



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA LOTTA ALLA CONTRAFFAZIONE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

DOMANDA NUMERO	102007901526144
Data Deposito	25/05/2007
Data Pubblicazione	25/11/2008

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

COMPOSIZIONI FARMACEUTICHE DI PROSTAGLANDINE

1/126435

Descrizione del brevetto per invenzione industriale
avente per titolo:

"Composizioni farmaceutiche di prostaglandine"

a nome: **CTG PHARMA S.R.L.**

con sede: **Viale Gran Sasso, 17**

20131 MILANO

di nazionalità italiana ed elettivamente domiciliata
presso i suoi mandatari: Dr. E. Ferrari, p.i. R.

Monti, Ing. D. Filippini,

a Milano, Via Dogana 1

(Ufficio Internazionale Brevetti Ing. C.Gregorj S.p.A.)

depositata il

Nr.

* * * * *

Campo dell'invenzione

Questa invenzione e' relativa a nuovi composti
che sono derivati di prostaglandine la cui attività
principale e' nel trattamento del glaucoma e
dell'ipertensione oculare.

Il glaucoma rappresenta un gruppo di malattie
del nervo ottico che coinvolge la perdita delle
cellule della retina in modo tipico della neuropatia
ottica. Sebbene l'aumento di pressione intraoculare
(IOP) sia un significativo fattore di rischio per lo

sviluppo del glaucoma, non c'è una soglia ben definita di pressione intraoculare che causi il glaucoma, una malattia che porta ad una progressiva, irreversibile perdita della vista.

Il glaucoma riguarda 1 su 200 persone di 50 anni o più giovani, e 1 su 10 persone sopra gli 80 anni: negli USA circa 3 milioni di persone, e nel mondo circa 14 milioni di persone soffrono di glaucoma, essendo questa la terza causa di cecità nel mondo. Il glaucoma si manifesta quando uno sbilanciamento nella produzione e nel drenaggio del fluido oculare (umore acqueo) aumenta la pressione nell'occhio fino a livelli non salutari.

E' noto che una elevata IOP può essere controllata, almeno parzialmente, con la somministrazione di farmaci che o riducono la produzione di umore acqueo nell'occhio o aumentano il drenaggio del fluido, quali ad esempio β -bloccanti, α -agonisti, agenti colinergici, inibitori dell'anidraasi carbonica o analoghi di prostaglandine.

Numerosi effetti collaterali sono però associati all'uso di farmaci convenzionali usati per il trattamento del glaucoma.

I β -bloccanti topici mostrano seri effetti collaterali

a livello polmonare, depressione, fatica, confusione, impotenza, perdita dei capelli, disturbi cardiaci e bradicardia.

Gli α -agonisti topici hanno una elevata incidenza di reazioni allergiche o tossiche; gli agenti colinergici (miotici) topici possono causare disturbi alla visione.

Gli effetti collaterali associati agli inibitori della anidrase carbonica includono fatica, anoressia, depressione, parestesia e anomalità degli elettroliti plasmatici (*The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, Eighteenth Edition, M. H. Beers and R. Porter Editors, Sec. 9, Ch. 103*).

Gli analoghi topici delle prostaglandine (bimatoprost, latanoprost, travoprost e unoprostone) usati nel trattamento del glaucoma, possono produrre effetti collaterali quali aumento della pigmentazione dell'iride, irritazione oculare, iperemia congiuntivale, irite, uveite ed edema maculare (*Martindale, Thirty-third edition, p. 1445*).

Il brevetto U.S. Patent No. 6,417,228 descrive 13-aza prostaglandine che hanno una attività funzionale agonista del recettore $\text{PGF}_2\alpha$ ed il relativo uso per il trattamento del glaucoma e della

ipertensione oculare.

Il brevetto WO 90/02553 descrive l'uso di derivati delle prostaglandine PGA, PGB, PGE e PGF, in cui la catena omega contiene un struttura ad anello per il trattamento del glaucoma e della ipertensione oculare.

E' stato anche riportato (Osborne N.N et al. Inv. Ophthalm & Visual Science 43, 1456-1464, 2002) che il farmaco antiglaucoma ideale del futuro può essere un agente che non solo riduce IPO ma anche possiede proprietà neuro-protettive (verso le cellule gangliari della retina) e vasoprotettive (verso la testa del nervo ottico).

E' stato trovato che i composti oggetto della presente invenzione posseggono tutte queste caratteristiche.

E' stato anche riportato (Hoyng PF, et al. "Topical prostaglandins inhibit trauma-induced inflammation in the rabbit eye". Invest Ophthalmol Vis Sci. 1986 Aug;27(8):1217-25.) che il pretrattamento con PGE1 e PGF2 α ha portato ad un abbassamento della concentrazione della prostaglandina E2 (PGE2) ed ad una ridotta risposta infiammatoria dopo puntura corneale. E' stato

suggerito che PGE1 e PGF2 α riducevano la risposta infiammatoria indotta dal trauma diminuendo la formazione di prostaglandine endogene, così come manifestato dalla loro concentrazione nell'umor acqueo.

Ciononostante l'uso di PGE1 e PGF 2 α rimane problematico a causa della loro tollerabilità e dei loro effetti collaterali. Rimane inoltre la necessità di aumentare l'attività clinica riducendo la pressione intraoculare dei pazienti.

Sommario dell'invenzione

Oggetto della presente invenzione sono nuovi derivati di prostaglandine che rilasciano H₂S in grado non solo di eliminare o almeno di ridurre gli effetti collaterali associati a questi composti, ma anche dotati di migliorata attività farmacologica. E' stato sorprendentemente trovato che derivati di prostaglandine che rilasciano H₂S hanno un profilo globale significativamente migliore rispetto alle prostaglandine di partenza sia in termini di piu' ampia attività farmacologica che di migliorata tollerabilità.

