



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 558**

51 Int. Cl.:
C07D 333/40 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
A61P 27/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08728492 .3**
96 Fecha de presentación : **30.01.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2125773**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.12.2009**

54 Título: **Derivados de tiofeno como medicamentos para el tratamiento de la hipertensión ocular.**

30 Prioridad: **01.02.2007 US 887759 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.05.2011

73 Titular/es: **ALLERGAN, Inc.**
2525 Dupont Drive
Irvine, California 92612, US

72 Inventor/es: **Johnson, Brent, A.;**
Old, David, W.;
Donde, Yariv y
Burk, Robert, M.

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 358 558 T3

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

DESCRIPCIÓN

Los agentes hipotensivos oculares son útiles en el tratamiento de diversas afecciones hipertensivas oculares tales como episodios hipertensivos oculares después de trabeculectomía quirúrgica o con láser, glaucoma, y como coadyuvantes prequirúrgicos.

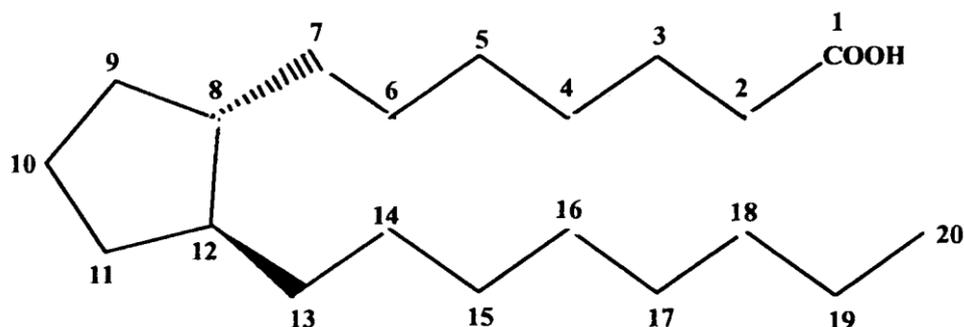
5 El glaucoma es una enfermedad de los ojos caracterizada por una presión intraocular alta. Sobre la base de su etiología, el glaucoma se ha clasificado como primario o secundario. Por ejemplo, el glaucoma primario en adultos (glaucoma congénito) puede ser de ángulo abierto, o agudo o crónico de ángulo cerrado. El glaucoma secundario es resultado de enfermedades oculares preexistentes tales como uveitis, tumor intraocular o catarata de larga evolución.

10 Todavía no se conocen las causas subyacentes del glaucoma primario. La tensión intraocular aumentada es debida a la obstrucción del sistema de drenaje del humor acuoso. En el glaucoma crónico de ángulo abierto, la cámara anterior y sus estructuras anatómicas parecen normales, pero está impedido el drenaje del humor acuoso. En el glaucoma agudo o crónico de ángulo cerrado, la cámara anterior es poco profunda, el ángulo de filtración está estrechado y el iris puede obstruir la red trabecular a la entrada del canal de Schlemm. La dilatación de la pupila puede empujar la raíz del frente del iris contra el ángulo y puede producir el bloqueo pupilar y producir así un ataque agudo. Los ojos con ángulos de la cámara anterior estrechos están predispuestos a ataques de glaucoma de ángulo de cierre agudo de varios grados de gravedad.

15 El glaucoma secundario está causado por cualquier interferencia con la corriente de humor acuoso desde la cámara posterior a la cámara anterior y, posteriormente, al canal de Schlemm. La enfermedad inflamatoria del segmento anterior puede impedir el escape acuoso y causar una sinequia posterior completa en el iris abombado, y puede taponar el canal de drenaje con exudados. Otras causas comunes son tumores intraoculares, cataratas de larga evolución, oclusión de vena retiniana central, traumatismo del ojo, procedimientos operativos y hemorragia intraocular.

