquetas das frações de PRP e PPP foram realizadas usando um sistema de hematologia ADVIA120 (ADVIA120, 5 *Bayer Medical Ltd.*). A fração de PRP foi diluída com a fração de PPP de modo que as contagens de plaquetas fossem ajustadas em aproximadamente  $30 \times 10^4$  células/ $\mu\text{L}$ . Desse modo, PRP obtido (0,178 mL) foi colocado em um cuvete, e pré-incubado em um banho quente a  $37^\circ\text{C}$  por cerca de 5 minutos. Solução de teste (0,022 mL) contendo prostaglandina E1 ou Composto A foi adicionada ao PRP. Um minuto mais tarde, 25  $\mu\text{M}$  de solução de ADP (0,022 mL) foram adicionados e o grau de agregação plaquetária foi medido usando um dispositivo de medição de agregação plaquetária (hematolaser NBS, *Nikko Bioscience Inc.*). Para cada solução de teste, um teste em duplicata foi efetuado nas amostras de sangue de 3 animais. Taxa de inibição (%) 10 foi avaliada comparando a agregação no grupo de substância de teste com aquela no grupo de controle de veículo (100%). 15

Conforme mostrado na Tabela 3, prostaglandina E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>) inibiu agregação plaquetária por 20,9%, 91,2% e 89,0% em concentrações de  $1 \times 10^{-8}$ ,  $1 \times 10^{-7}$  e  $1 \times 10^{-6}$  g/mL, respectivamente. Por outro lado, o Composto A 20 mostrou nenhum efeito na agregação plaquetária até a concentração mais alta ( $1 \times 10^{-5}$  g/mL) testada. Os resultados indicaram que o Composto A apresenta nenhum efeito na agregação plaquetária.

Tabela 3

| Grupo                                 | Concentração (g/mL) | n | Agregação máxima (%) | Inibição (%) |
|---------------------------------------|---------------------|---|----------------------|--------------|
| Controle (solução salina fisiológica) | -                   | 3 | $37,5 \pm 3,1$       | -            |
| Controle (Veículo)                    | -                   | 3 | $36,3 \pm 2,8$       | -            |
| Composto A                            | $1 \times 10^{-7}$  | 3 | $35,2 \pm 3,9$       | 3,0          |
|                                       | $1 \times 10^{-6}$  | 3 | $36,2 \pm 4,0$       | 0,3          |
|                                       | $1 \times 10^{-5}$  | 3 | $36,8 \pm 3,1$       | -1,4         |
| PGE <sub>1</sub>                      | $1 \times 10^{-8}$  | 3 | $28,7 \pm 3,6$       | 20,9         |
|                                       | $1 \times 10^{-7}$  | 3 | $3,2 \pm 0,6^{**}$   | 91,2         |
|                                       | $1 \times 10^{-6}$  | 3 | $4,0 \pm 0,7^{**}$   | 89,0         |

Agregação máxima (%) representa a média  $\pm$  S.E de 3 coelhos.

\*\* $P < 0,01$ ; Diferença significativa de controle de veículo (teste de comparação múltiplo de Dunnett).

#### EXEMPLO 5

5 Ratos machos Crl:CD (SD) foram anestesiados por uma injeção intraperitoneal de tiobutabarbitol sódio. Temperatura corporal (temperatura retal) dos animais foi mantida em aproximadamente 37°C em todo o experimento com uma almofada de aquecimento. Após depilar o dorso do pé do membro posterior direito com um creme depilatório, o fluxo sanguíneo do

10 tecido cutâneo (CTBF) foi medido antes e 30 minutos após administração intravenosa de Composto C (11-desóxi-13,14-diidro-16,16-difluor-PGE<sub>1</sub>) ou o veículo usando um fluxômetro a laser Doppler do tipo não-contato (*FLO-N1*, *Omegawave Inc.*, Japão). A pressão sanguínea e a taxa cardíaca foram também monitoradas.

15 Conforme mostrado na Tabela 4, o Composto B significativamente aumentou o fluxo sanguíneo do tecido cutâneo quando comparado com o tratamento com veículo. O Composto B apresentava nenhum efeito sobre pressão sanguínea e taxa cardíaca.

Tabela 4

20 Efeito de Composto B no fluxo sanguíneo do tecido cutâneo em ratos

| Grupo                 | Dose<br>µg/kg, i.v. | n | Fluxo Sanguíneo do Tecido Cutâneo<br>(mL/min/100 g de tecido) |                    |
|-----------------------|---------------------|---|---------------------------------------------------------------|--------------------|
|                       |                     |   | Antes de administração                                        | Após administração |
| Veículo<br>(Controle) | 0                   | 5 | 11,4 $\pm$ 1,1                                                | 10,4 $\pm$ 0,8     |
| Composto B            | 10                  | 5 | 11,6 $\pm$ 0,3                                                | 13,0 $\pm$ 0,2*    |

Dados são apresentados como média  $\pm$  S.E., \* $p < 0,05$  comparados com grupo controle de veículo.

#### EXEMPLO 6

25 Cultura de células endoteliais vasculares humanas foi levada à confluência, conforme medida por resistência elétrica transendotelial

(TEER). A cultura celular foi em seguida privada de oxigênio por 30 minutos através de incubação em uma atmosfera de nitrogênio. As células foram em seguida tratadas com 0,1% de DMSO ou com a combinação de 5 nM de Composto A e 0,1% de DMSO (concentrações finais). A densidade celular foi  
5 determinada por TEER nos pontos de tempo indicados.

Conforme mostrado na Figura 2A, as células tratadas com DMSO mostraram muito pouca recuperação de TEER. As células tratadas com o Composto A mostraram recuperação imediata de TEER.

Os resultados demonstram que a TEER danificada, uma função  
10 da barreira medida de células endoteliais, recupera-se rapidamente após tratamento com o Composto A.

#### EXEMPLO 7

Células endoteliais microvasculares humanas (adultas) (HM-VEC-AD) foram crescidas para confluência. As células foram em seguida  
15 expostas a uma atmosfera de nitrogênio por 30 minutos e retornaram à atmosfera normal de ar. Níveis de ATP foram monitorados nos pontos de tempos indicados usando um sistema de ensaio luciferina-luciferase (*ATPlite*, Perkin Elmer).

Conforme mostrado na Figura 2B, níveis de ATP diminuíram  
20 quando as células foram expostas à atmosfera de nitrogênio. Níveis de ATP retornaram mais rapidamente nas células tratadas com 5 nM de Composto A comparadas com as células tratadas com 0,01% de DMSO isolado.

#### EXEMPLO 8

Ratos machos GK/Jcl, um modelo espontâneo de diabetes não-  
25 insulino dependente, foram anestesiados por uma injeção intraperitoneal de tiobutabarbital sódio. Temperatura corporal (temperatura retal) dos animais foi mantida em aproximadamente 37°C em todo o experimento com uma almofada de aquecimento. Após depilar o dorso do pé do membro inferior direito com um creme depilatório, o fluxo sanguíneo do tecido cutâneo (CTBF)  
30 foi medido antes (linha de referência) e 20 minutos após administração intravenosa de Composto A ou do veículo usando um fluxômetro a laser Doppler do tipo não-contato (*FLO-N1*, Omegawave Inc., Japão). Dados foram ex-

pressos como % comparada com o fluxo sangüíneo do tecido cutâneo da linha de referência.

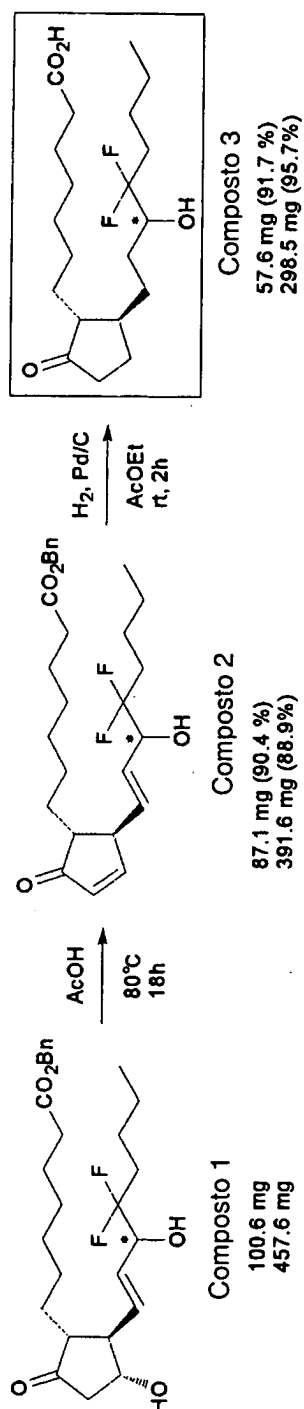
Conforme mostrado na Tabela 5, o Composto A significativamente aumentou o fluxo sangüíneo do tecido cutâneo nos ratos diabéticos espontâneos quando comparado com o veículo.

Tabela 5

Efeito de Composto A no fluxo sangüíneo do tecido cutâneo em ratos diabéticos espontâneos

| Grupo                 | Dose<br>µg/kg, i.v. | n | Fluxo Sangüíneo de Tecido Cutâneo<br>comparado com a linha de referência (%) |
|-----------------------|---------------------|---|------------------------------------------------------------------------------|
| Veículo<br>(Controle) | 0                   | 5 | 103 ± 2                                                                      |
| Composto A            | 20                  | 5 | 122 ± 1*                                                                     |

Dados são apresentados como média ± S.E., \* $p < 0,05$  comparada com o grupo de controle de veículo.

Exemplo de Síntese 1Síntese de 16,16-difluór-PGA<sub>1</sub> éster benzílico (2)

16,16-Difluór-PGE<sub>1</sub> éster benzílico (1) (457,8 mg, 0,95 mmol) foi dissolvido em ácido acético (13,7 mL, 0,24 mol), e a solução foi agitada a

5 80°C por 18 horas. A mistura reacional foi resfriada a temperatura ambiente.

10 mL de tolueno foram adicionados à solução e concentrados sob pressão reduzida. Essa operação foi repetida cinco vezes para ácido acético removido. O resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica-gel (sílica-gel: FL60D (70 g), *Fuji Silysia*, hexano/acetato de etila (2:1)) para obter o composto (2) como óleo amarelo. Rendimento: 391,6 mg (88,9%).

Síntese de 11-desóxi-13,14-diidro-16,16-difluor-PGE<sub>1</sub> (3)

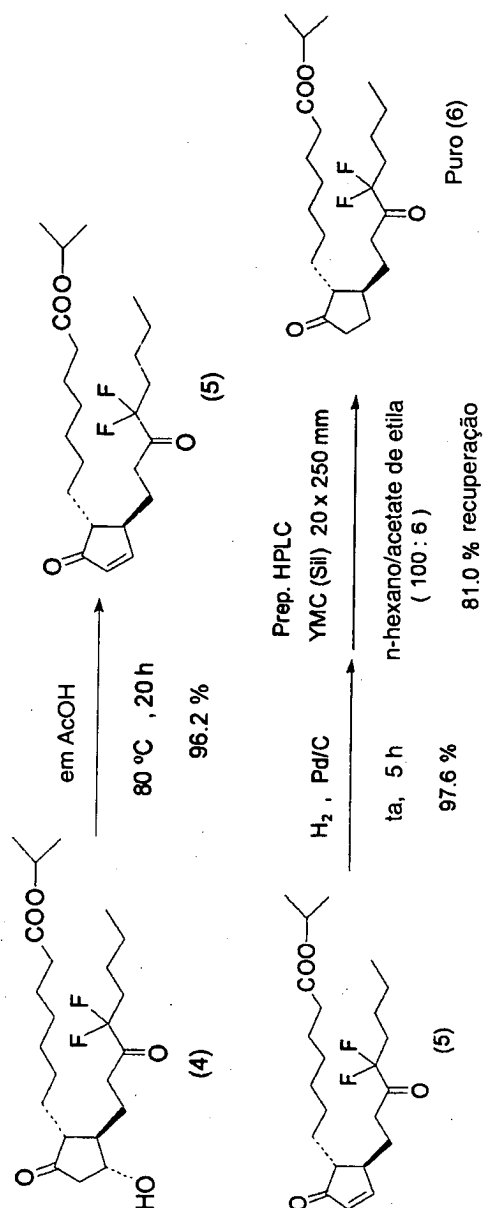
16,16-Difluor-PGA<sub>1</sub> éster benzílico (composto (2)) (382,5 mg, 0,83 mmol) foi hidrogenado em acetato de etila (10 mL) sob a presença de paládio-carbono a 10% (57,4 mg, umidade com 50% p/p de água) sob temperatura ambiente, sob pressão atmosférica por 2 horas. A mistura reacional foi filtrada através de uma almofada de *Celite*, a torta de filtro foi lavada com acetato de etila, e em seguida o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica-gel (sílica-gel BW-300SP (50 g, umidade com 15% p/p de água), *Fuji Silysia*, hexano/acetato de etila (1:1)) para obter o composto bruto (3) (298,5 mg, 95,7%).

O composto bruto (3) foi combinado com uma outra porção do composto bruto. E em seguida, totalmente cerca de 350 mg do composto bruto foi purificado através de HPLC preparativa (YMC-Pack D-SIL-5-06 20×250mm, hexano/2-propanol/ácido acético (250:5:1), 20 mL/min) para obter o composto (3) como óleo incolor. Rendimento: 297,3 mg (recuperação por purificação através de HPLC: 83,5%).

RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,94 (3H, t, J = 7,1Hz), 1,22-2,29 (28H, m), 2,34 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,65-3,81 (1H, m).

RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13,70, 22,40, 23,25, 24,32, 26,28, 26,63, 27,18, 27,58, 28,49, 29,09, 30,39, 31,77 (t, J = 24,4Hz), 33,67, 37,63, 41,05, 54,76, 72,73 (t, J = 29,0 Hz), 124,09 (t, J = 244,3 Hz), 179,07, 220,79.

### Exemplo de Síntese 2



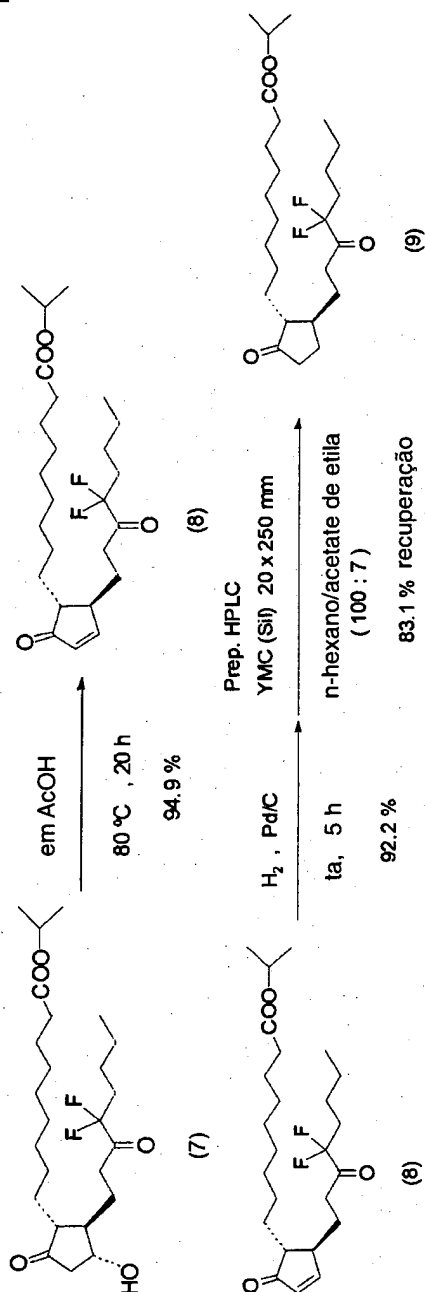
onde:

HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*) – Cromatografia Líquida de Alta Eficiência preparativa.