In particolare, si e' trovato che i derivati di prostaglandine che rilasciano H₂S, oggetto della

presente invenzione, possono essere impiegati per il trattamento del glaucoma e della ipertensione oculare. I composti della presente invenzione sono indicati per la riduzione della pressione intraoculare sia in pazienti con glaucoma ad angolo aperto che con glaucoma cronico ad angolo chiuso, che sono stati sottoposti a iridotomia periferica o iridoplastica con laser.

Questa invenzione e' anche relativa ai processi per preparare questi composti ed alle composizioni farmaceutiche contenenti questi composti.

In particolare i gruppi polisolforati presenti nei composti oggetto della presente invenzione sono gruppi polisolforati contenenti due o piu' atomi di zolfo selezionati nel gruppo dei tiosolfonati organici o dei derivati ditioltionici quali (5-(p-idrossifenil)-3H-1,2-ditiol-3-tione, o acido 1,3-ditiol-2-tione-5-carbossilico, acido 3-tiosso-3H-1,2-ditiolo-5-carbossilico, acido 3-tiosso-3H-1,2-ditiol-4-carbossilico.

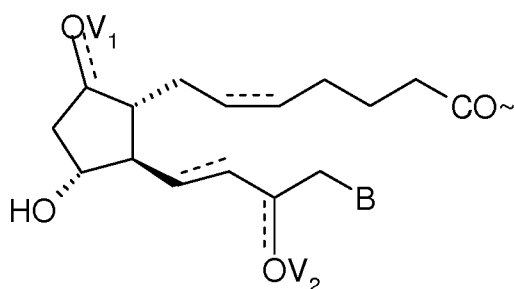
Descrizione dell'invenzione

Oggetto della presente invenzione sono composti derivati di prostaglandine che rilasciano H₂S aventi formula generale (I):

A-Y-W (I)

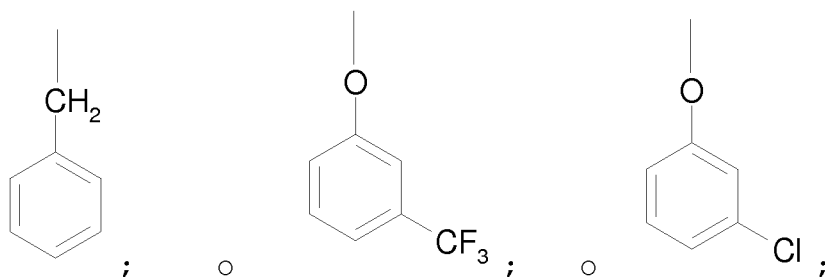
dove

A è un residuo di prostaglandine o loro derivati
avente formula:



(II)

B è $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_3$, dove m è 1-5; o



V_1 e V_2 , uguali o diversi fra loro, sono zero o H;

il legame --- può essere un legame singolo, quando V_1
e/o V_2 sono uguali a H, o un legame doppio;

Y è zero; $\sim(\text{C}_{n'})\text{alchil-}$, $\sim(\text{C}_{n'})\text{alchil-CO-}$, $\sim\text{O-}$
 $(\text{C}_{n'})\text{alchil-O-}$, $\sim\text{OOC-}(\text{C}_{n'})\text{alchil-COO-}$; $\sim\text{O-}(\text{C}_{n'})\text{alchil-}$,
 $\sim\text{HN-}(\text{C}_{n'})\text{alchil-}$, $\sim\text{OOC-}(\text{C}_{n'})\text{alchil-}$; $\sim(\text{C}_{n'})\text{alchil-O-CO-}$
 $(\text{C}_{n''})\text{alchil-}$; $\sim(\text{C}_{n'})\text{alchil-CO-O-}(\text{C}_{n''})\text{alchil-}$ dove

(C_{n'})alchil e (C_{n''})alchil sono lineari o ramificati, e n' e n'', uguali o diversi l'uno dall'altro, sono 0-10;

W è un gruppo polisolfurato contenente uno o più atomi di zolfo, selezionato dal gruppo comprendente uno spezzone tiosolfonato o un derivato ditioltionico:

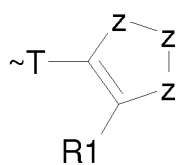
più in particolare come ulteriore elemento preferito,

W è uno spezzone organico tiosolfonato avente formula:



dove $\sim\text{S}-\text{SO}_2-\text{R}$ è legato a A-Y~; R è un alchile lineare o ramificato, come metil, etil, propil; alchenil, alchinil; alchilaril, alchenilaril, alchinilaril; arilalchil, arilalchenil, arilalchinil; o cicloalchil, cicloalchenil, cicloalchinil; o anello aromatico e/o eterociclico, tutti sostituiti o non sostituiti;

o più in particolare, come ulteriore elemento preferito, W è un derivato ditioltionico avente la seguente formula:



(IV)

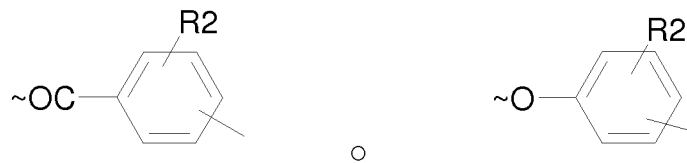
dove

Z è S (zolfo) ed almeno 1 Z è C=S (tione),

e

T è:

~OOC-; o



dove

R1 è H; -COOH; -NH₂; -OH; -SH;

R2 è idrogeno, -COOH; alchil, alchenil, alchinil; aril; fluoro, cloro, bromo; idrossil, alchilossi, alchenilossi, arilossi, acilossi; amino, alchilamino, arilamino; tio; ciano; nitro; acil; amido; e un anello a 5 o 6-membri aromatico o non aromatico contenente 0, 1, o 2 eteroatomi selezionati da azoto, ossigeno, o zolfo;

loro stereoisomeri e relativi sali.