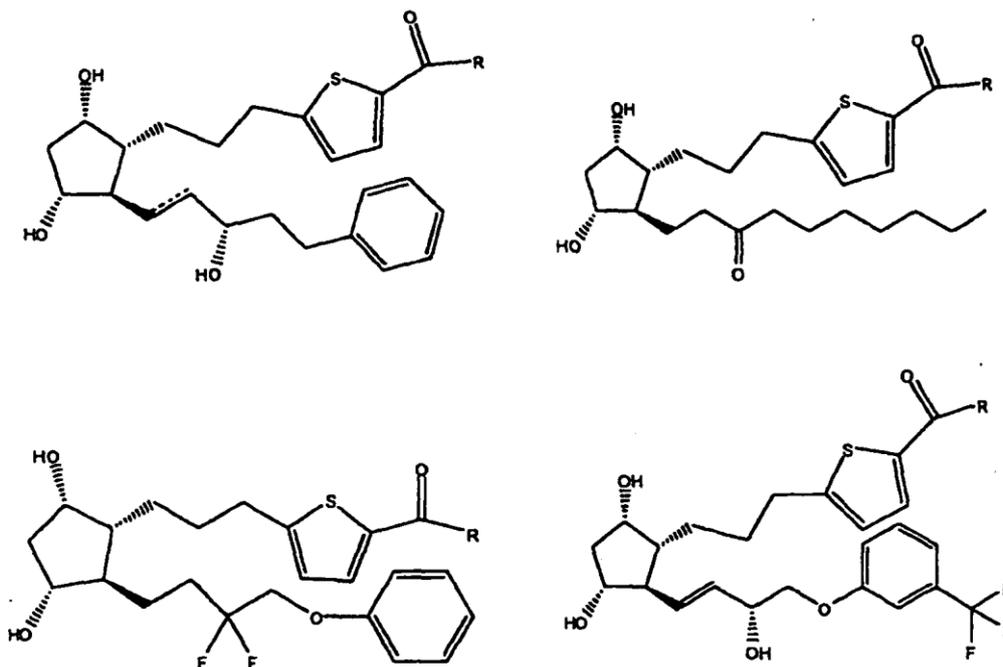
20 Considerando en conjunto todos los tipos, el glaucoma se presenta en aproximadamente 2% de todas las personas de más de 40 años y puede ser asintótico durante años antes de que progrese a una pérdida rápida de la visión. En los casos en que no esté indicada la cirugía, los antagonistas tópicos de β -adrenorreceptores han sido los fármacos escogidos para el tratamiento del glaucoma.

25 Hoy en día se dispone comercialmente de ciertos eicosanoides y sus derivados para uso en el tratamiento del glaucoma. El grupo de eicosanoides y derivados incluye numerosos compuestos biológicamente importantes tales como prostaglandinas y sus derivados. Las prostaglandinas se pueden describir como derivados del ácido prostanoico que tienen la fórmula estructural siguiente:



30 Se conocen varios tipos de prostaglandinas, dependiendo de la estructura y sustituyentes presentes en el anillo alicíclico del esqueleto del ácido prostanoico. Una clasificación adicional está basada en el número de enlaces insaturados en la cadena lateral indicado por subíndices numéricos después del tipo genérico de la prostaglandina [por ejemplo, prostaglandina E_1 (PGE_1), prostaglandina E_2 (PGE_2)], y en la configuración de los sustituyentes en el anillo alicíclico, indicada por α o β [por ejemplo prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\beta}$)].

35 Se da a conocer aquí un compuesto de acuerdo con una de las fórmulas



o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en las que una línea a trazos representa la presencia o ausencia de un enlace;

en las que R es OH o NHR^1 y

5 R^1 es alquilo C_{1-4} .

Alquilo C_{1-4} es un hidrocarburo saturado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, butilo, isómeros ciclopropilo, ciclobutilo y similares;

En una realización, R es OH.

En otra realización, R^1 es isopropilo.