- 5 De acordo com a maneira similar descrita no Exemplo de Síntese 1, 11-desóxi-13,14-diidro-15-ceto-16,16-difluór-PGE<sub>1</sub> éster isopropílico (Composto (6)) foi obtido como óleo incolor pela reação acima em duas etapas. Rendimento: 0,285 g (1ª etapa: 96,2%, 2ª etapa: 97,6%, Purificação através de HPLC: recuperação 81,0%). RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) e
- 10 RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do Composto (6) são mostradas nas Figuras 3

e 4, respectivamente.

### Exemplo de Síntese 3



onde:

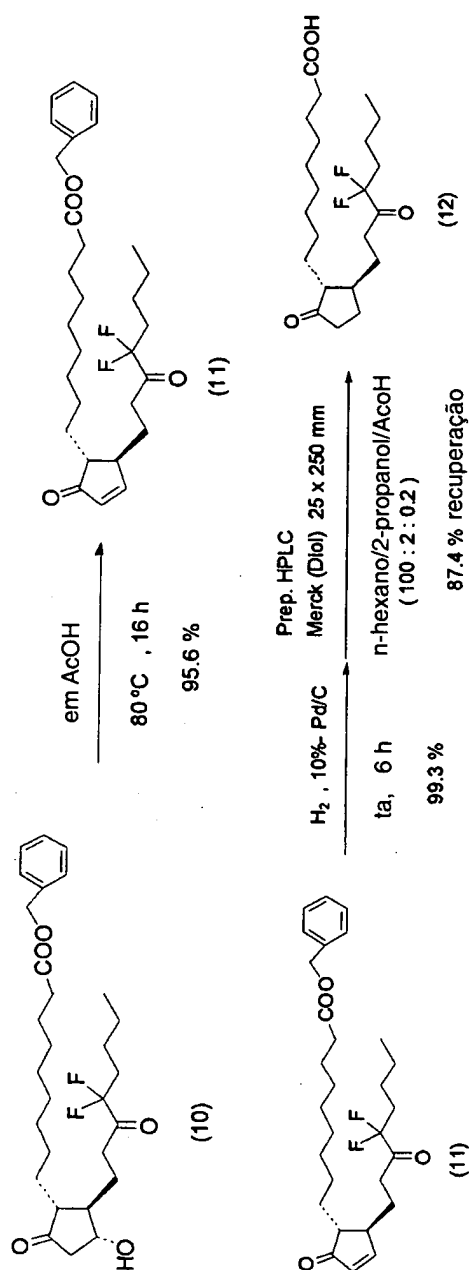
- 5 HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*) – Cromatografia Líquida de Alta Eficiência preparativa.

De acordo com a maneira similar descrita no Exemplo de Síntese 1, 2-decarbóxi-2-(2-carboxietil)-11-desóxi-13,14-diidro-15-ceto-16,16-difluór-PGE<sub>1</sub> éster isopropílico (Composto (9)) foi obtido como óleo incolor.

- 10 Rendimento: 0,402 g (1<sup>a</sup> etapa: 94,9%, 2<sup>a</sup> etapa: 92,2%, purificação através

de HPLC: recuperação 83,1%). RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) e RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do Composto (9) são mostradas nas Figuras 5 e 6, respectivamente.

#### Exemplo de Síntese 4



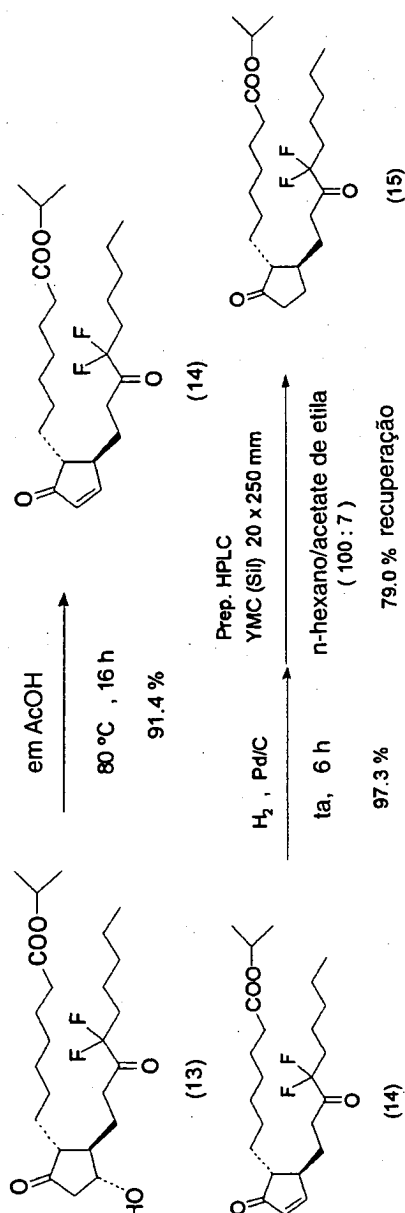
5 onde:

HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*) – Cromatografia Líquida de Alta Eficiência preparativa.

De acordo com a maneira similar descrita no Exemplo de Síntese 1,2-decarbóxi-2-(2-carboxietil)-11-desóxi-13,14-diidro-15-ceto-16,16-di-

flúor-PGE<sub>1</sub> (Composto (12)) foi obtido como óleo incolor. Rendimento: 0,696 g (1ª etapa: 95,6%, 2ª etapa: 99,3%, purificação através de HPLC: recuperação: 87,4%). RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) e RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do Composto (12) são mostradas nas Figuras 7 e 8, respectivamente.

## 5 Exemplo de Síntese 5



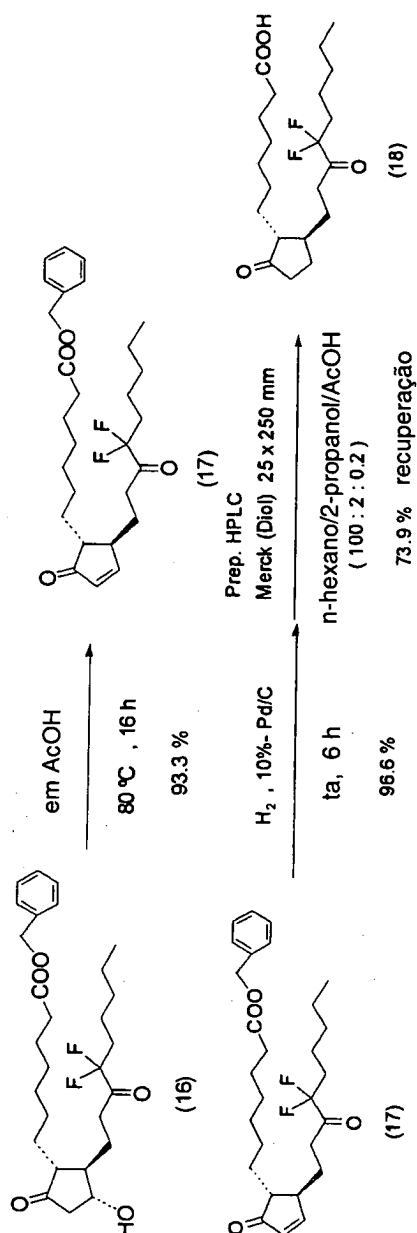
onde:

HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*) – Cromatografia Líquida de Alta Eficiência preparativa.

De acordo com a maneira similar descrita no Exemplo de Sínte-

se 1,11-desóxi-13,14-diidro-15-ceto-16,16-difluór-20-metil-PGE<sub>1</sub> éster isopropílico (Composto (15)) foi obtido como óleo incolor. Rendimento: 0,271 g (1ª etapa: 91,4%, 2ª etapa: 97,3%, purificação através de HPLC: recuperação: 79,0%). RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) e RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do Composto (15) são mostradas nas Figuras 9 e 10, respectivamente.

#### Exemplo de Síntese 6

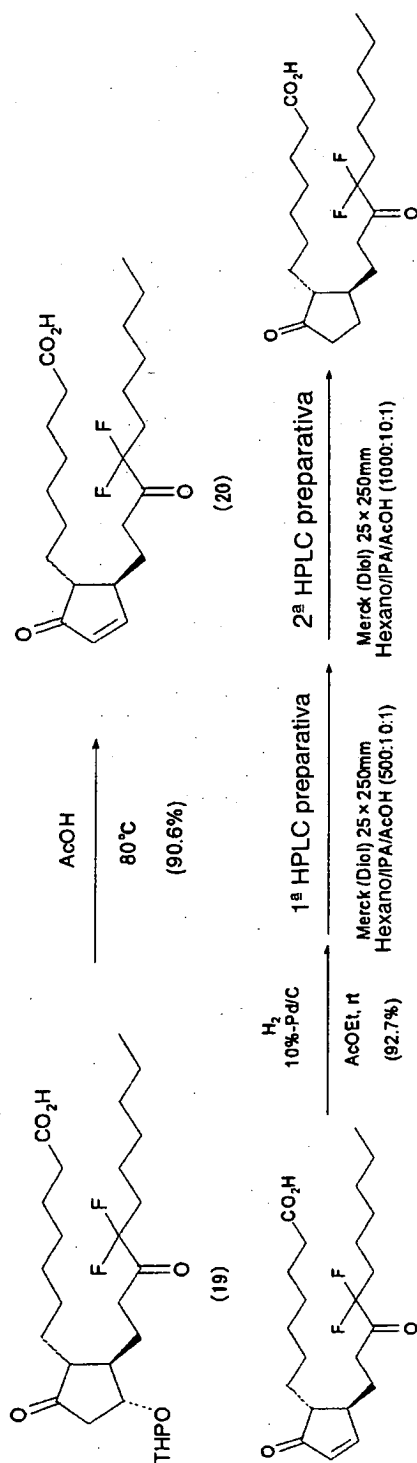


onde:

HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*) – Cromatografia Líquida de Alta Eficiência preparativa.

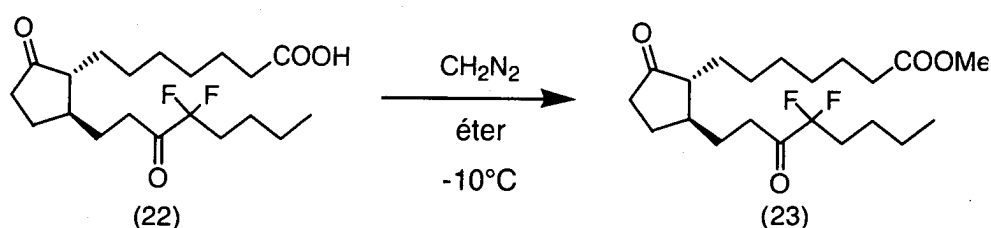
se 1, 11-desóxi-13,14-diidro-15-ceto-16,16-difluór-20-metil-PGE<sub>1</sub> (Composto (18)) foi obtido como óleo incolor. Rendimento: 0,637 g (1ª etapa: 93,3%, 2ª etapa: 96,6%, purificação através de HPLC: recuperação: 73,9%). RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) e RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do Composto (18) são mostradas nas Figuras 11 e 12, respectivamente.

#### Exemplo de Síntese 7

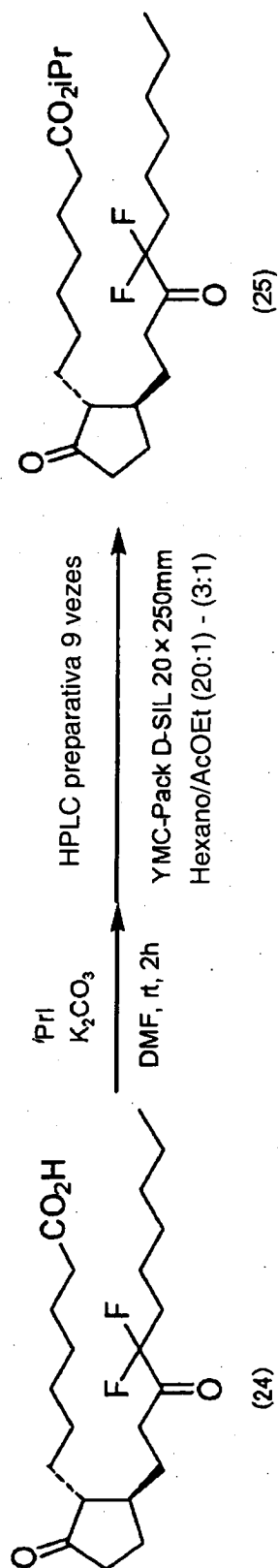


De acordo com a maneira similar descrita no Exemplo de Síntese 1, 11-desóxi-13,14-diidro-15-ceto-16,16-difluór-20-etil-PGE<sub>1</sub> (Composto (21)) foi obtido como óleo incolor. Rendimento: 0,401 g (1ª etapa: 90,6%, 2ª etapa: 92,7%, Purificação através de HPLC: recuperação: 29,2%). RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) e RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do Composto (21) são mostradas nas Figuras 13 e 14, respectivamente.