Come ulteriore elemento preferito dei composti di formula generale (I) della presente invenzione (C_n)alchil, (C_{n'})alchil e (C_{n''})alchil sono (CH₂)_{n_A}, (CH₂)_{n_A'}, (CH₂)_{n_A''} rispettivamente, dove n_A, n_A' e n_A'', uguali o diversi l'uno dall'altro, sono 1-10,

così come più preferibilmente Y è selezionato dal gruppo comprendente $\sim(\text{CH}_2)_{nA}-$, $\sim(\text{CH}_2)_{nA}-\text{CO}-$, $\sim\text{O}-$, $(\text{CH}_2)_{nA}-\text{O}-$, $\sim\text{OOC}-$, $(\text{CH}_2)_{nA}-\text{COO}-$; $\sim\text{O}-$, $(\text{CH}_2)_{nA}-$, $\sim\text{HN}-$, $(\text{CH}_2)_{nA}-$, $\sim\text{OOC}-$, $(\text{CH}_2)_{nA}-$; $\sim(\text{CH}_2)_{nA}-\text{O}-\text{CO}-$, $(\text{CH}_2)_{nA}-$; $\sim(\text{CH}_2)_{nA}-\text{CO}-\text{O}-$, $(\text{CH}_2)_{nA}-$ dove nA , nA' and nA'' , uguali o diversi l'uno dall'altro, sono 1-10.

Ulteriore realizzazione preferita dei derivati di prostaglandine secondo la presente invenzione sono composti di formula generale (I) dove il gruppo -Y-W è selezionato dal gruppo che comprende spezzoni tiosolfonati derivati dai corrispondenti precursori aventi formula: S-(2-carbossietil)metantiosolfonato, S-(2-aminoetil)metantiosolfonato e S-(2-idrossietil)metantiosolfonato.

Ulteriore realizzazione preferita dei composti derivati di prostaglandine secondo la presente invenzione, sono composti di formula generale (I) dove il gruppo polisolfurato W è selezionato dal gruppo che comprende i derivati ditiolionici dei corrispondenti precursori aventi formula: 5-(p-idrossifenil)-3H-1,2-ditiol-3-tione, acido 1,3-ditiol-2-tione-5-carbossilico, acido 3-tiosso-3H-1,2-ditiol-5-carbossilico, acido 3-tiosso-3H-1,2-ditiol-4-carbossilico.

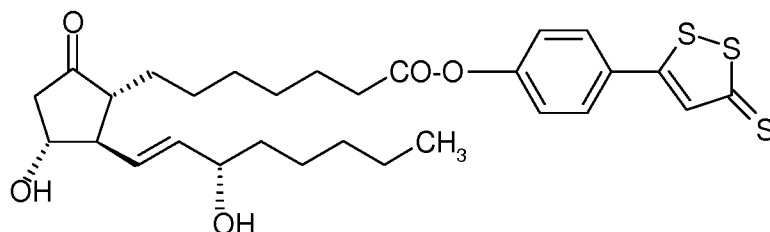
Nella presente invenzione il composto di partenza puo' essere utilizzato nella sua forma originale o in una adeguata modifica che permetta la manipolazione con lo spezzone contenente il gruppo polisolfurato. La prostaglandina o suoi derivati quali gli analoghi bimatoprost, latanoprost, travoprost e unoprostone e lo spezzone contenente il gruppo polisolfurato possono essere legati tra loro con vari gruppi leganti quali esteri, ammidi, immidi, solfonammidi, gruppi azo, carbammati, carbonati, anidridi, acetali, tioacetali, ecc. Lo spezzone polisolfurato, cioè il gruppo tiosolfonato o il derivato ditioltionico, può essere anche direttamente legato con un legame ionico alla prostaglandina come sale quando $Y=0$.

Leganti bifunzionali (Y), noti agli esperti nel campo, (come dioli etilici, propilici o butilici; diammine; idrossiammine; ecc.) possono essere opzionalmente presenti quando sono necessari per legare il farmaco (prostaglandina) al gruppo polisolfurato.

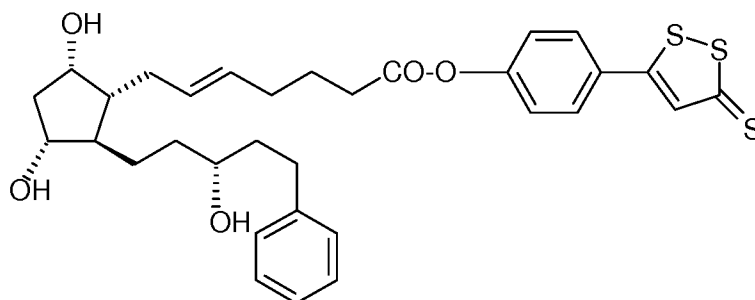
Come ulteriore oggetto della presente invenzione sono i composti preferiti di formula generale (I) quali:

Acido (11 α , 13E, 15S)-11, 15-diidrossi-9-ossoprost-13-

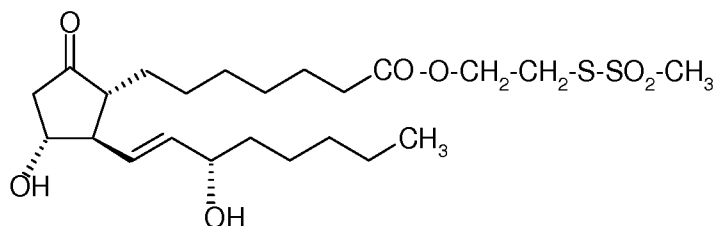
en-1-oico 4-(3*H*-1,2-ditioil-3-tione-5-il)-fenil
estere.