10 En otra realización, R es $\text{HNHCH}_2\text{CH}_3$.

Una sal farmacéuticamente aceptable es cualquier sal que retiene la actividad del compuesto madre y no imparte efectos perjudiciales o no deseados adicionales al sujeto al que se administra y en el contexto en que se administra en comparación con el compuesto madre. Una sal farmacéuticamente aceptable se refiere también a cualquier sal que se puede formar in vivo como resultado de la administración de un ácido, otra sal o profármaco que se convierte en un ácido o sal. Entre los ejemplos de sales útiles figuran, no limitativamente, sales sódicas, sales potásicas, sales cálcicas, sales amónicas y similares.

20 Una persona experta en la técnica de cualificación normal entiende el significado de la estereoquímica asociada con los rasgos estructurales de cuña a trazos/cuña compacta. Por ejemplo, un libro de texto de introducción a la química orgánica (Francis A. Carey, *Organic Chemistry*, New York, Mc-Graw-Hill Book Company, 1987, pág. 63) afirma "una cuña significa un enlace que viene del plano del papel hacia el observador", y la cuña a trazos "representa un enlace que se aleja del observador".

A los fines de esta discusión, "tratar" o "tratamiento" se refiere al uso de un compuesto, composición, agente terapéuticamente activo o fármaco en la diagnosis, la cura, la mitigación, el tratamiento, la prevención de una enfermedad u otra afección no deseable.

25 Una realización es una composición que comprende un compuesto dado a conocer aquí, composición que es líquida y es oftálmicamente aceptable.

Otra realización de la invención es el uso de un compuesto dado a conocer aquí en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del glaucoma o la hipertensión ocular en un mamífero.

30 Otra realización es un medicamento que comprende un compuesto dado a conocer aquí, en el que la composición mencionada es un líquido que es oftálmicamente aceptable.

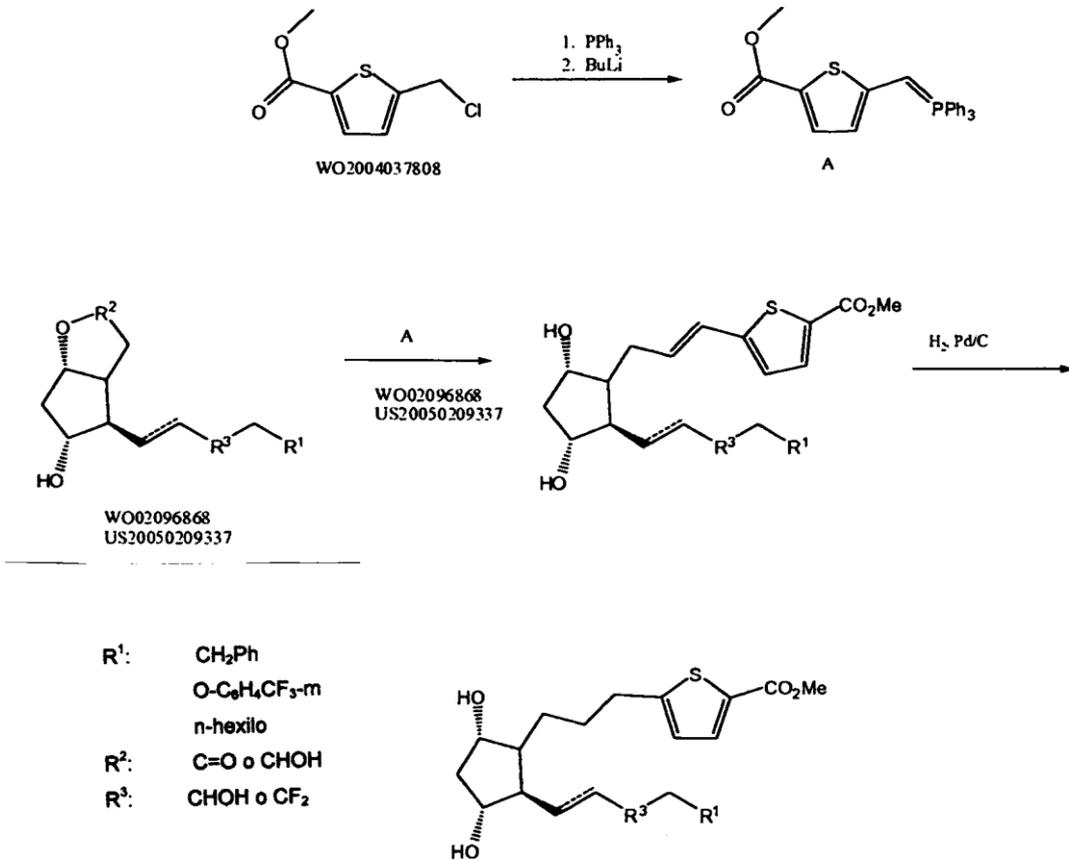
Otra realización es un procedimiento que comprende administrar un compuesto dado a conocer aquí a un mamífero para el tratamiento del glaucoma o la hipertensión ocular.