#### Exemplo de Síntese 8

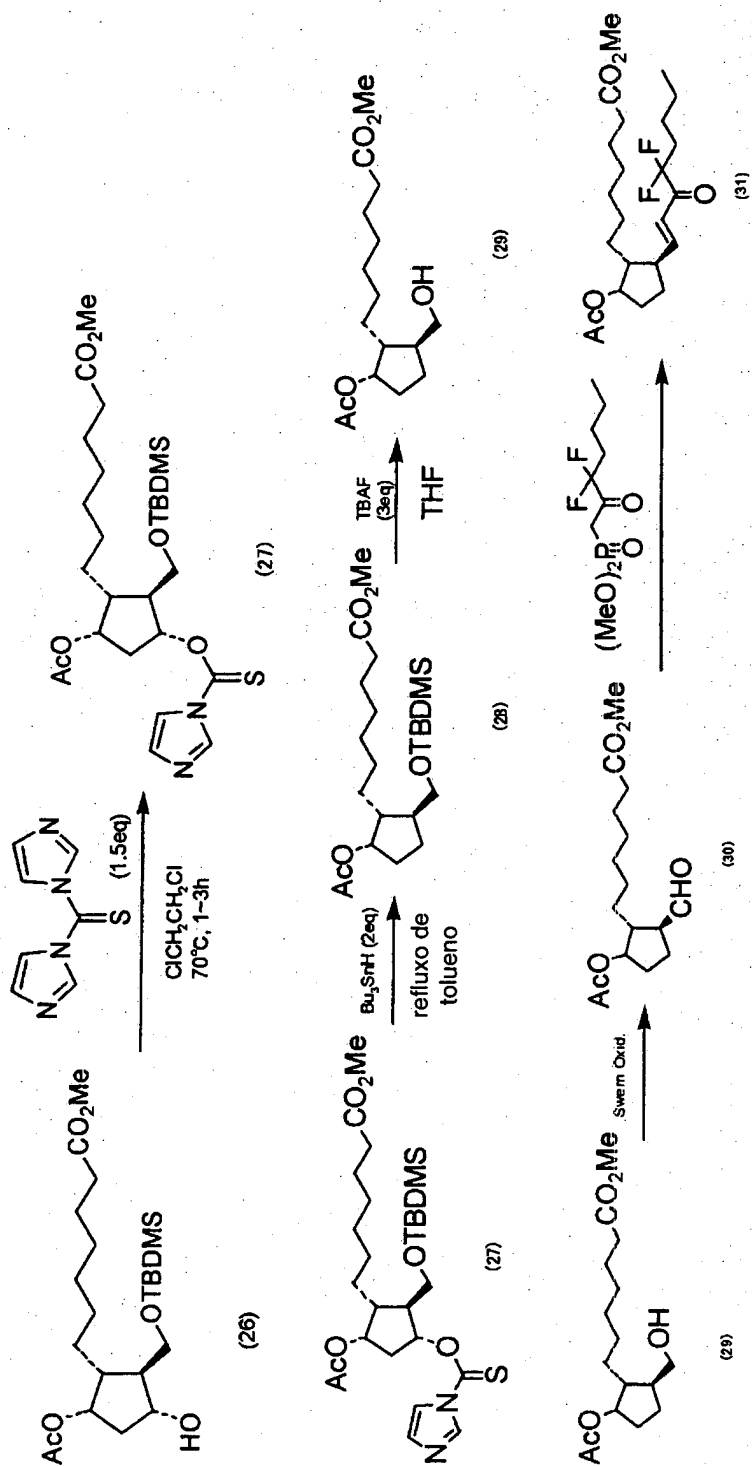


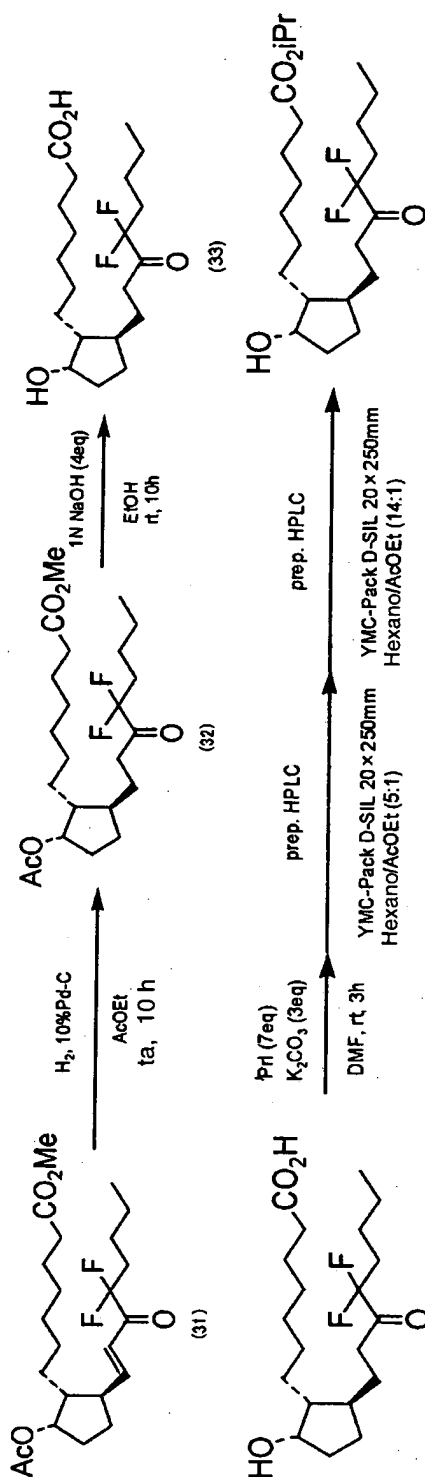
11-desóxi-13,14-diidro-15-ceto-16,16-difluór-PGE<sub>1</sub> éster metílico (Composto (23)) foi obtido como óleo incolor através de esterificação de composto (22) com diazometano. Rendimento: 0,860 g (72,9%, após purificação através de cromatografia em coluna de sílica-gel). RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) e RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do Composto (23) foram mostradas nas Figuras 15 e 16.

Exemplo de Síntese 9

O Composto (24) (0,67 g, 1,66 mmols) foi dissolvido em DMF (13 mL), e  $K_2CO_3$  adicionado (460,1 mg, 3,33 mmols) e iodeto de isopropila (831  $\mu$ L, 8,32 mmols). A solução foi agitada sob temperatura ambiente por 2 horas. A mistura reacional foi resfriada com gelo, água adicionada (10 mL) e salmoura, e extraída com acetato de etila (30 mL). A camada orgânica foi lavada com salmoura (10 mL), secada com sulfato de magnésio anidro e em seguida concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica-gel (sílica-gel FL60D (50 g), *Fuji Silysia*, hexano/acetato de etila (5:1)) para obter 11-desóxi-13,14-diidro-15-ceto-16,16-diflúor-20-etil-PGE<sub>1</sub> éster isopropílico bruto (composto (25)) (0,70 g, 94,6%). O composto bruto (25) foi purificado através de HPLC preparativa para obter composto (25) como óleo incolor. Rendimento: 245,8 mg (35,1%). RMN de  $^1H$  (200 MHz,  $CDCl_3$ ) e RMN de  $^{13}C$  (50 MHz,  $CDCl_3$ ) para o Composto (25) são mostradas nas Figuras 17 e 18, respectivamente.

## Exemplo de Síntese 10





onde:

*prep. HPLC* = Cromatografia Líquida de Alta Eficiência preparativa.

Composto (26) (8,71 g, 20,2 mmols) foi dissolvido em 1,2-dicloroetano (70 mL) e adicionado 1,1'-tiocarbonildiimidazol (5,41 g, 30,3 mmols). A solução foi agitada a 70°C por um hora. A mistura reacional foi

resfriada a temperatura ambiente, e em seguida concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica-gel (sílica-gel BW-300SP (650 g), *Fuji Silysia*, hexano/acetato de etila (1:1)) para obter o composto (27) como óleo amarelo-claro (10,61 g, 97,0%).

5                 $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (11,21 g, 38,5 mmols) foi dissolvido em tolueno (224 mL), e submetido a refluxo através de aquecimento. A solução de Composto (27) (10,41 g, 19,2 mmols) em tolueno (208 mL) foi gotejada à mistura reacional sob uma temperatura de refluxo por 70 minutos. E em seguida, a mistura reacional foi resfriada a temperatura ambiente concentrada sob pressão  
10                reduzida para obter o composto bruto (28) como óleo amarelo-claro.

                  O composto bruto (28) (19,2 mmols) foi dissolvido em THF (52 mL) e solução de TBAF (1,0 M em THF, 38,5 mL, 38,5 mmols) foi gotejada por 10 minutos. Após uma hora, solução de TBAF (1,0 M em THF, 19,2 mL, 19,2 mmols) foi gotejada à solução. Após agitação para 3,5 horas totais, a  
15                mistura reacional foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica-gel (sílica-gel BW-300SP (1.000 g), *Fuji Silysia*, hexano/acetato de etila (1:1)) para obter o composto (29) como óleo amarelo (4,01 g, 69,3%).

                  O Composto (31) foi obtido a partir de composto (29) por meio  
20                de oxidação de *Swern* e introdução de cadeia  $\omega$ .

                  O Composto (31) (807,4 mg, 1,88 mmols) foi hidrogenado em acetato de etila (8 mL) sob a presença de paládio-carbono a 10% sob temperatura ambiente por 2 horas.

                  A mistura reacional foi filtrada através de uma almofada de *Celite*, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para obter o composto  
25                bruto (32) como um óleo castanho-claro.

                  O composto bruto (32) (1,88 mmols) foi dissolvido em EtOH (8 mL). Solução de NaOH 1N (7,4 mL, 7,4 mols) foi gotejada à solução em temperatura ambiente por 10 minutos. A mistura reacional foi agitada em  
30                temperatura ambiente por 10 horas, e em seguida resfriada com gelo. HCl 1N (7,1 mL) foi gotejado à mistura reacional para ajustar o pH em torno de 3-4. Em seguida, a mistura reacional foi extraída com TBME (30 mL). A cama-

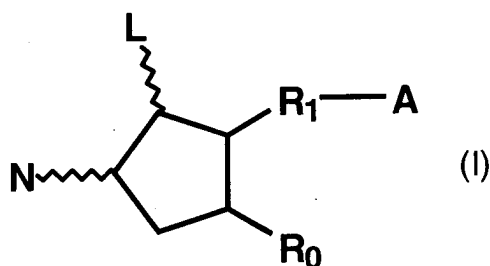
da orgânica foi lavada com água (10 mL) e salmoura (10 mL), secada com sulfato de magnésio anidro, e em seguida concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica-gel (sílica-gel 15% de água, incluindo FL-60D (80 g), *Fuji Silysia*, hexano/acetato de etila (2:1)) para obter o composto (33) como um óleo amarelo-claro (481,4 mg, 68,8%).

De acordo com a maneira similar descrita no Exemplo de Síntese 9, 11-desóxi-13,14-diidro-15-ceto-16,16-difluór-PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  éster isopropílico (composto (34)) foi obtido de composto (33) como óleo incolor. Rendimento: 166,6 mg (etapa de reação 91,9%; Purificação através de HPLC: recuperação: 55,4%). RMN de <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) e RMN de <sup>13</sup>C (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do Composto (34) são mostradas nas Figuras 19 e 20, respectivamente.

## REIVINDICAÇÕES

1. Método de tratamento de uma doença vascular periférica em um indivíduo mamífero, método este que compreende administrar uma quantidade eficaz de um composto 11-desóxi-prostaglandina ao indivíduo com necessidade do mesmo.

2. Método de acordo com a reivindicação 1, no qual o composto 11-desóxi-prostaglandina é um composto representado pela seguinte fórmula geral (I):



em que L e N são hidrogênio, hidróxi, halogênio, alquila inferior, hidróxi alquila (inferior), alcanoilóxi inferior ou oxo, no qual o anel de cinco membros poderá opcionalmente apresentar pelo menos uma ligação dupla;

A é  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{COCH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{COOH}$  ou um derivado funcional do mesmo;

$\text{R}_1$  é um hidrocarboneto alifático saturado ou insaturado bivalente inferior ou médio, o qual é não-substituído ou substituído com halogênio, alquila, hidróxi, oxo, arila ou grupo heterocíclico, e pelo menos um de átomo de carbono no hidrocarboneto alifático é opcionalmente substituído por oxigênio, nitrogênio ou enxofre; e

$\text{R}_0$  é um resíduo hidrocarboneto alifático saturado ou insaturado inferior ou médio, o qual é não-substituído ou substituído com halogênio, oxo, hidróxi, alquila inferior, alcóxi inferior, alcanoilóxi inferior, cicloalquila (inferior), cicloalquilóxi (inferior), arila, arilóxi, grupo heterocíclico ou grupo heterocíclico-óxi; alcóxi inferior; alcanoilóxi inferior; cicloalquila (inferior); cicloalquilóxi (inferior); arila; arilóxi; grupo heterocíclico; grupo heterocíclico-óxi, e pelo menos um de átomo de carbono no hidrocarboneto alifático é opcionalmente substituído por oxigênio, nitrogênio ou enxofre.

3. Método de acordo com a reivindicação 1, no qual o composto

11-desóxi-prostaglandina é um composto 11-desóxi-13,14-diidro-prostaglandina.

4. Método de acordo com a reivindicação 1, no qual o composto 11-desóxi-prostaglandina é um composto 11-desóxi-15-ceto-prostaglandina.

5 5. Método de acordo com a reivindicação 1, no qual o composto 11-desóxi-prostaglandina é um composto 11-desóxi-16-mono ou diol-prostaglandina.

6. Método de acordo com a reivindicação 1, no qual o composto 11-desóxi-prostaglandina é um composto 11-desóxi-13,14-diidro-16-mono ou diol-prostaglandina.

7. Método de acordo com a reivindicação 1, no qual o composto 11-desóxi-prostaglandina é um composto 11-desóxi-15-ceto-16-mono ou diol-prostaglandina.

8. Método de acordo com a reivindicação 1, no qual o composto 11-desóxi-prostaglandina é um composto 11-desóxi-13,14-diidro-15-ceto-16-mono ou diol-prostaglandina.

9. Método de acordo com a reivindicação 1, no qual o composto 11-desóxi-prostaglandina é um composto 11-desóxi-13,14-diidro-15-ceto-16-mono ou difluor-prostaglandina.

10. Método de acordo com a reivindicação 1, no qual o composto 11-desóxi-prostaglandina é um composto 11-desóxi-13,14-diidro-15-ceto-16-mono ou diol-prostaglandina E ou F.

11. Método de acordo com a reivindicação 1, no qual o composto prostaglandina é um composto 11-desóxi-13,14-diidro-15-ceto-16-mono ou difluor-prostaglandina E ou F.

12. Método de acordo com a reivindicação 1, no qual o composto prostaglandina é um composto 11-desóxi-13,14-diidro-15-ceto-16,16-difluor-prostaglandina E<sub>1</sub>.

13. Método de acordo com a reivindicação 1, no qual a doença vascular periférica é doença arterial periférica.

14. Método de acordo com a reivindicação 13, no qual a doença arterial periférica é arteriosclerose.

15. Composição para tratamento de uma doença vascular periférica em um indivíduo mamífero, composição esta que compreende uma quantidade eficaz de um composto 11-desóxi-prostaglandina.

5 16. Uso de um composto 11-desóxi-prostaglandina para produzir uma composição para tratamento de uma doença vascular periférica em um indivíduo mamífero, no qual a composição compreende uma quantidade eficaz de um composto 11-desóxi-prostaglandina.

10 17. Método de tratamento da parede vascular periférica danificada em um indivíduo mamífero, método este que compreende administrar uma quantidade eficaz de um composto 11-desóxi-prostaglandina ao indivíduo com necessidade desse composto.

15 18. Método de tratamento de células endoteliais vasculares periféricas danificadas em um indivíduo mamífero, método este que compreende administrar uma quantidade eficaz de um composto 11-desóxi-prostaglandina ao indivíduo com necessidade do mesmo.