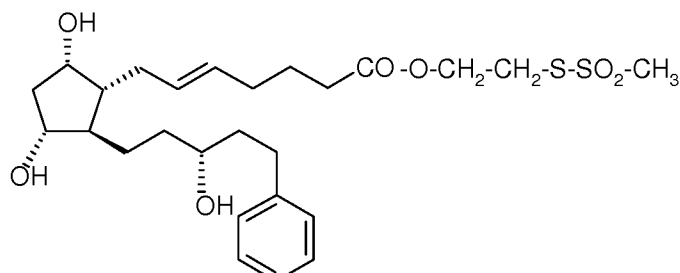
Acido (5*Z*)-7-[(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-diidrossi-2-[(3*R*)-3-
idrossi-5-fenilpentil]ciclopentil]-5-eptenoico 4-(3*H*-
1,2-ditioil-3-tione-5-il)-fenil estere.



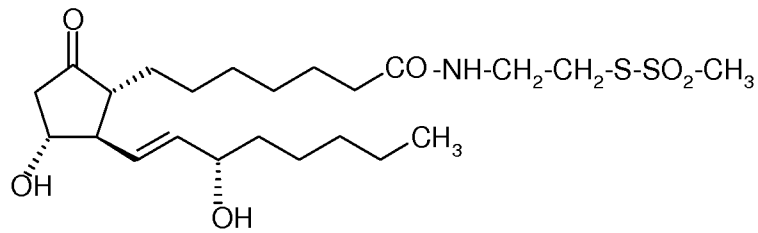
Acido (11 α ,13*E*,15*S*)-11,15-diidrossi-9-ossoprost-13-
en-1-oico 2-(metilsulfoniltio)etil estere



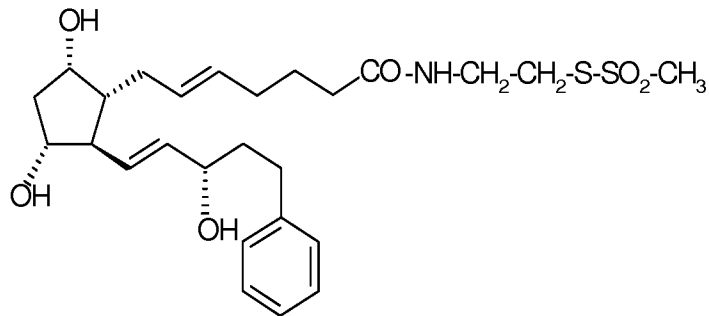
Acido (5*Z*)-7-[(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*)-3,5-diidrossi-2-[(3*R*)-3-
idrossi-5-fenilpentil]ciclopentil]-5-eptenoico 2-
(metilsulfoniltio)etil estere



Acido (11 α , 13 E , 15 S)-11, 15-diidrossi-9-ossoprost-13-en-1-oico 2-(metilsulfoniltio)etilamide



Acido (5 Z , 9 α , 11 α , 13 E , 15 S)-9, 11, 15-triidrossi-17-fenil-18, 19, 20-trinorprosta-5, 13-dienoico 2-(metilsulfoniltio) etilamide



Quando i composti includono almeno un atomo di carbonio asimmetrico i prodotti possono essere usati in miscela racemica o sotto forma di singolo enantiomero.

Sono un ulteriore oggetto della presente invenzione sali farmaceuticamente accettabili di

composti aventi formula (I), quali ad esempio sali con metalli alcalino e alcalino terrosi, ammine non tossiche ed amminoacidi, acidi inorganici quali acido cloridrico, acido fosforico, etc., o acidi organici quali acido fumarico, citrico, tartarico etc.

Sali di tiosolfonati organici quali ad esempio S-(2-carbossietil)metantiosulfonato, S-(2-aminoetil)-metantiosulfonato con i diversi derivati di prostaglandine sopra descritti sono anche parte della presente invenzione. Sali di ditiolioni quali, ad esempio, acido 1,3-ditiol-2-tione-5-carbossilico, acido 3-tiosso-3H-1,2-ditiol-5-carbossilico, acido 3-tiosso-3H-1,2-ditiol-4-carbossilico con i diversi derivati di prostaglandine sopra descritti sono anche parte della presente invenzione.

Secondo la presente invenzione si e' trovato che e' possibile legare un gruppo organico polisolfurato ad un derivato di una prostaglandina per trattare malattie oculari. I composti risultanti hanno una buona biodisponibilita', aumentata tollerabilita' e mantengono una buona efficacia.

I vantaggi principali dei composti della presente invenzione sono relativi alla loro attivita' biologica per via topica.

Ulteriore oggetto della presente invenzione sono composizioni farmaceutiche che contengono almeno un composto dei sopraddetti composti derivati di prostaglandine (secondo la presente invenzione come per formula generale (I) ed i composti preferiti come sopra descritti) includendo relativi sali, come principio attivo, ed inoltre, come ulteriore oggetto della presente invenzione, in combinazione con eccipienti o veicoli farmaceuticamente accettabili.

E' un ulteriore oggetto della presente invenzione l'uso come medicinali dei composti derivati di prostaglandine secondo la formula generale (I) ed i composti preferiti come sopra descritto.

Ulteriore oggetto della presente invenzione e' l'uso di composti secondo la presente invenzione come per formula generale (I), e composti preferiti come sopra descritto, per la preparazione di composizioni farmaceutiche, e relativo metodo corrispondente, per la prevenzione, il trattamento o la riduzione di malattie oculari anche in combinazione con altri agenti oculari.

I derivati di prostaglandine della presente invenzione possono essere inoltre impiegati, per

esempio, per la prevenzione, il trattamento o la riduzione della disfunzione erettile, disordini cerebrovascolari e cardiovascolari, disturbi derivanti dall'ulcera peptica e per indurre l'aborto.