5 Otra realización es un kit que comprende una composición que comprende un compuesto dado a conocer aquí, un recipiente e instrucciones para la administración de la mencionada composición a un mamífero para el tratamiento del glaucoma o la hipertensión ocular

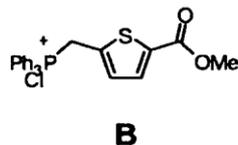
Procedimientos de síntesis

Esquema 1

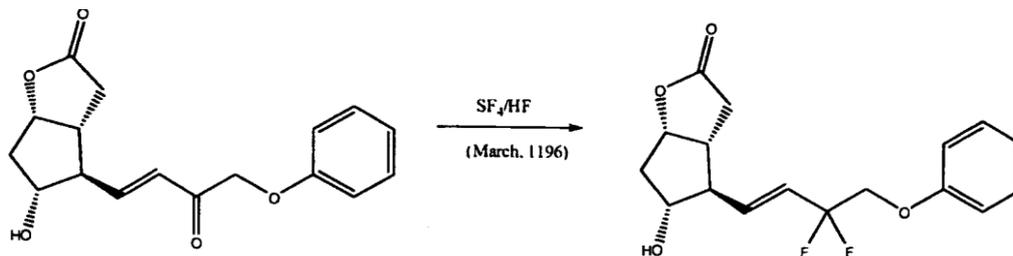
10 Una persona experta en la técnica de cualificación normal reconoce que hay muchos procedimientos potenciales para preparar estos compuestos. Por ejemplo, los documentos WO02096868 y US2005209337 dan a conocer procedimientos que se pueden adaptar para preparar estos compuestos (Esquema 1). El reactivo de Wittig lineal se puede sustituir con un reactivo de Wittig (A) que contiene tienilo de los que dan la cadena alfa que contiene tienilo. La cadena alfa tienilo propenilo tienilo resultante se puede hidrogenar luego para que resulte la cadena alfa deseada. El éster terminal se puede transesterificar, saponificar o convertir en cualquier amida deseada. El compuesto A también se puede sustituir con un compuesto tal como un compuesto B, y la cadena alfa puede estar unida como se describe en la



15 solicitud de patente provisional de EE.UU. n.º. 60/805.258, presentada el 20 de julio de 2008.



Esquema 2



Los compuestos en los que R³ es CF₃ se pueden preparar por reacción con SF₄/HF o un reactivo equivalente como se describe por Smith y March en *March's Advanced Organic Chemistry*, 5ª edición, New York: Wiley Interscience, 2001, págs 1195-1196. También se pueden usar otros procedimientos.

Procedimientos de formulación

Se formula un líquido oftálmicamente aceptable tal que se puede administrar tópicamente al ojo. La formulación debe proporcionar bienestar al paciente cuando se la aplica, aunque a veces razones de formulación (por ejemplo, estabilidad del fármaco) pueden exigir un bienestar inferior al óptimo. En el caso en que no se pueda maximizar el bienestar, el líquido se debe formular de manera que sea tolerable por el paciente para uso oftálmico tópico. Además, un líquido oftálmicamente aceptable debe envasarse para uso una sola vez o contener un conservante para evitar la contaminación durante usos múltiples.