Fig. 1A

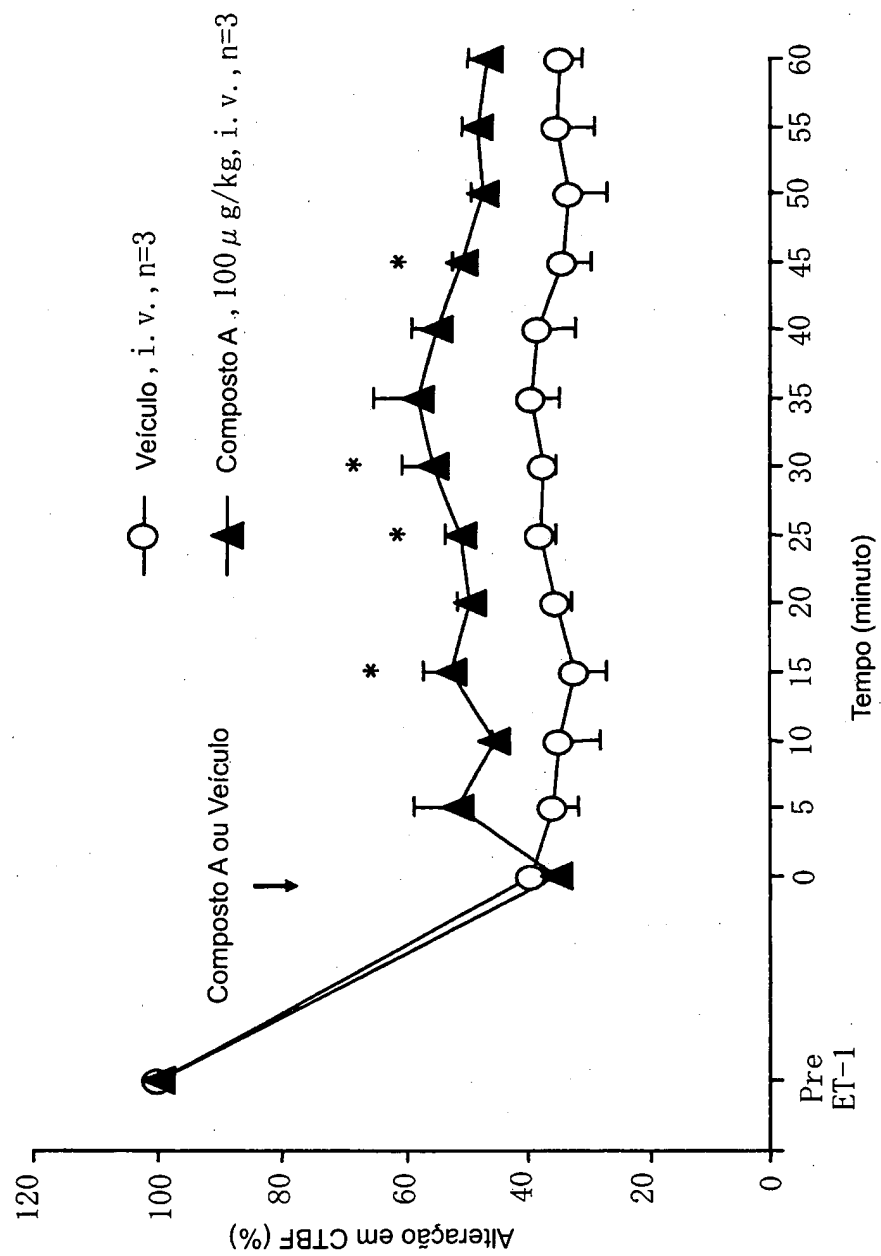
**Fig. 1A**

Fig. 1B

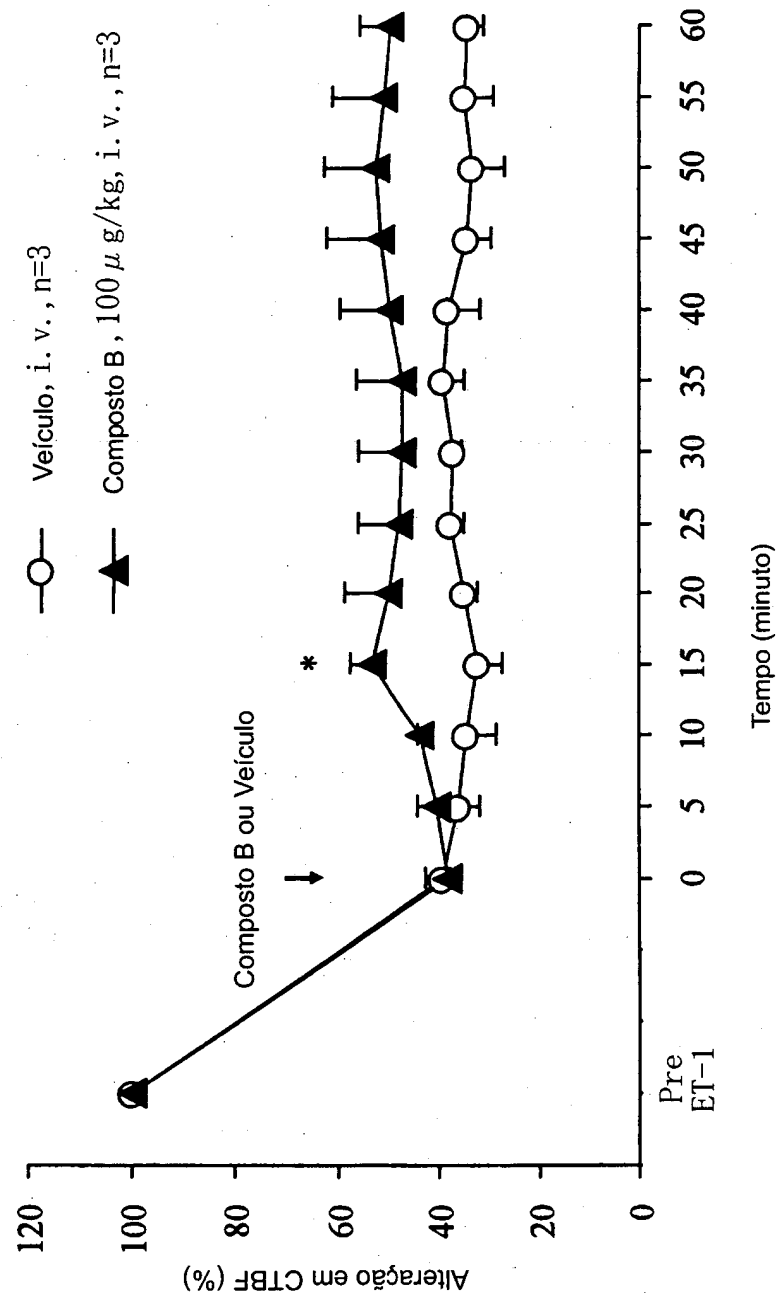
**Fig. 1B**

Fig. 2A

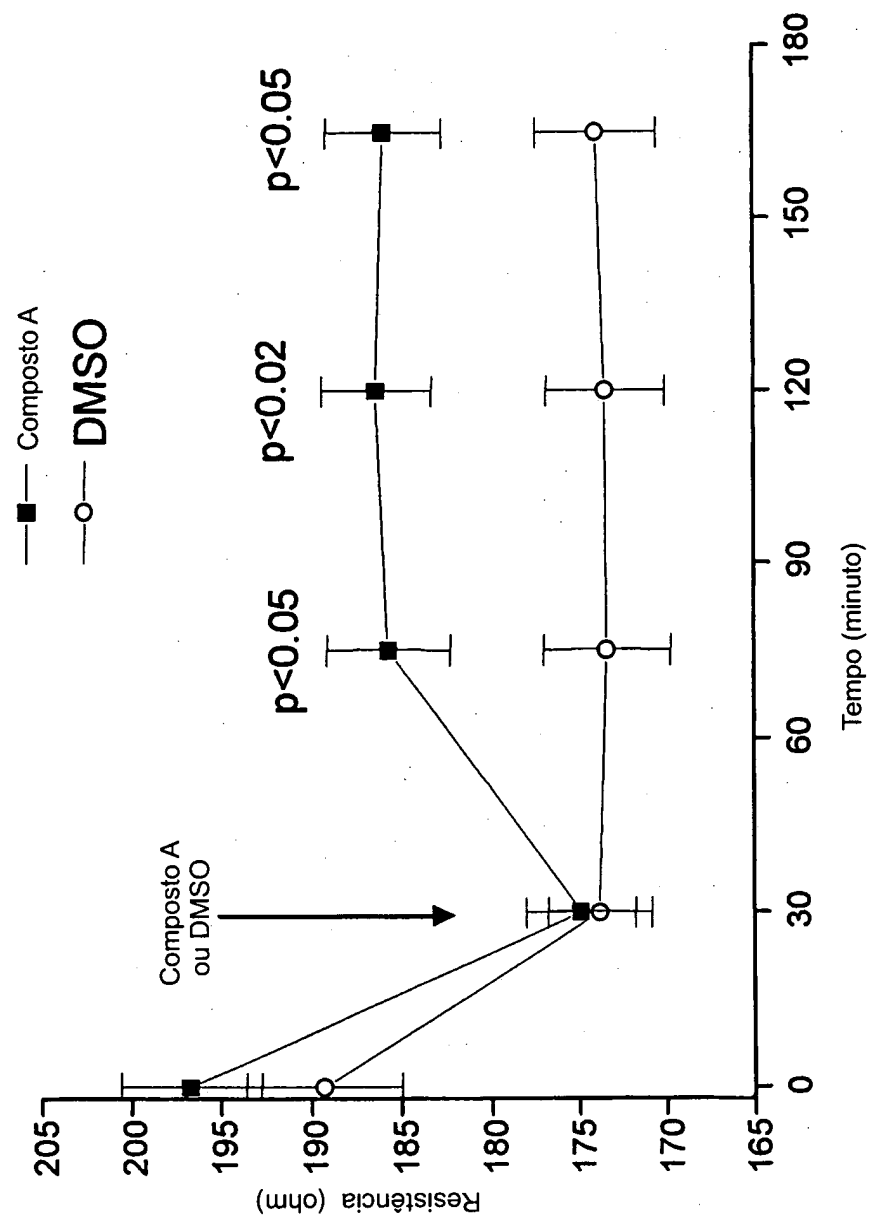
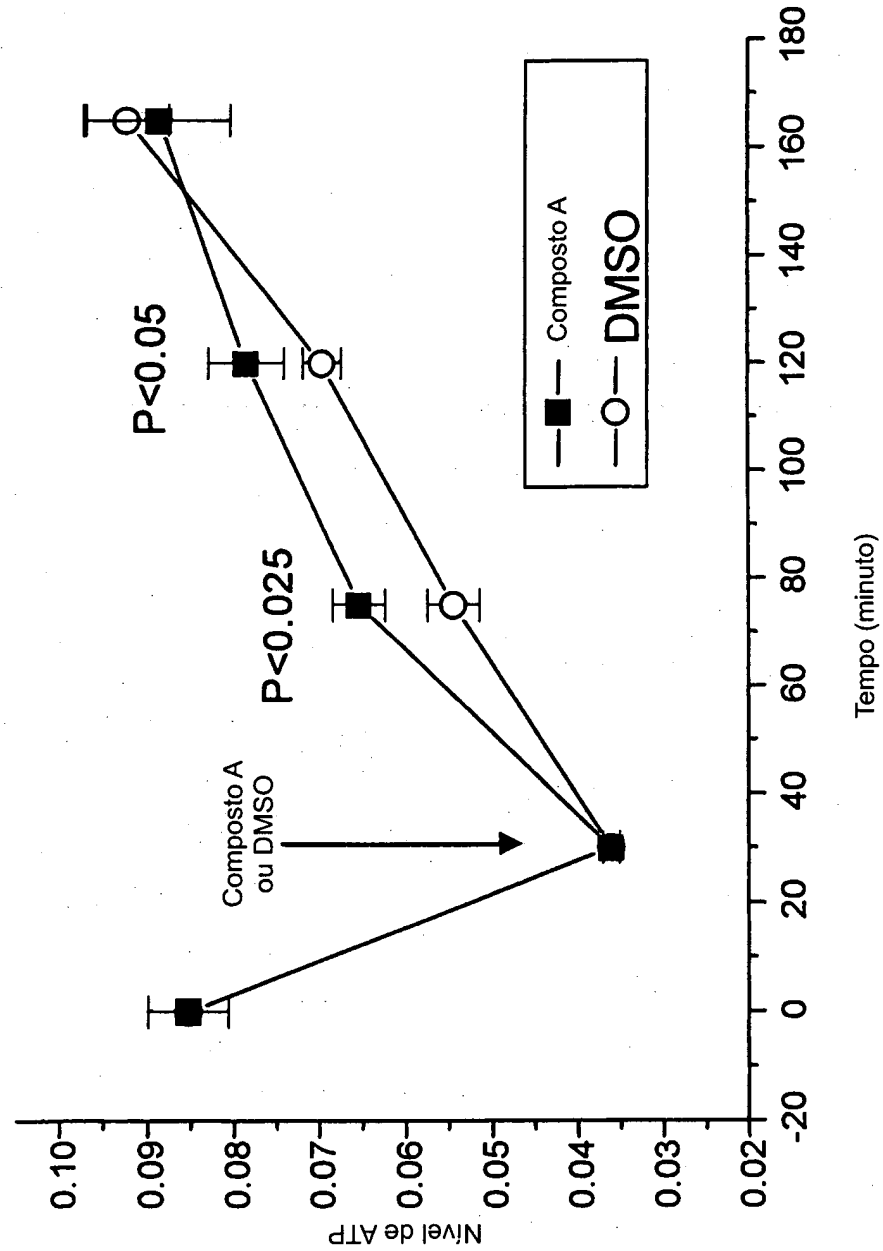
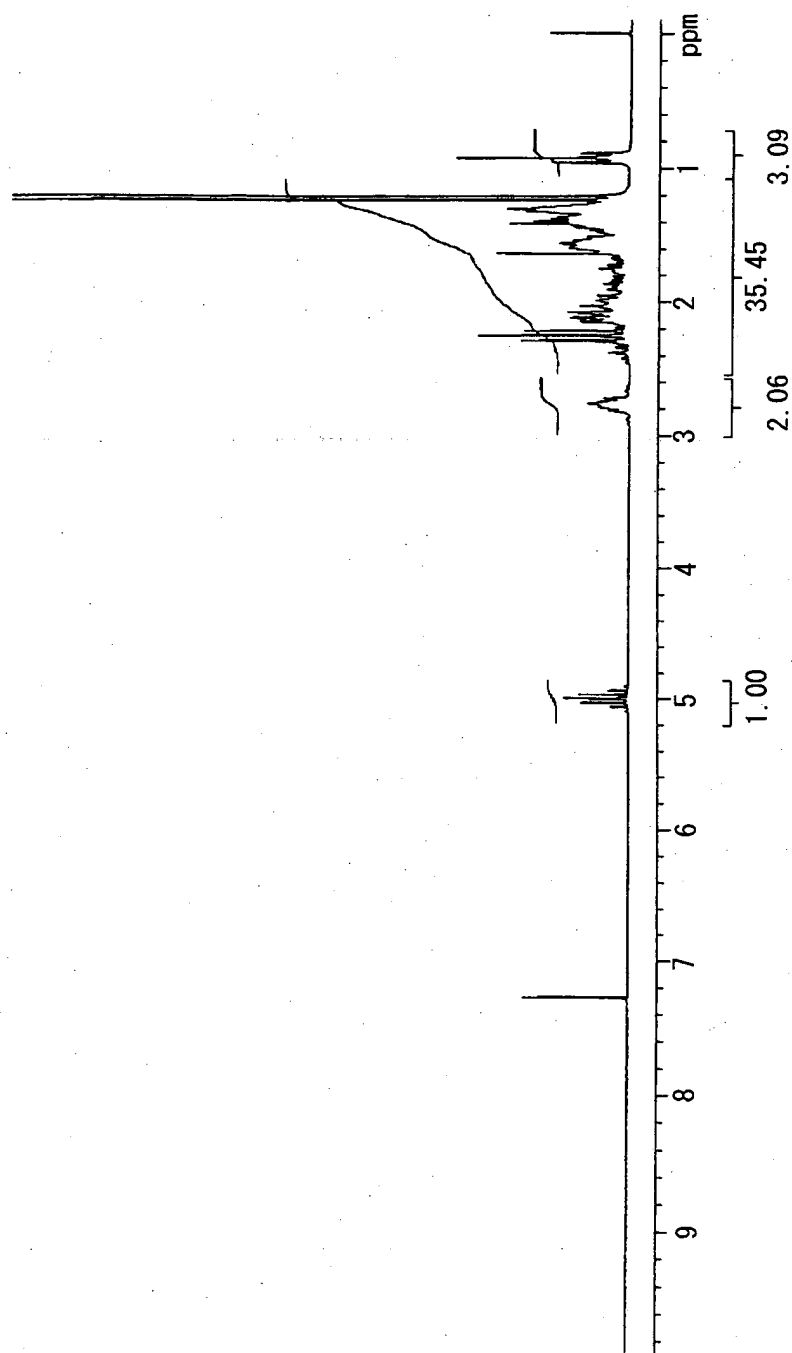
**Fig. 2A**