I composti della presente invenzione possono essere somministrati sotto forma di preparazioni farmaceutiche, la cui natura dipende dalla via di somministrazione e dalla natura della malattia che deve essere trattata. Queste composizioni farmaceutiche possono essere preparate con metodi convenzionali, usando eccipienti e veicoli compatibili e farmaceuticamente accettabili.

Esempi di tali composizioni includono capsule, compresse, sciroppi, polveri e granulati per la preparazione di sospensioni estemporanee, preparazioni iniettabili, rettali, nasali, oculari, vaginali, ecc.

Una via di somministrazione preferita e' quella oculare.

E' un ulteriore oggetto della presente invenzione il processo di sintesi dei composti derivati dalle prostaglandine, come da formula generale (I), e dei composti preferiti, come sopradescritti, dove tale processo comprende la

reazione di una prostaglandina o suoi derivati con un corrispondente precursore di un tiosolfonato organico o di un ditioltione, spezzone W o Y-W, o la reazione di un corrispondente precursore di un tiosolfonato organico o di un ditioltione, spezzone W, con una prostaglandina o suo derivato, eventualmente modificata con Y, essendo W e Y definiti come sopra.

Il metodo per il trattamento del glaucoma o della ipertensione oculare consiste nel mettere a contatto un composto di formula (I) con l'occhio per ridurre la pressione. La composizione contiene 0.1-30 μg , e preferibilmente 1-10 μg per applicazione della sostanza attiva. Il derivato della prostaglandina e' mescolato con un veicolo oftalmologicamente compatibile che comprende soluzioni acquose, soluzioni oleose, unguenti. Il veicolo puo' addizionalmente contenere conservanti quali benzalconio cloruro, tensioattivi quali polisorbato 80, liposomi, polimeri quali derivati della cellulosa, polivinilpirrolidone, acido ialuronico, che possono essere utilizzati per aumentare la viscosita'. E' anche possibile utilizzare inserti solubili o insolubili per somministrare il farmaco.

Un ulteriore oggetto della presente invenzione

e' l'uso di composti derivati delle prostaglandine di formula generale (I) e i composti preferiti come descritti sopra, per la prevenzione, il trattamento o la riduzione di malattie oculari, anche in associazione con altri agenti oculari, così come il metodo per la prevenzione, il trattamento o la riduzione di malattie oculari, detto metodo comprende l'uso di composti derivati delle prostaglandine di formula generale (I) e i composti preferiti come descritti sopra.

I seguenti esempi non limitativi descrivono ulteriormente l'invenzione e ne rendono possibile l'applicazione al tecnico medio dell'arte.

ESEMPIO 1. Sintesi di acido (11 α ,13E,15S)-11,15-diidrossi-9-ossoprost-13-en-1-oico 4-(3H-1,2-ditiol-3-tione-5-il)-fenil estere.

Fase 1: Preparazione di 5-(p-idrossifenil)-3H-1,2-ditiol-3-tione.

A 280 mmoli di zolfo si aggiungono 40 mmoli di anetolo in 20 ml di dimetilacetamide. Dopo riscaldamento a 145⁰C per 6 ore, si ottengono 2,5 g di anetolo tritione (ADT). Il prodotto, lavato con etere e cristallizzato da etilacetato, ha un punto di fusione di 110-111°C. Successivamente si mescolano

1,5 g di ADT con 7,5 g di piridina cloridrato e la miscela viene scaldata per 25 minuti a 215°C. Dopo raffreddamento si aggiunge HCl 1N in eccesso e il precipitato che si forma viene filtrato, lavato e cristallizzato da etanolo. Il prodotto ottenuto 5-(p-idrossifenil)-3H-1,2-ditioil-3-tione fonde a 191-192°C.

Fase 2:

25 mg del composto preparato nella fase 1 (0.11 mmol), quantità catalitiche di 4-dimetilaminopiridina (DMAP) sono aggiunti ad una soluzione di acido (11 α ,13E,15S)-11,15-diidrossi-9-ossoprost-13-en-1-oico (PGE1 0.055 mmol; 20 mg) in 1 ml di tetraidrofurano (THF) anidro agitando sotto azoto alla temperatura di 0°C. Dopo pochi minuti si aggiunge 1-(3-dimetilaminoisopropil)-3-etilcarbodiimide cloridrato (EDAC, 0.08 mmol; 16 mg) e la reazione viene tenuta sotto agitazione a temperatura ambiente per 15 ore. Dopo evaporazione del THF, il residuo viene sciolto in cloroformio e lavato con acqua. La soluzione cloroformica viene essiccata su solfato di sodio anidro, evaporata a secchezza ed il prodotto e' cromatografato su colonna di gel di silice eluendo con etil acetato. Il prodotto ottenuto

e' rosso, e dopo lavaggio con etere ha un punto di fusione di 101-105°C.

ESEMPIO 2. Sintesi dell'acido (5Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-diidrossi-2-[(3R)-3-idrossi-5-fenilpentil]cicloptil]-5-eptenoico 4-(3H-1,2-ditiol-3-tione-5-il)-fenil estere.

Allo stesso modo come descritto nell'esempio 1 e' stato preparato l'acido (5Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-diidrossi-2-[(3R)-3-idrossi-5-fenilpentil]cicloptil]-5-eptenoico 4-(3H-1,2-ditiol-3-tione-5-il)-fenil estere.

ESEMPIO 3 Sintesi dell'estere 2-(metilsulfoniltio) etilico dell'acido (11 α ,13E,15S)-11,15-diidrossi-9-ossoprost-13-en-1-oico.

Fase 1: Sintesi di 2-idrossietil metantiosolfonato.