Para aplicación oftálmica, las soluciones o los medicamentos se preparan frecuentemente usando una solución salina fisiológica como vehículo principal. Preferiblemente, las soluciones se deben mantener a un pH satisfactorio con un sistema tampón apropiado. Las formulaciones también pueden contener conservantes, estabilizadores y tensioactivos convencionales, farmacéuticamente aceptables.

Entre los conservantes que se pueden usar en las composiciones farmacéuticas de la presente invención figuran, no limitativamente, cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercúrico y nitrato fenilmercúrico. Un tensioactivo útil es, por ejemplo, Tween 80. Análogamente, en los preparados oftálmicos de la presente invención se pueden usar diversos vehículos útiles. Entre estos vehículos útiles figuran, no limitativamente, poli(alcohol vinílico), povidona, hidroxipropilmetilcelulosa, poloxámeros, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa y agua purificada.

Si es necesario o conveniente, se pueden añadir agentes de ajuste de la tonicidad. Entre ellos figuran, no limitativamente, sales, en particular cloruro sódico, cloruro potásico, manitol y glicerina, o cualquier otro agente de ajuste de la tonicidad oftálmicamente adecuado.

Para conseguir un pH oftálmicamente aceptable se pueden usar varios tampones y medios para ajustar el pH. Consecuentemente, entre los tampones figuran tampones acetato, tampones citrato, tampones fosfato y tampones borato. Si es necesario, se pueden usar ácidos o bases para ajustar el pH de estas formulaciones.

En una cuestión similar, entre un antioxidante oftálmicamente aceptable para uso en la presente invención figura, no limitativamente, metabisulfito sódico, tiosulfato sódico, acetilcisteína, hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado.

Otros componentes excipientes que se pueden incluir en los preparados oftálmicos son agentes quelatantes. Un agente quelatante útil es edetato disódico, aunque también se pueden usar junto con él o sustituyéndolo otros agentes quelatantes.

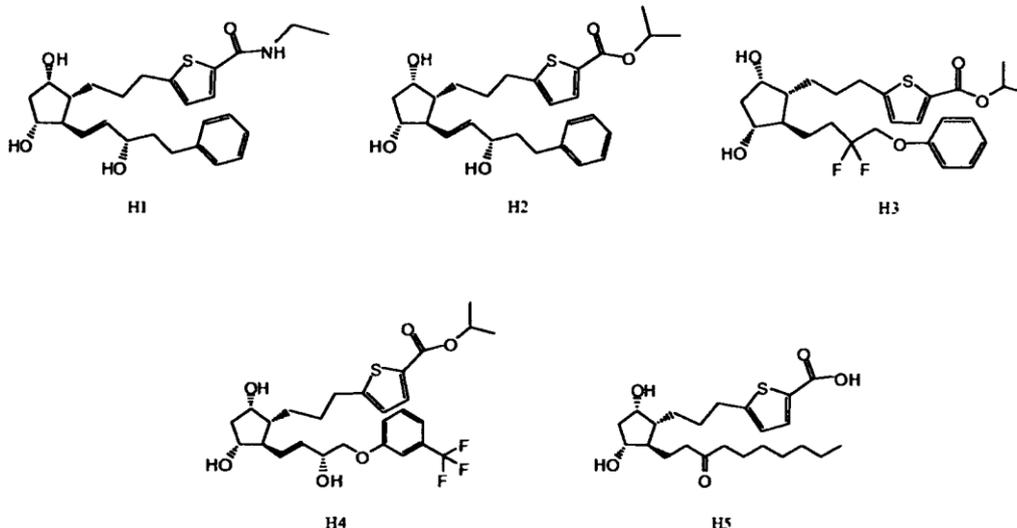
Usualmente, los ingredientes se usan en las cantidades siguientes:

Ingrediente	Cantidad % p/v
Ingrediente activo	aprox. 0,001-5
Conservante	0-0,10
Vehículo	0-40
Agente de ajuste de la tonicidad	1-10
Tampón	0,01-10
Agente de ajuste del pH	c.s.p. pH 4,5-7,5
Antioxidante	según sea necesario
Tensioactivo	según sea necesario
Agua purificada	la necesaria para 100%

La dosis real de los compuestos activos depende del compuesto específico, y de la afección a tratar; la selección de la dosis apropiada corresponde al saber del especialista experto.