Fig. 2B

**Fig. 2B**

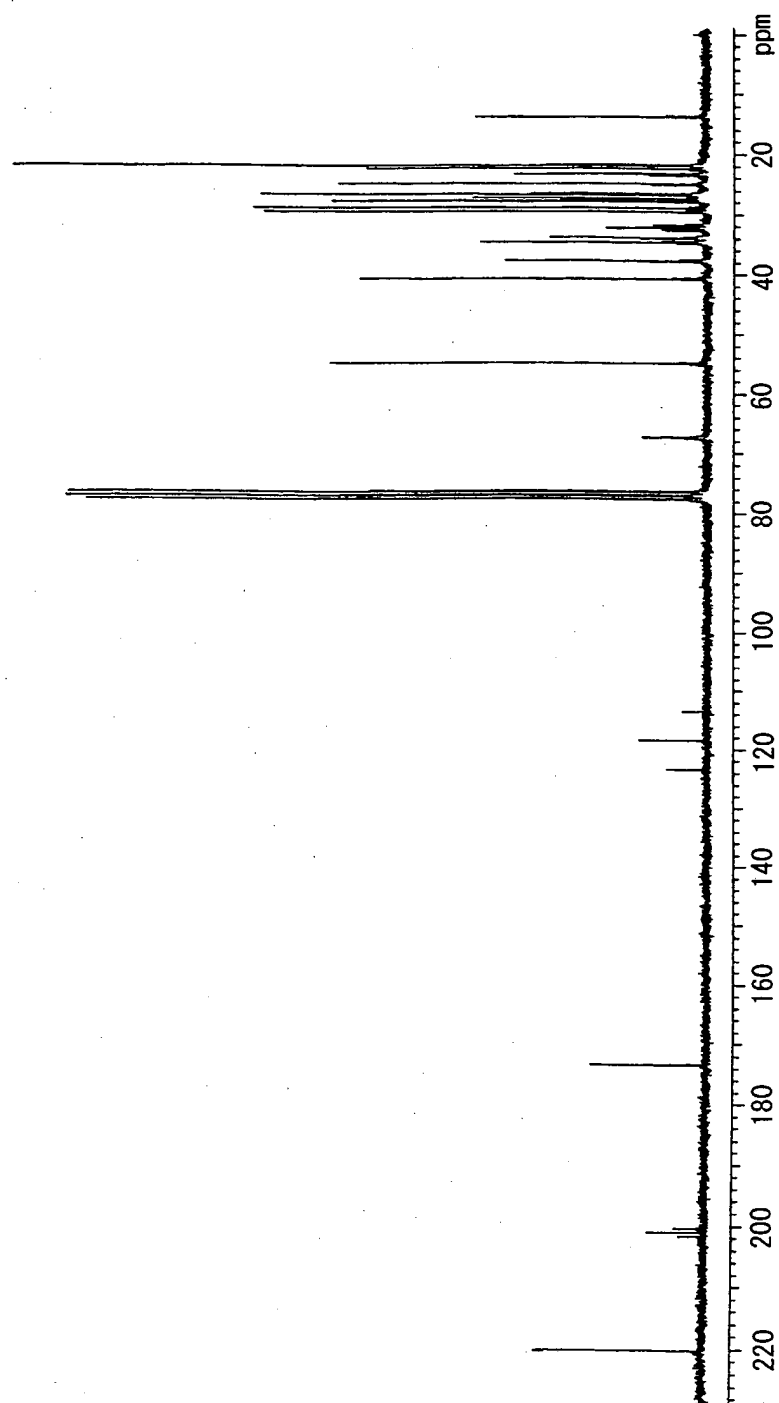
5/22

Fig. 3



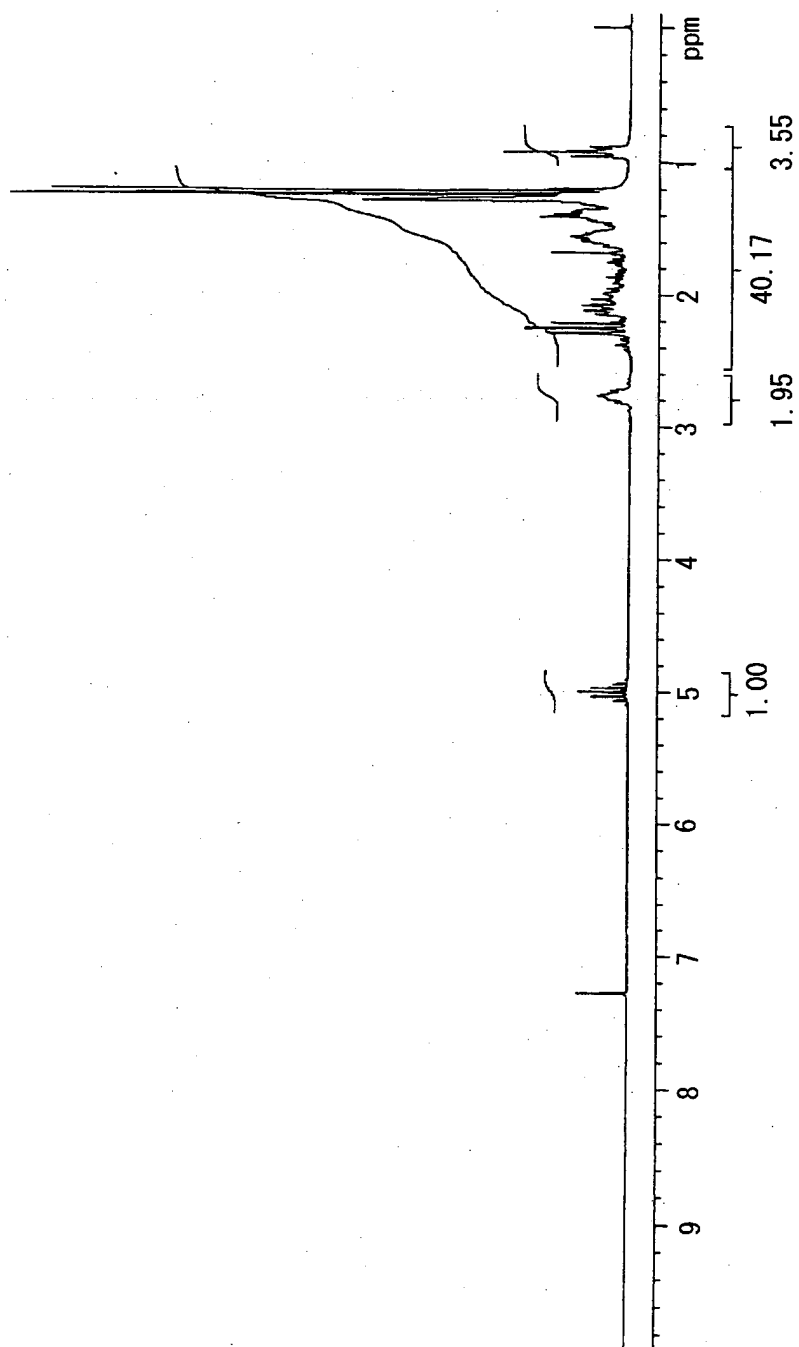
6/22

Fig. 4



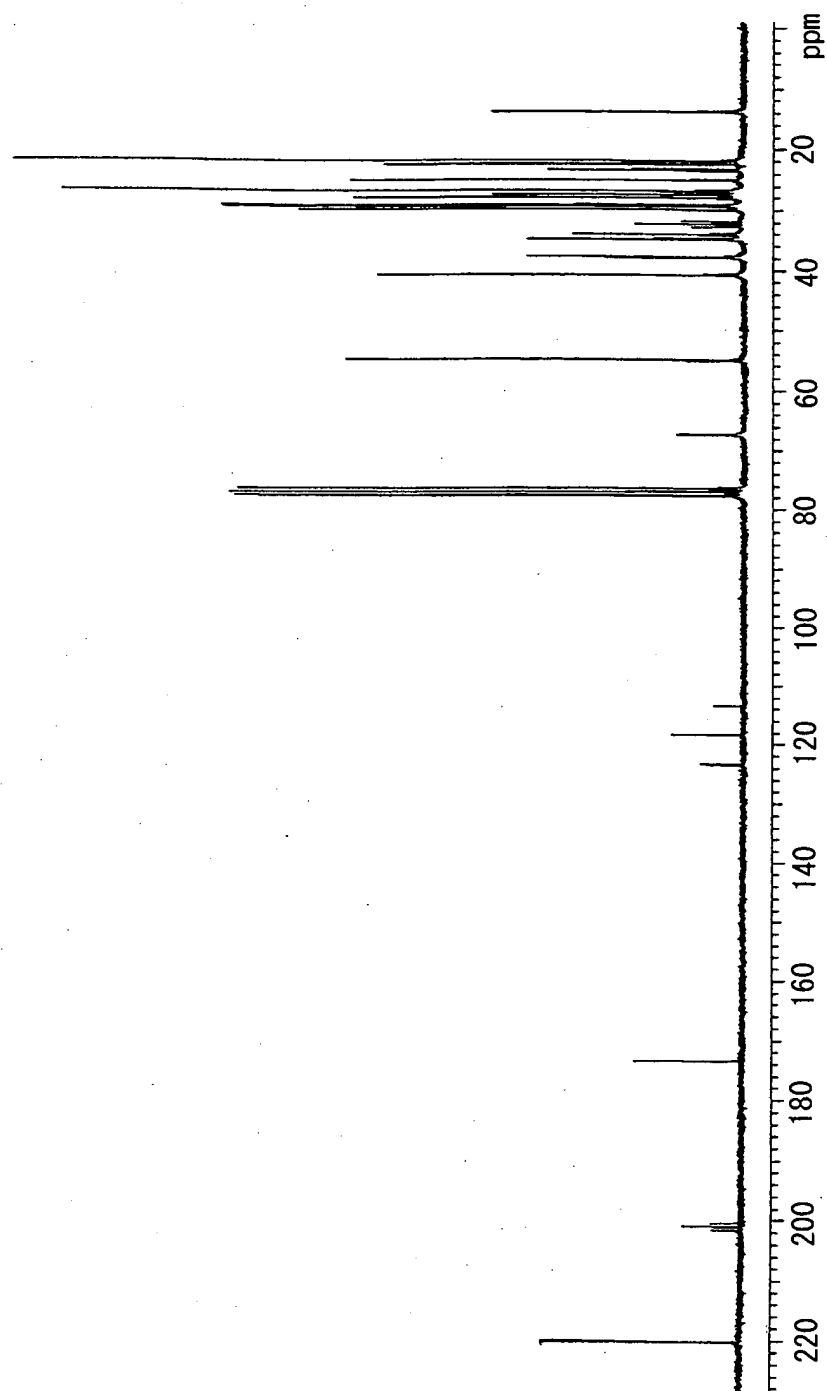
7/22

Fig. 5



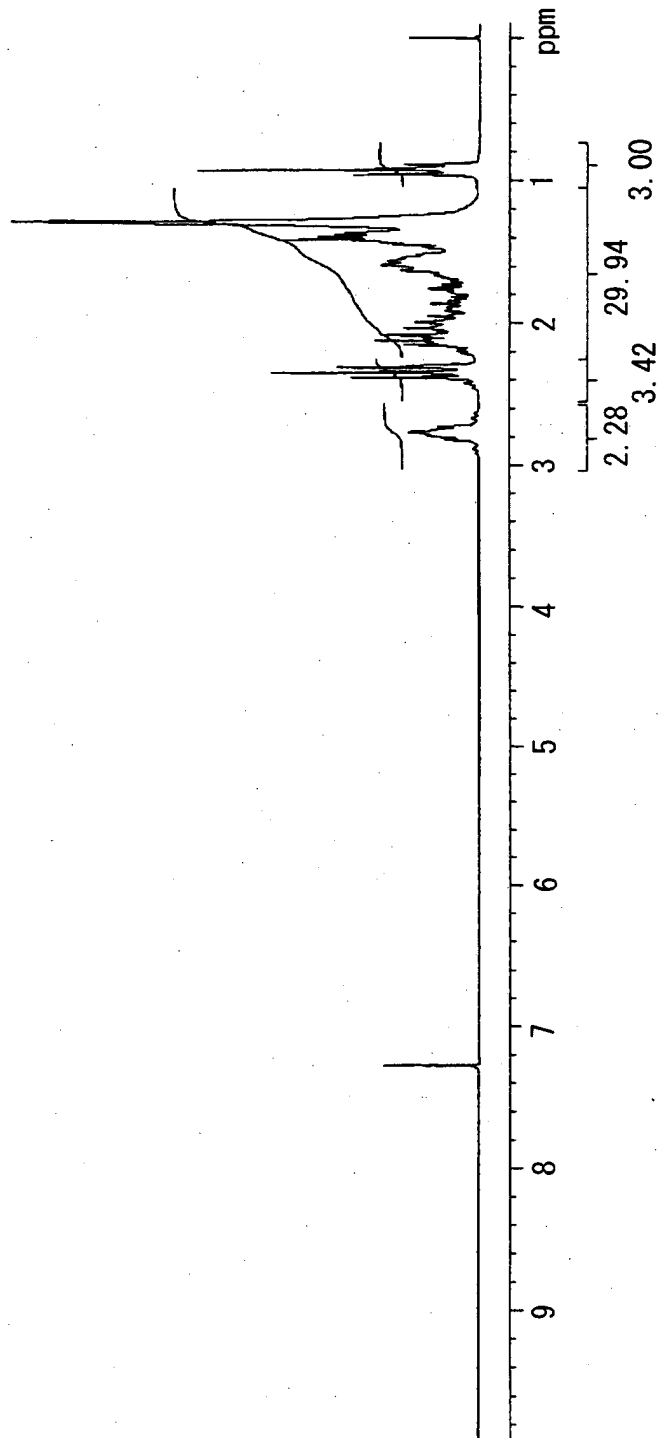
8/22

Fig. 6