Una soluzione di CH₃SO₂Cl (5.9 g) in etanolo (9.2 ml) e' aggiunta goccia a goccia ad una soluzione refrigerata (-15°C) di Na₂S (46.98 mmol) in 34.5 ml di etanolo. La miscela di reazione e' agitata a temperatura ambiente per 12 ore. Dopo filtrazione e cristallizzazione da etanolo si ottiene sodio metantiosolfonato, come solido bianco.

Il sodio metantiosolfonato (2.5 g; 18.64 mmol) e' sciolto in 30 ml di etanolo e una soluzione di 2-

bromoetano (2.6 ml; 37.28 mmol) in etanolo (6 ml) e' aggiunta goccia a goccia. La soluzione e' scaldata a 100°C per 8 ore sotto azoto. La miscela e' filtrata, la soluzione evaporata a secchezza e il residuo e' ridisciolto in CHCl₃ ed estratto con acqua. La soluzione acquosa e' evaporata a secchezza, il tetraidrofurano (THF) e' aggiunto al residuo e la sospensione ottenuta e' filtrata. La soluzione tetraidrofuranica e' evaporata e il 2-idrossietil metantiosolfonato e' ottenuto come prodotto giallo oleoso.

Fase 2:

22 mg del composto preparato nella *fase 1* (0.14 mmol) e quantità catalitiche di 4-dimetilaminopiridina (DMAP) sono aggiunte ad una soluzione di acido (11 α ,13 E ,15 S)-11,15-diidrossi-9-ossoprost-13-en-1-oico (PGE1 0.07 mmol; 25 mg) in 1 ml di tetraidrofurano anidro (THF) agitando sotto azoto alla temperatura di 0°C. Dopo pochi minuti viene aggiunto il cloridrato di 1-(3-dimetilaminoisopropil)-3-etil-carbodiimide (EDAC, 0.10 mmol; 19.4 mg) e la reazione viene mantenuta a temperatura ambiente per 15 ore. Dopo evaporazione di THF, il residuo è sciolto in cloroformio e lavato con

acqua. La soluzione cloroformica è essiccata su sodio solfato anidro, evaporata a secchezza ed il prodotto viene cromatografato su colonna di gel di silice eluendo con una miscela di etilacetato / cicloesano (80/20). Si ottiene un prodotto di colore rosso avente p.f. di 56-58°C.

ESEMPIO 4 Sintesi dell'estere 2-(metilsulfonil)etilico

etilico dell'acido (5Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-diidrossi-2-[(3R)-3-idrossi-5-fenilpentil]-ciclopentil]-5-eptenoico

Allo stesso modo come descritto nell'Esempio 3 viene preparato l'estere 2-(metilsulfonil)etilico dell'acido (5Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-diidrossi-2-[(3R)-3-idrossi-5-fenilpentil]ciclopentil]-5-eptenoico.

ESEMPIO 5 Sintesi della 2-(metilsulfonil)etilamide dell'acido (11 α ,13E,15S)-11,15-diidrossi-9-ossoprost-13-en-1-oico

Fase 1: Sintesi di S-(2-aminoetil)metantiosolfonato.

Una soluzione di CH₃SO₂Cl (5.9 g) in etanolo (9.2 ml) e' aggiunta goccia a goccia ad una soluzione refrigerata (-15°C) di Na₂S (46.98 mmol) in 34.5 ml di etanolo. La miscela di reazione e' agitata a

temperatura ambiente per 12 ore. Dopo filtrazione e cristallizzazione da etanolo si ottiene sodio metantiosolfonato, come solido bianco.

Il sodio metantiosolfonato (1.20 g; 8.9 mmol) e' sciolto in 17 ml di etanolo e viene aggiunta 2-bromoetilamina bromidrato (1.8 g; 8.9 mmol). La soluzione e' scaldata a 100°C per 5 ore sotto azoto.

Alla fine della reazione la miscela e' raffreddata a 0°C filtrata per rimuovere NaBr, e la soluzione e' evaporata per ottenere un olio che dopo trattamento con etanolo cristallizza dando un composto con p.f. 112-112.8 °C.

Fase 2:

33 mg del composto preparato nella *fase 1* (0.14 mmol) e quantità catalitiche di 4-dimetilaminopiridina (DMAP) vengono aggiunti ad una soluzione di acido (11 α ,13*E*,15*S*)-11,15-diidrossi-9-ossoprost-13-en-1-oico (PGE1 0.07 mmol; 25 mg) in CH₂Cl₂ agitando sotto azoto alla temperatura di 0°C. Dopo pochi minuti viene aggiunto il cloridrato di 1-(3-dimetilaminoisopropil)-3-etil-carbodiimide (EDAC, 0.1 mmol; 19.4 mg) e la reazione viene mantenuta sotto agitazione a temperature ambiente per 24 ore. Dopo lavaggio con acqua, HCl 0.1 N, acqua, NaHCO₃ in un

imbuto separatore, la soluzione è essiccata su sodio solfato anidro, filtrata ed evaporata a secchezza. Il prodotto viene poi cromatografato su colonna di gel di silice eluendo con etilacetato/metanolo (99.5:0.5). Il prodotto ottenuto ha il seguente NMR:
¹H NMR (CDCl₃): δ 6.00 (m, 1H); 5.70-5.45 (m, 2H); 4.10-3.95 (m, 2H); 3.60-3.45 (m, 2H); 3.30 (s, 3H); 3.25 (t, 2H); 2.75-2.60 (m, 1H); 2.40-1.10 (m, 24H); 0.9-0.70 (m, 3H).

ESEMPIO 6 Sintesi della 2-(metilsulfoniltio) etilamide dell'acido (5Z,9α,11α,13E,15S)-9,11,15-triidrossi-17-fenil-18,19,20-trinorprosta-5,13-dienoico

Allo stesso modo come descritto nell'Esempio 5 viene preparata la 2-(metilsulfoniltio) etilamide dell'acido (5Z,13E)-(9α,11α,13E,15S)-9,11,15-triidrossi-17-fenil-18,19,20-trinorprosta-5,13-dienoico.