Ejemplos de tratamiento

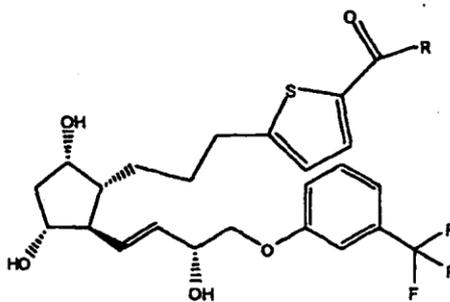
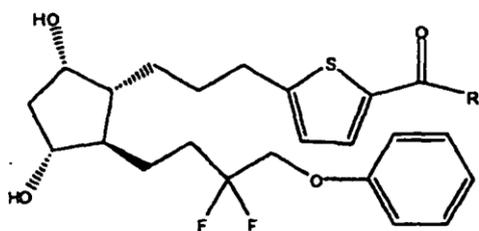
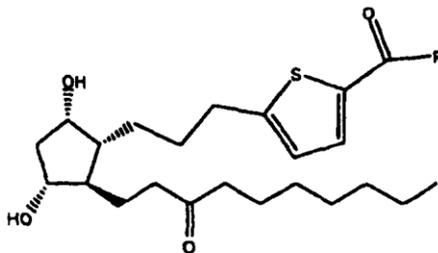
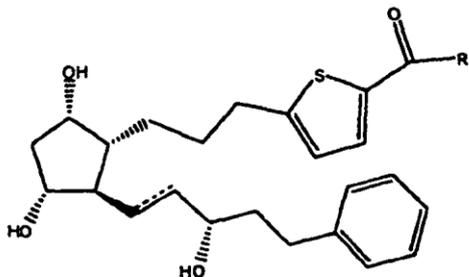
Los siguientes son ejemplos hipotéticos que demuestran cómo se puede tratar una persona con los compuestos desvelados aquí.



- 5 Se aplica tópicamente un líquido acuoso que contiene 0,1% de H1 en el ojo de una persona que sufre una presión intraocular elevada. Unas pocas horas después de la administración se reduce la presión intraocular de la persona. Se administra la gota dos veces al día y la presión permanece baja mientras que se continúa el tratamiento.
- 10 Se aplica tópicamente un líquido acuoso que contiene 0,1% de H2 en el ojo de una persona que sufre una presión intraocular elevada. Unas pocas horas después de la administración se reduce la presión intraocular de la persona. Se administra la gota dos veces al día y la presión permanece baja mientras que se continúa el tratamiento.
- 15 Se aplica tópicamente un líquido acuoso que contiene 0,1% de H3 en el ojo de una persona que sufre una presión intraocular elevada. Unas pocas horas después de la administración se reduce la presión intraocular de la persona. Se administra la gota dos veces al día y la presión permanece baja mientras que se continúa el tratamiento.
- 20 Se aplica tópicamente un líquido acuoso que contiene 0,1% de H4 en el ojo de una persona que sufre una presión intraocular elevada. Unas pocas horas después de la administración se reduce la presión intraocular de la persona. Se administra la gota dos veces al día y la presión permanece baja mientras que se continúa el tratamiento.
- 20 La descripción anterior detalla procedimientos y composiciones específicos que se pueden emplear para la práctica de la presente invención y representa el mejor modo contemplado.