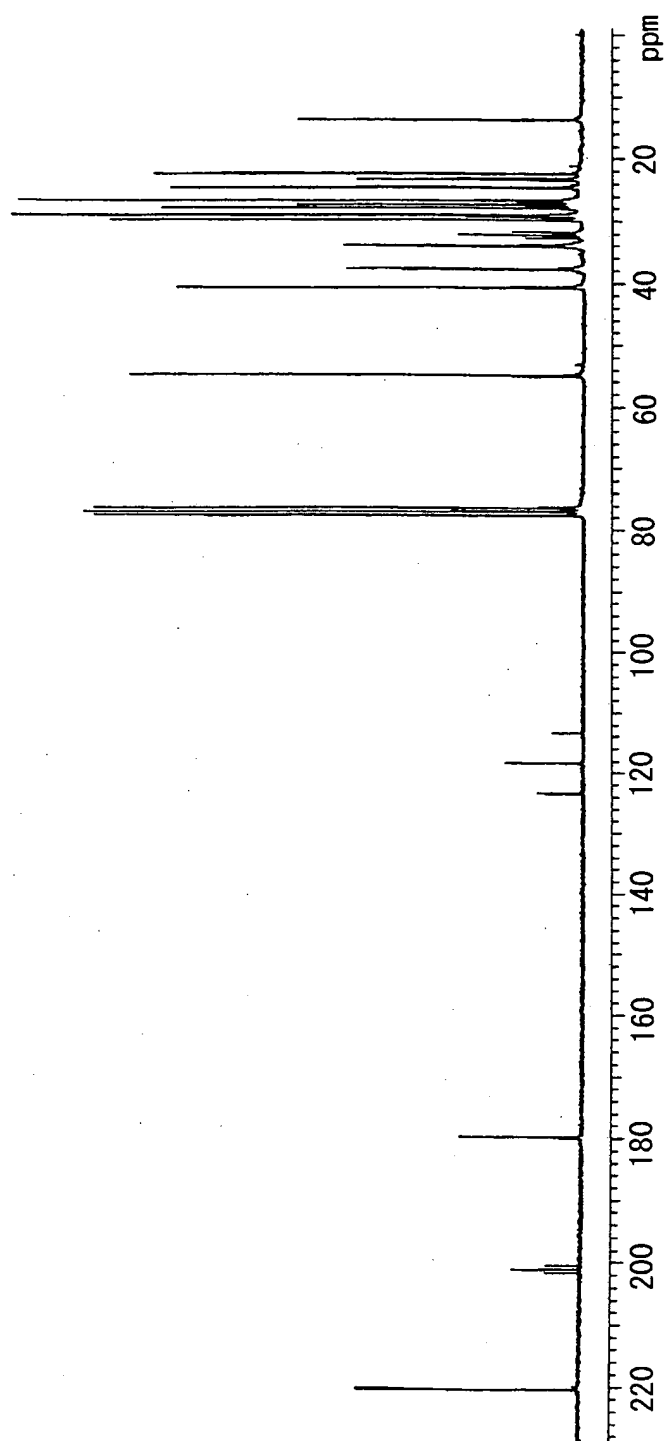
9/22

Fig. 7



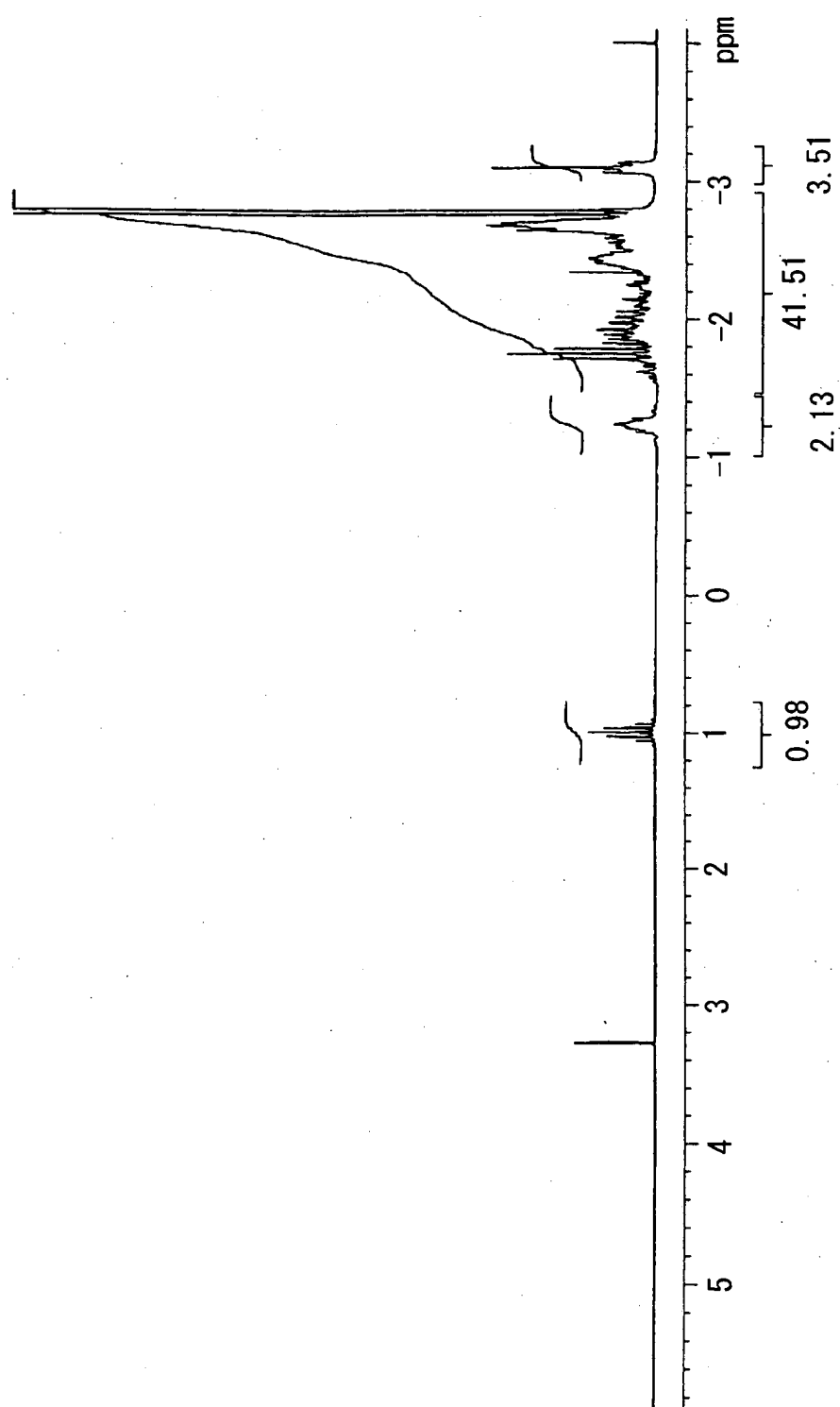
10/22

Fig. 8



11/22

Fig. 9



12/22

Fig. 10

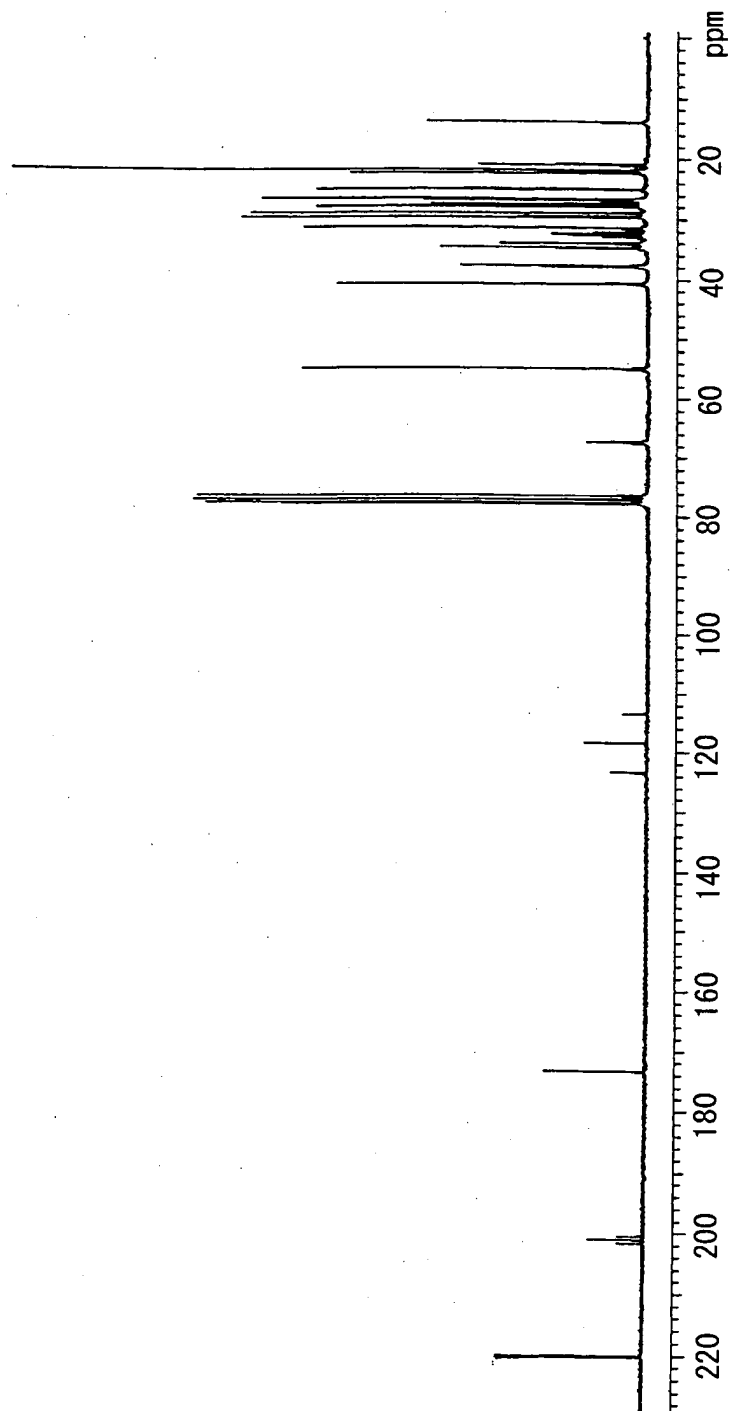
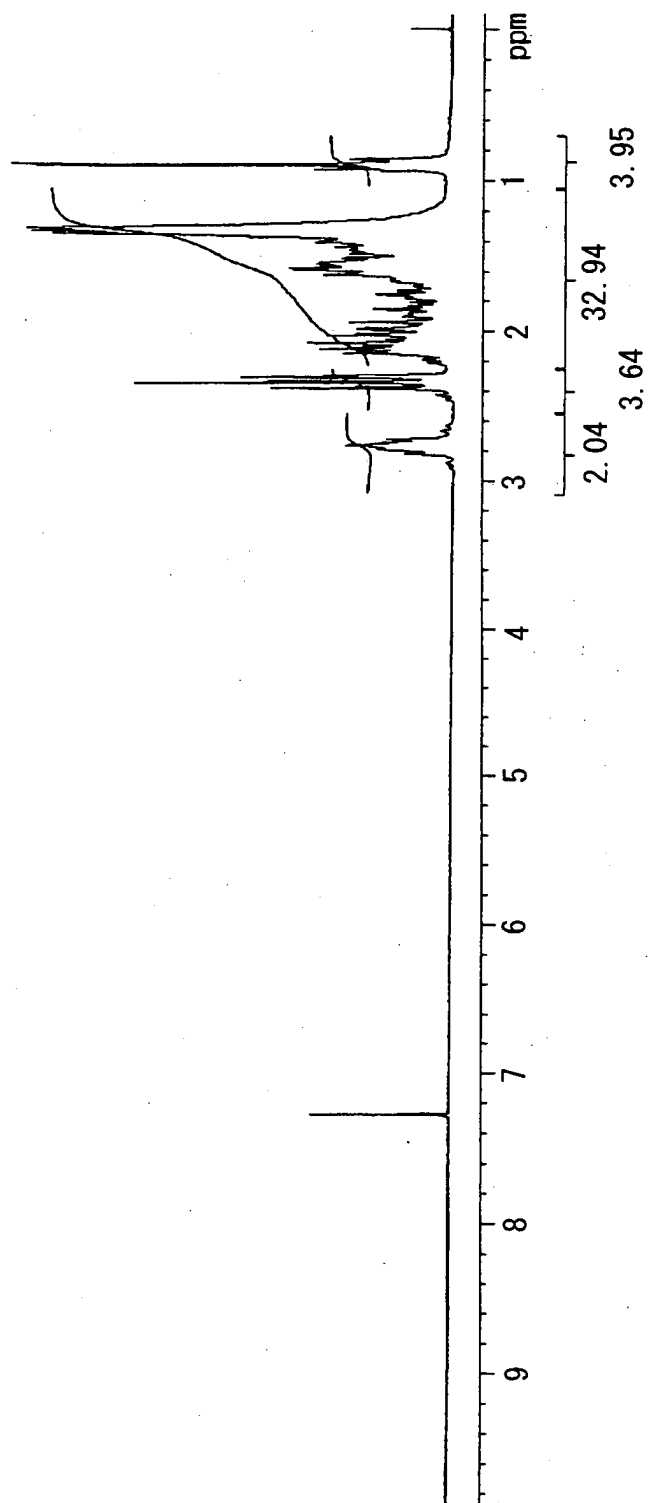
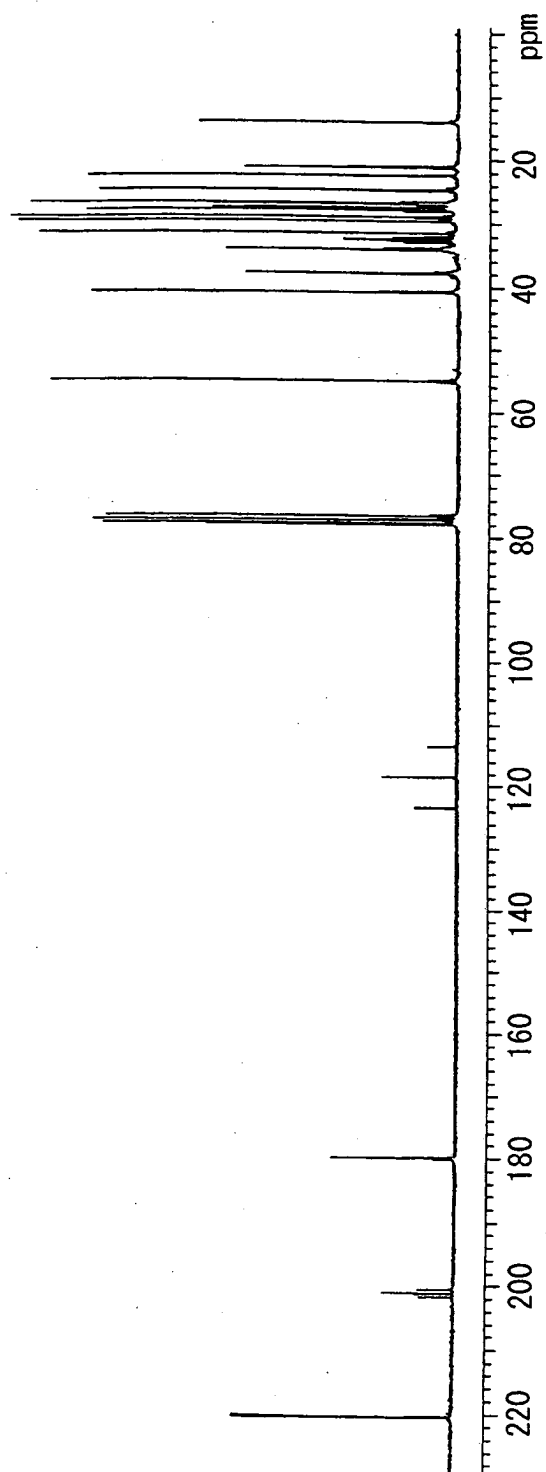