ESEMPIO 7. Attivita' biologica

Studi su retina di ratto

E' stato usato il metodo descritto da Osborne N.N. et al. (2002) precedentemente riportato. In breve, due gruppi di ratti Wistar (200-250 g) hanno ricevuto o dosi di 5 µl del composto topico (2% in 50% polietilene glicole-PEG) o 5 µl del veicolo

bilateralmente due volte al giorno per due giorni. Al terzo giorno è stato iniettato N-metil-D-aspartato (NMDA) (5 µl in acqua sterile) intra-vitrealmente in un occhio di ciascun animale. Nell'altro occhio si è iniettata acqua sterile. Gli animali sono stati trattati poi con il composto da testare o il veicolo per sette giorni. L'antigene Thy-1 è associato con le cellule gangliari e iniezioni intaoculari di NMDA causano una perdita di Thy-1 mRNA. I ratti venivano poi sacrificati e le retine rimosse per l'analisi mRNA per l'antigene Thy-1. I risultati sono espressi come valore % ai livelli di Thy-1 mRNA (relativamente a rodopsina) del gruppo trattato prendendo il valore del PEG come 100.

Studi su IOP (pressione intraoculare) di coniglio

E' stato usato il metodo di Osborne N.N. et al. (2002) precedentemente riportato. In breve, due gruppi di conigli maschi New Zealand dal peso di 3-3.5 kg sono stati usati negli esperimenti. IOP è stata misurata usando un tonometro adeguatamente calibrato immediatamente dopo applicazione topica di una goccia di 0.4% benossinato cloridrato. Gli animali ricevevano una applicazione topica di 2% del composto da testare o PEG e le misure venivano effettuate dopo 60 minuti. I risultati sono espressi come % ai valori di IOP in mm Hg dei gruppi trattati, prendendo come 100 i valori con il PEG. I risultati che sono

riportati nella sottostante tabella 1 mostrano come il composto saggiato abbia grandemente influenzato sia la pressione intraoculare che la perdita di Thy-1 mRNA indicando un rilevante effetto ipotensivo intraoculare e proprietà neuroprotettive.

Tabella 1

Trattamento	Effetto NMDA (%)	Valori IOP (%)
Solvente (PEG)	100	100
Composto Esempio 2	52	85

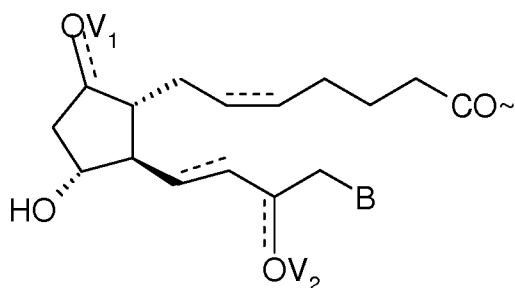
RIVENDICAZIONI:

1. Composti di formula generale:

A-Y-W (I)

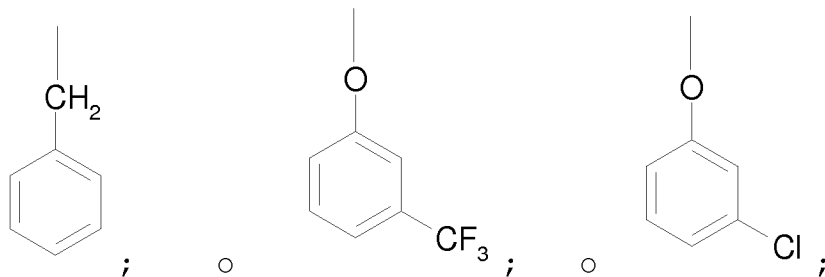
dove

A è un residuo di prostaglandine o loro derivati
avente formula:



(II)

B è $-(CH_2)_m-CH_3$, dove m è 1-5; o



V_1 e V_2 , uguali o diversi fra loro, sono zero o H;

il legame --- è un legame singolo, quando V_1 e/o V_2
sono uguali a H, o un legame doppio;

Y è zero; $\sim(C_{n'})$ alchil-, $\sim(C_{n'})$ alchil-CO-, $\sim O-$
 $(C_{n'})$ alchil-O-, $\sim OOC-(C_{n'})$ alchil-COO-; $\sim O-(C_{n'})$ alchil-,
 $\sim HN-(C_{n'})$ alchil-, $\sim OOC-(C_{n'})$ alchil-; $\sim(C_{n'})$ alchil-O-CO-
 $(C_{n''})$ alchil-; $\sim(C_{n'})$ alchil-CO-O- $(C_{n''})$ alchil- dove

(C_{n'})alchil e (C_{n''})alchil sono lineari o ramificati, e n' e n'', uguali o diversi l'uno dall'altro, sono 0-10;

W è un gruppo polisolfurato contenente uno o più atomi di zolfo, selezionato dal gruppo comprendente uno spezzone tiosolfonato o un derivato ditioltionico,

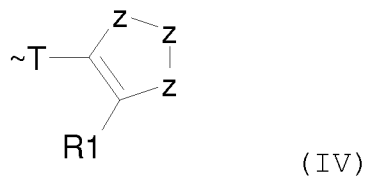
loro stereoisomeri e relativi sali.

2. Composti di formula generale (I) secondo la rivendicazione 1, dove W è uno spezzone organico tiosolfonato avente formula:



dove $\sim\text{S}-\text{SO}_2-\text{R}$ è legato a A-Y~; R è un alchile lineare o ramificato, come metil, etil, propil; alchenil, alchilil; alchilaril, alchenilaril, alchililaril; arilalchil, arilalchenil, arilalchilil; o cicloalchil, cicloalchenil, cicloalchilil; o anello aromatico e/o eterociclico, tutti sostituiti o non sostituiti.