REIVINDICACIONES

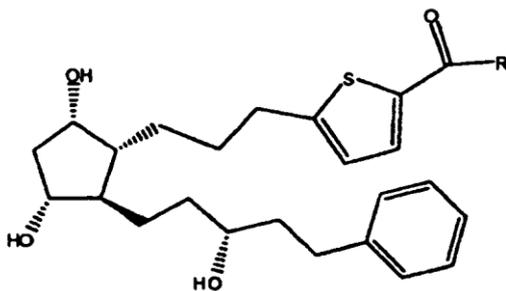
1. Un compuesto de acuerdo con una de las fórmulas:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptable,

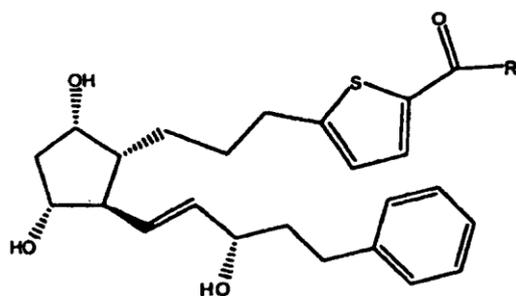
- 5 en las que una línea a trazos representa la presencia o ausencia de un enlace
 en las que R es OH, OR¹ o NHR¹ y
 R¹ es alquilo C₁₋₄.

2. El compuesto de la reivindicación 1 de la fórmula



- 10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

3. El compuesto de la reivindicación 2 en el que R es OH, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.
 4. El compuesto de la reivindicación 2 en el que R es OR¹ o NHR¹ y R¹ es isopropilo
 5. El compuesto de la reivindicación 1 de la fórmula

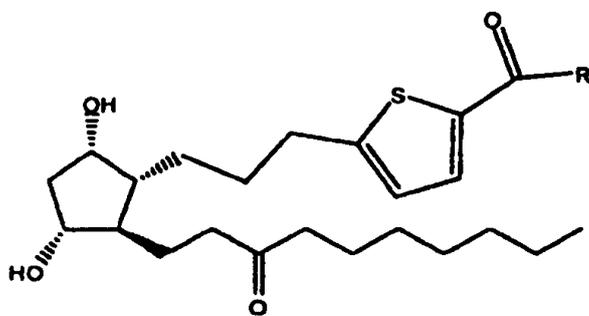


o una de sus sales farmacéuticamente aceptable

6. El compuesto de la reivindicación 5 en el que R es OH, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

7. El compuesto de la reivindicación 5 en el que R es NHCH_2CH_3 .

5 8. El compuesto de la reivindicación 1 de la fórmula

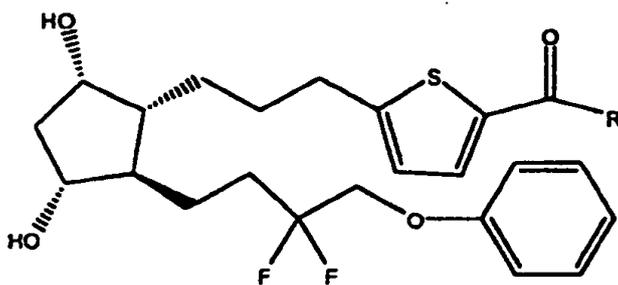


o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

9. El compuesto de la reivindicación 8 en el que R es OH, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

10. El compuesto de la reivindicación 8 en el que R es OR^1 o NHR^1 y R^1 es isopropilo.

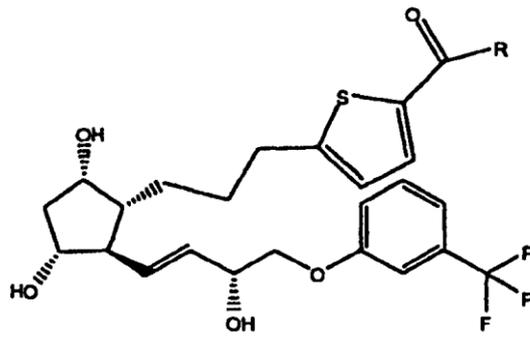
10 11. El compuesto de la reivindicación 1 de la fórmula



12. El compuesto de la reivindicación 11 en el que R es OH, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

13. El compuesto de la reivindicación 11 en el que R es OR^1 o NHR^1 y R^1 es isopropilo.

14. El compuesto de la reivindicación 1 de la fórmula



15. El compuesto de la reivindicación 14 en el que R es OH, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.
16. El compuesto de la reivindicación 14 en el que R es OR¹ o NHR¹ y R¹ es isopropilo.