Fig. 11



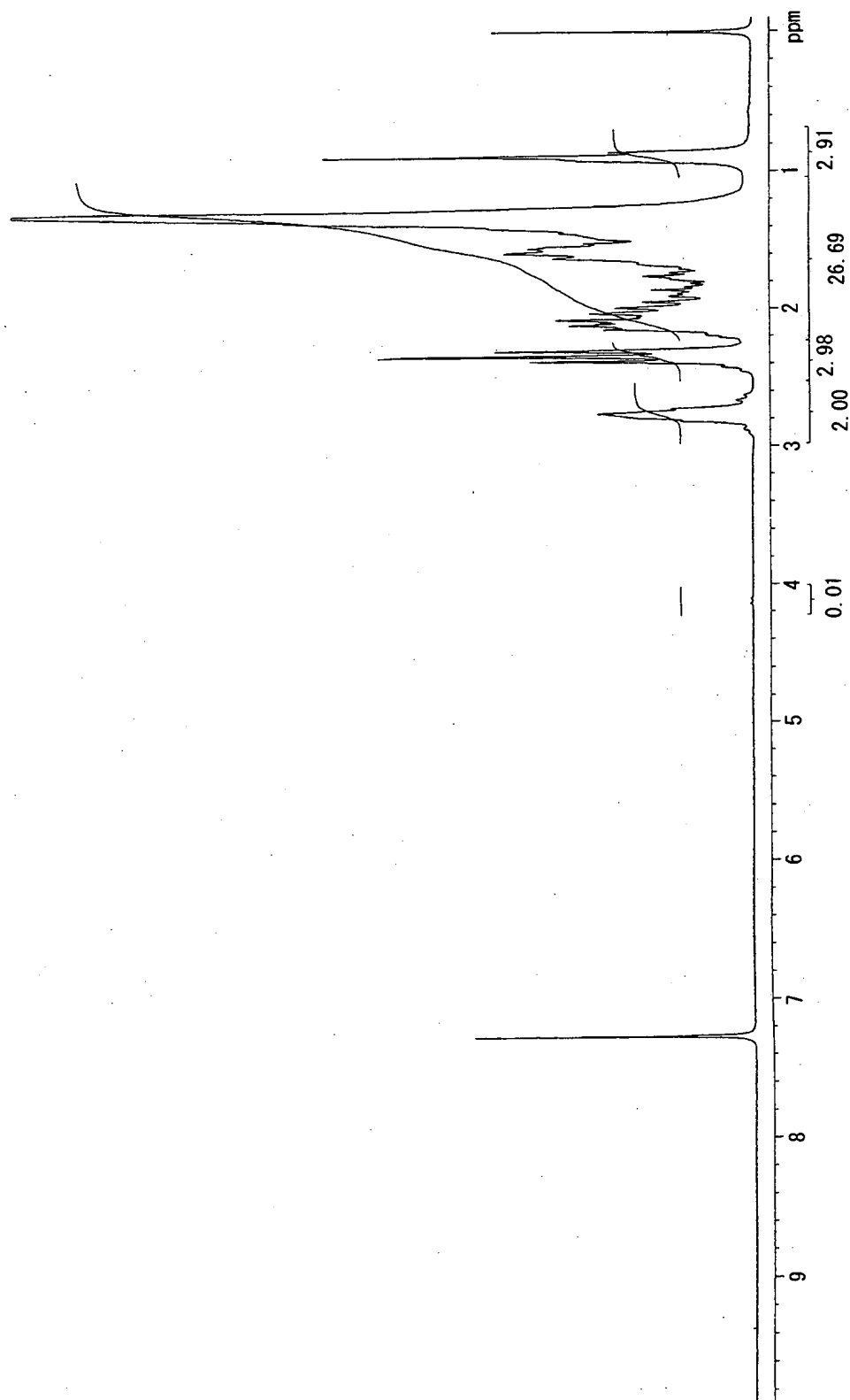
14/22

Fig. 12



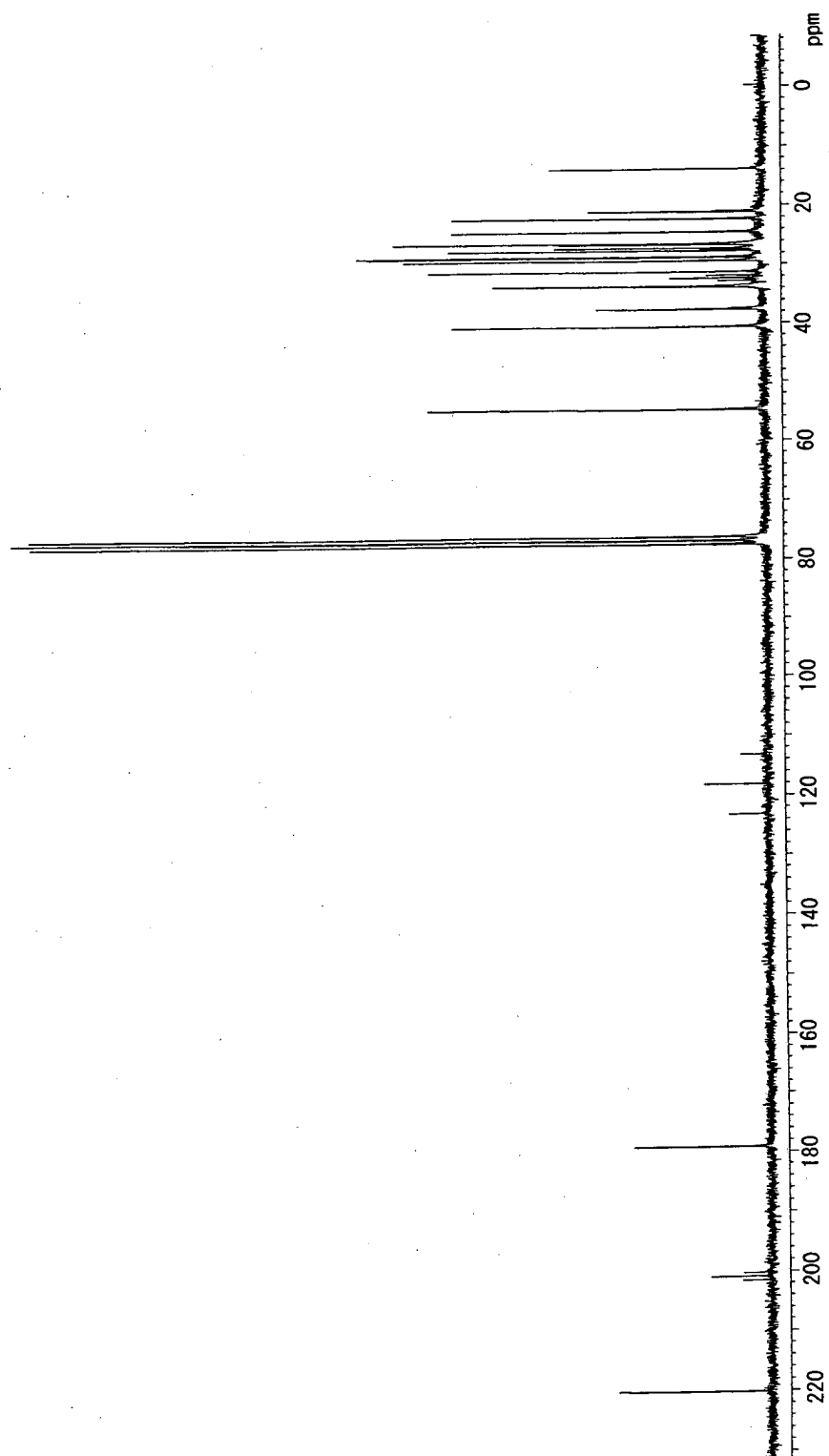
15/22

Fig. 13



16/22

Fig. 14



17/22

Fig. 15

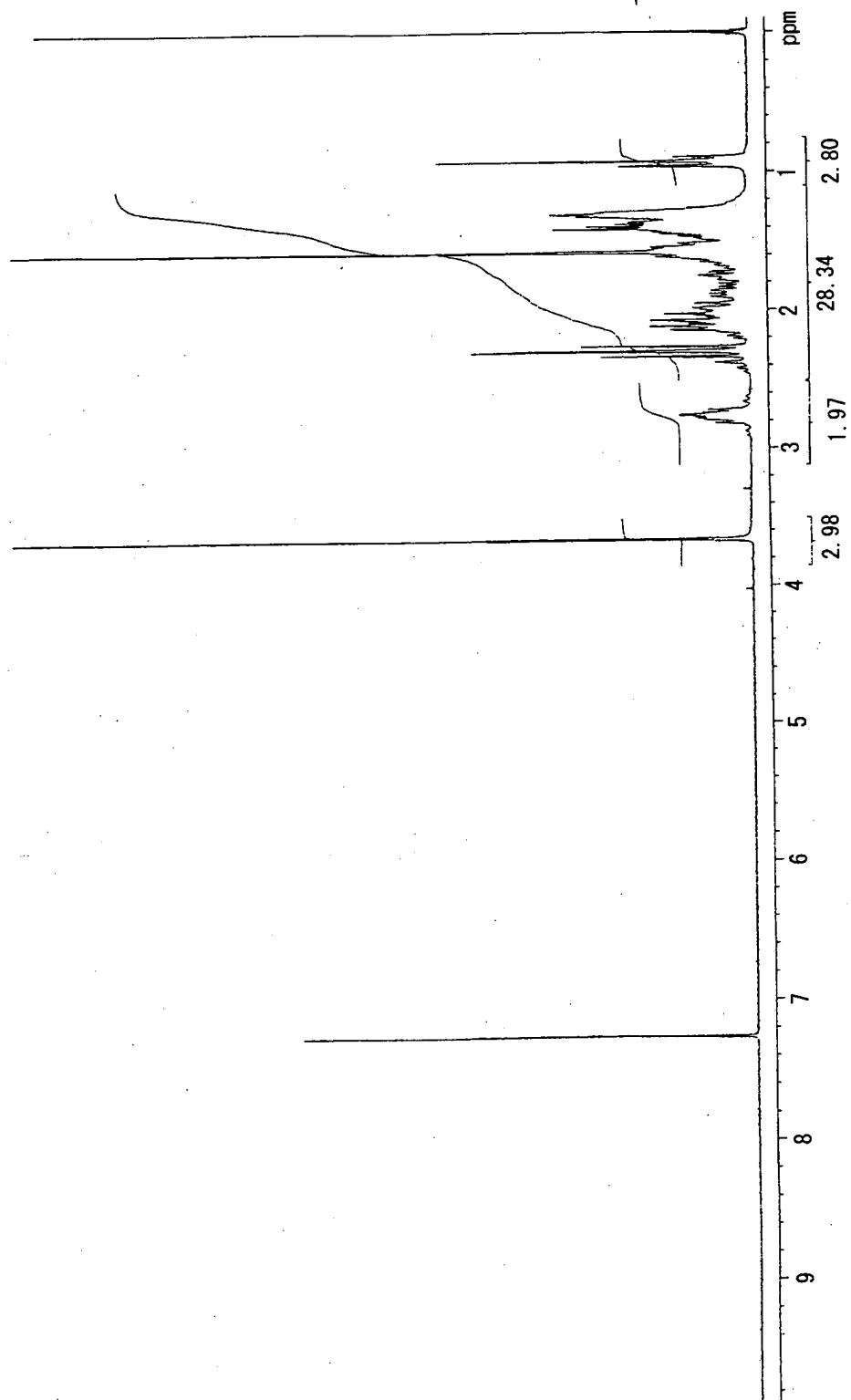


Fig. 16

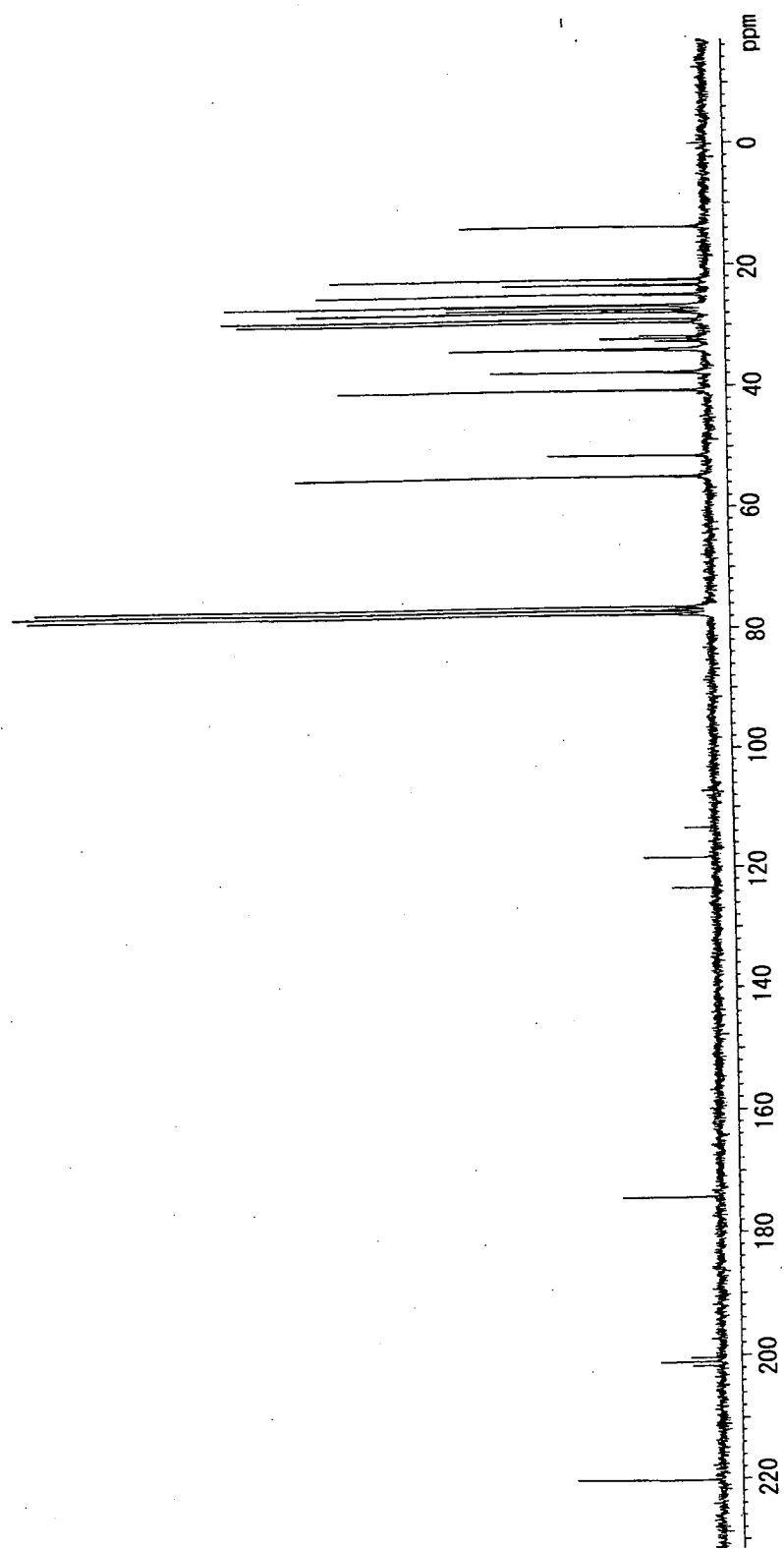


Fig. 17

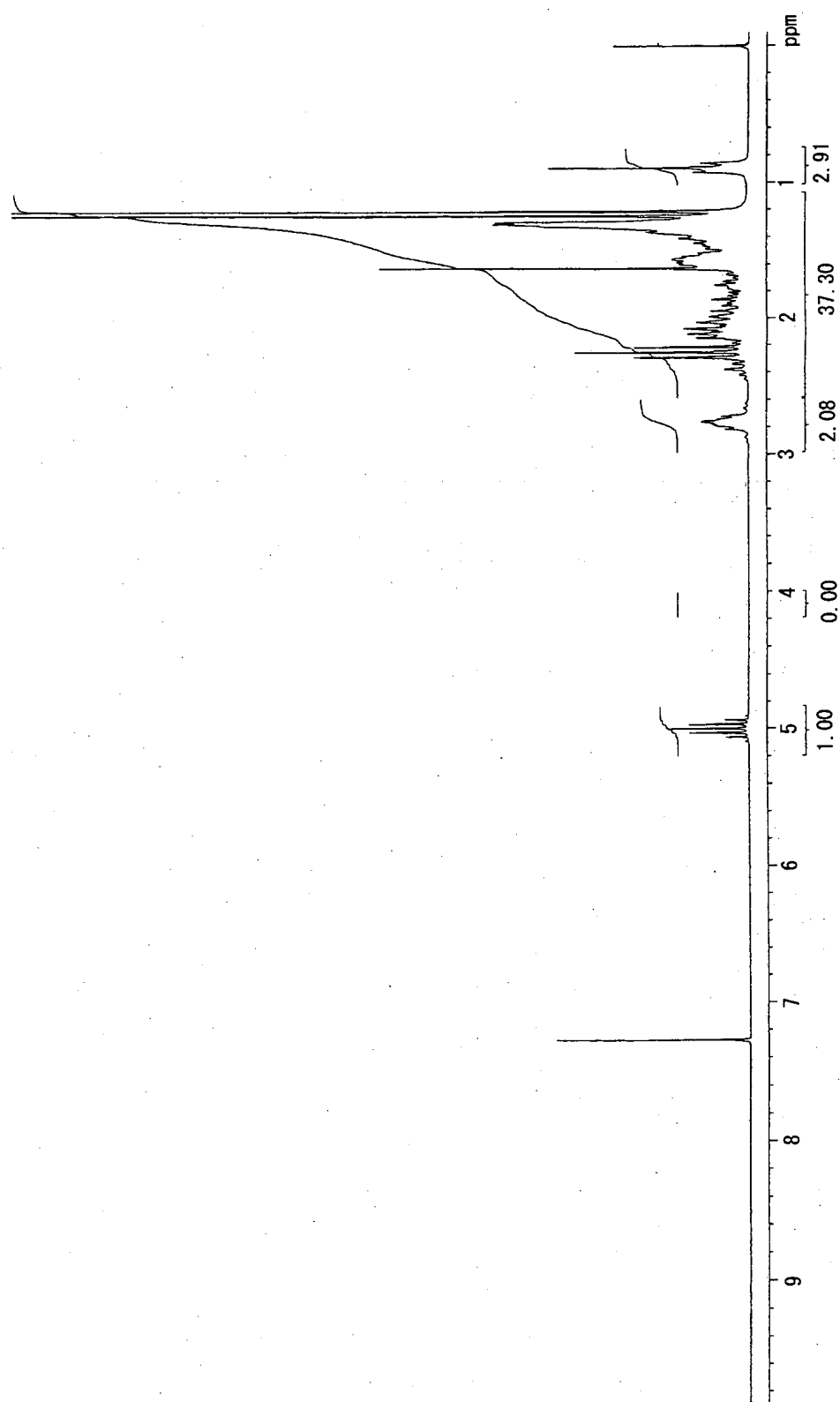


Fig. 18

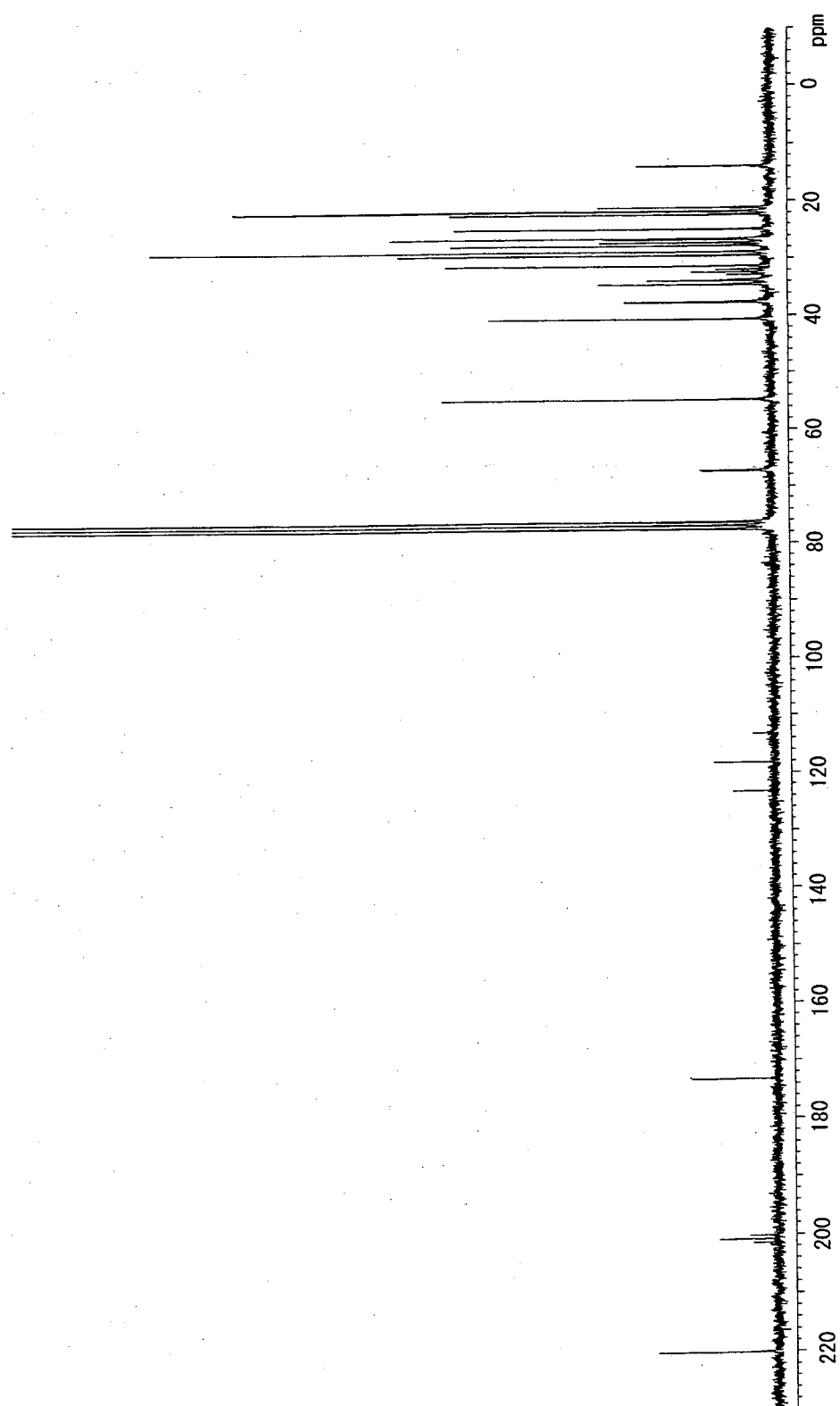
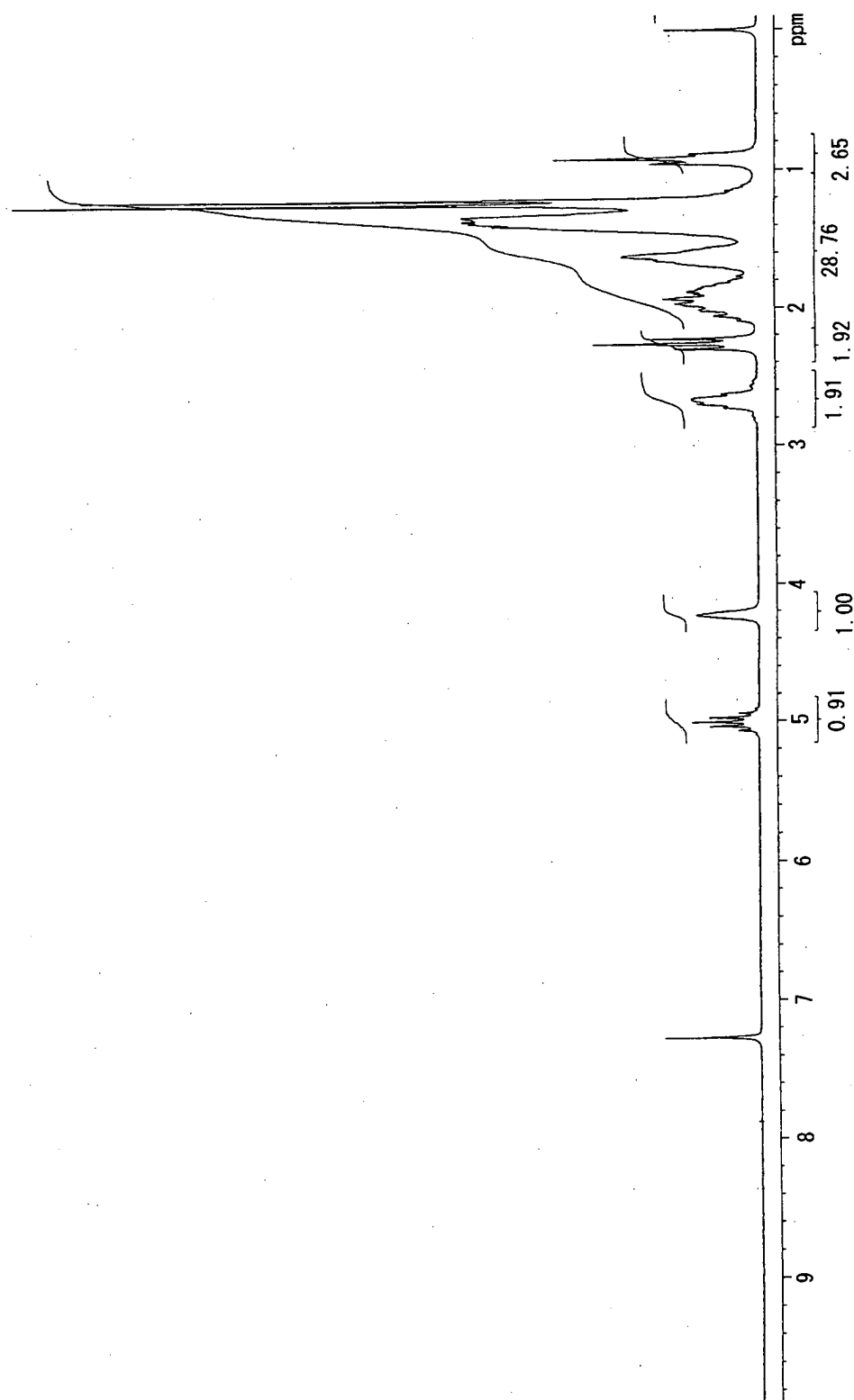