3. Composti di formula generale (I) secondo la rivendicazione 1 dove W è un derivato ditioltionico avente formula:



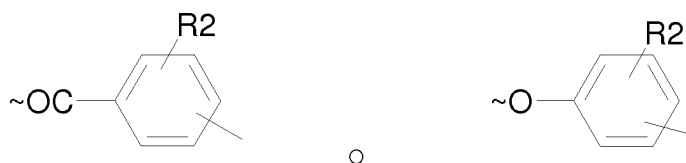
dove

Z è S (zolfo) ed almeno 1 Z è C=S (tione),

e

T è:

~OOC-; o



dove

R1 è H; -COOH; -NH₂; -OH; -SH;

R2 è idrogeno, -COOH; alchil, alchenil, alchinil; aril; fluoro, cloro, bromo; idrossil, alchilossi, alchenilossi, arilossi, acilossi; amino, alchilamino, arilamino; tio; ciano; nitro; acil; amido; e un anello a 5 o 6-membri aromatico o non aromatico contenente 0, 1, o 2 eteroatomi selezionati da azoto, ossigeno, o zolfo.

4. Sali di composti di formula generale (I) secondo la rivendicazione 1, dove detti sali sono sali farmaceuticamente accettabili dei composti di

formula (I).

5. Sali secondo la rivendicazione 4, detti sali comprendendo sali di composti di formula (I) con metalli alcalini, metalli alcalino terrosi, ammine non tossiche, amminoacidi, acidi inorganici comprendenti acido cloridrico, acido fosforico, o acidi organici comprendenti acido fumarico, acido citrico, acido tartarico.

6. Composti di formula generale (I) secondo la rivendicazione 2, in cui il gruppo -Y-W e' selezionato dal gruppo comprendente i gruppi tiosolfonati derivati dai corrispondenti precursori aventi formula: S-(2-carbossietil)metantiosolfonato, S-(2-aminoetil)metantiosolfonato e S-(2-idrossietil)metantiosolfonato.

7. Composti di formula generale (I) secondo la rivendicazione 3, in cui il gruppo polisolfurato W e' selezionato dal gruppo comprendente i derivati ditioltionici dei corrispondenti precursori aventi formula: 5-(p-idrossifenil)-3H-1,2-ditiol-3-tione, acido 1,3-ditiol-2-tione-5-carbossilico, acido 3-tiosso-3H-1,2-ditiol-5-carbossilico, acido 3-tiosso-3H-1,2-ditiol-4-carbossilico.

8. Composto di formula generale (I) secondo la

rivendicazione 1, che e' acido (11 α ,13E,15S)-11,15-diidrossi-9-ossoprost-13-en-1-oico 4-(3H-1,2-ditiol-3-tione-5-il)-fenil estere.

9. Composto di formula generale (I) secondo la rivendicazione 1, che e' acido (5Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-diidrossi-2-[(3R)-3-idrossi-5-fenilpentil]-ciclopentil]-5-eptenoico 4-(3H-1,2-ditiol-3-tione-5-il)-fenil estere.

10. Composto di formula generale (I) secondo la rivendicazione 1, che e' acido (11 α ,13E,15S)-11,15-diidrossi-9-ossoprost-13-en-1-oico 2-(metilsulfoniltio)etil estere.

11. Composto di formula generale (I) secondo la rivendicazione 1, che e' acido (5Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-diidrossi-2-[(3R)-3-idrossi-5-fenilpentil]-ciclopentil]-5-eptenoico 2-(metilsulfoniltio)etil estere.

12. Composto di formula generale (I) secondo la rivendicazione 1, che e' acido (11 α ,13E,15S)-11,15-diidrossi-9-ossoprost-13-en-1-oico 2-(metilsulfoniltio)etilamide.

13. Composto di formula generale (I) secondo la rivendicazione 1, che e' acido (5Z,9 α ,11 α ,13E,15S)-9,11,15-triidrossi-17-fenil-18,19,20-trinorprosta-

5,13-dienoico 2-(metilsulfoniltilio) etilamide.

14. Composizione farmaceutica comprendente almeno un composto di formula (I) secondo le rivendicazioni 1-13 come principio attivo ed eventualmente uno o piu' eccipienti o veicoli farmaceuticamente accettabili.

15. Composto di formula generale (I) secondo le rivendicazioni 1-13 per l'uso come medicamento.

16. Uso di un composto di formula generale (I) secondo le rivendicazioni 1-13 per la preparazione di una composizione farmaceutica per prevenire, trattare e ridurre malattie oculari.

17. Uso di un composto di formula generale (I) secondo le rivendicazioni 1-13 per la preparazione di una composizione farmaceutica per prevenire, trattare e ridurre malattie oculari in combinazione con altri agenti oftalmici.

18. Uso di un composto di formula generale (I) secondo le rivendicazioni 1-13 per la preparazione di una composizione farmaceutica per prevenire, trattare e ridurre disfunzione erettile, disordini cerebrovascolari e cardiovascolari, disturbi derivanti dall'ulcera peptica e per indurre l'aborto.

19. Processo per la sintesi di composti di formula

generale (I) secondo le rivendicazioni 1-13 comprendenti almeno una reazione fra un corrispondente precursore di un tiosolfonato organico o di un ditioltione, spezzone W o Y-W, ed una prostaglandina o suoi derivati o almeno una reazione tra un corrispondente precursore di un tiosolfonato organico o di un ditioltione, spezzone W, ed un corrispondente precursore di una prostaglandina o suo derivato modificato con Y, dove W e Y hanno il significato secondo la rivendicazione 1.