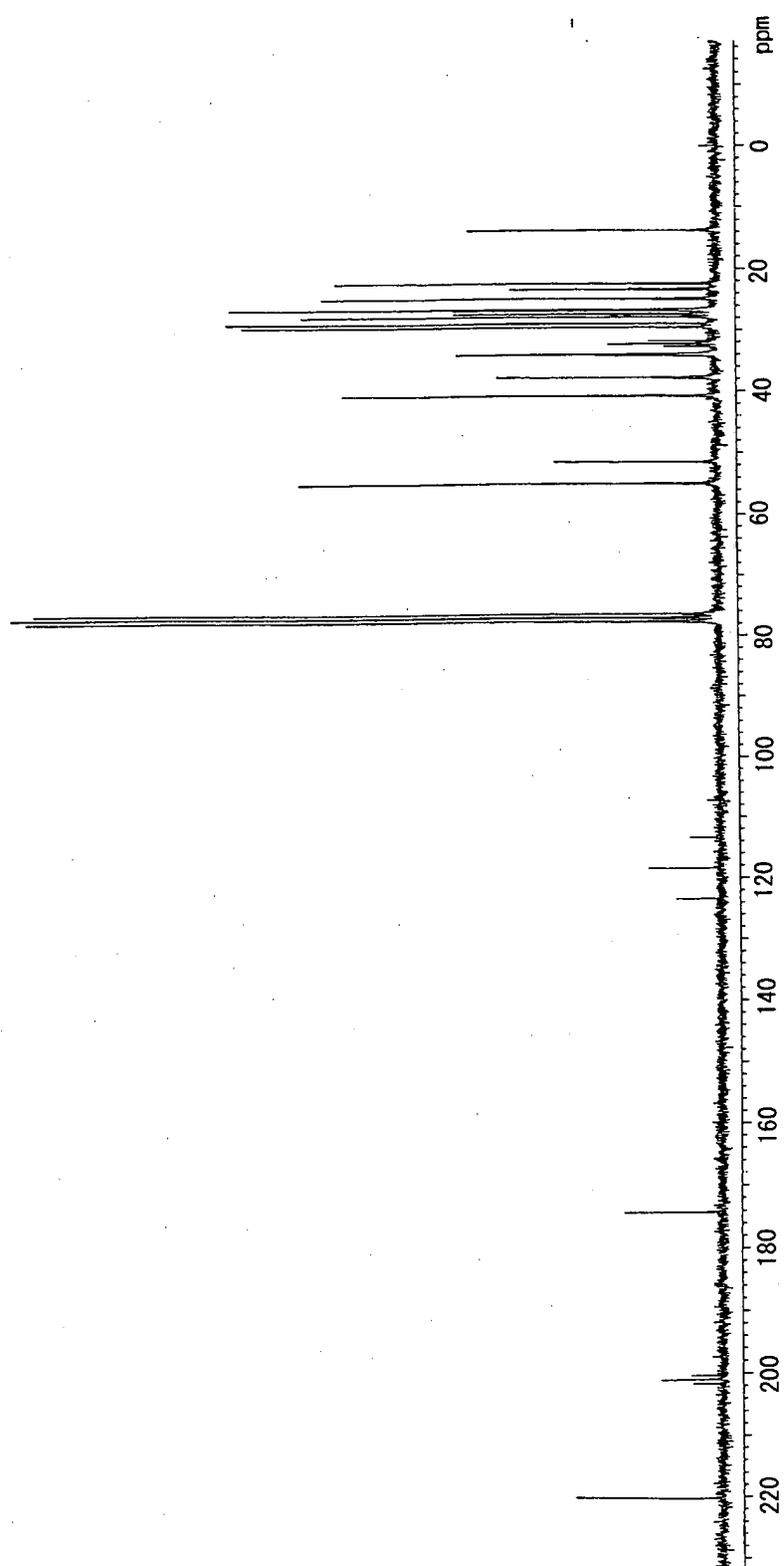


Fig. 19



22/22

Fig. 20



## RESUMO

Patente de Invenção: **"MÉTODO E COMPOSIÇÃO PARA TRATAMENTO DE DOENÇAS VASCULARES PERIFÉRICAS"**.

- 5 A presente invenção refere-se a um método para tratamento de doenças vasculares periféricas em um indivíduo mamífero, método este que compreende administrar ao paciente com necessidade do mesmo, uma quantidade eficaz de composto 11-desóxi-prostaglandina.