



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 932**

51 Int. Cl.:
A61K 31/4168 (2006.01)
A61K 31/235 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06746498 .2**
96 Fecha de presentación : **17.05.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1884236**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.02.2008**

54 Título: **Inhibidor de angiogénesis que contiene un derivado de amina como ingrediente activo.**

30 Prioridad: **17.05.2005 JP 2005-143475**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.06.2011

73 Titular/es: **Santen Pharmaceutical Co., Ltd.**
9-19, Shimoshinjo 3-chome
Higashiyodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka 533-8651,
JP

72 Inventor/es: **Oohashi, Kouji;**
Doi, Reina;
Kurose, Tatsuji y
Kageyama, Masaaki

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 361 932 T3

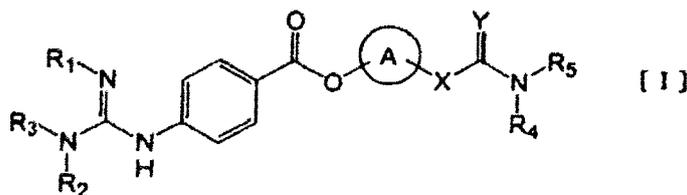
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Inhibidor de angiogénesis que contiene un derivado de amina como ingrediente activo.

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un inhibidor de la angiogénesis que contiene como ingrediente activo un compuesto representado por la fórmula general [I] o una sal del mismo, como agente preventivo o terapéutico para una enfermedad de los ojos acompañada por angiogénesis que es una retinopatía diabética y en donde la forma de dosificación es para administración tópica a un ojo, que es administración intra- vítea o administración subconjuntival.



15 Antecedentes de la técnica

La homeostasis de los vasos sanguíneos es mantenida por diversas funciones de las células endoteliales. Las células endoteliales vasculares tienen 1) un efecto de mediación en el transporte de componentes necesarios, tal como la nutrición en la sangre a los tejidos, e impedir que pase una cantidad innecesariamente grande de componentes, 2) un efecto de hacer circular la sangre suavemente sin coagulación, 3) un efecto de suprimir la hemorragia cuando los vasos sanguíneos son seccionados transversalmente, y 4) un efecto regulatorio de mantener constante la vasotonía.

La angiogénesis se produce por etapas de la manera siguiente: descomposición de una membrana de basamento por la proteasa producida por las células endoteliales vasculares, migración y proliferación de las células endoteliales vasculares, formación de tubos de las células endoteliales vasculares, formación de la membrana de basamento y rodeo de las células periféricas. La angiogénesis está estrechamente relacionada con diversas enfermedades, particularmente enfermedades oftálmicas tales como retinopatía diabética, retinopatía de prematuridad, degeneración macular, glaucoma neovascular, oclusión de la vena retinal, oclusión de la arteria retinal, pterigión, rubeosis y pannus.

Por otra parte, en las solicitudes de patente japonesa JP-A-57-053454, JP-A-61-33173 y JP-A-51-138642, se describe que un compuesto representado por la fórmula general [I] o una sal del mismo tiene una actividad inhibitoria de la tripsina y es eficaz en el tratamiento de la pancreatitis. La solicitud de patente internacional WO 99/46367 describe la utilidad del p-guanidinobenzoato de 6-amidino-2-naftilo en el tratamiento de la retinopatía diabética. El p-guanidinobenzoato de 6-amidino-2-naftilo es un compuesto de la fórmula general [I]. En la solicitud de patente internacional WO 99/46367, el p-guanidinobenzoato de 6-amidino-2-naftilo se administra por vía intra-venosa mediante infusión, o se puede administrar para usos oftálmicos mediante administración tópica o mediante inyección.

35 Descripción de la invención

El alcance de la presente invención está limitado por el alcance de las reivindicaciones anexas.

40 Problemas a resolver

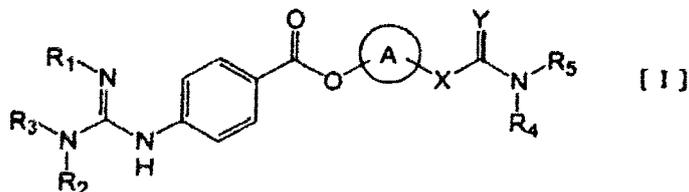
El objeto es buscar un nuevo uso medicinal de un compuesto representado por la fórmula general [I] o una sal del mismo.

45 Medios de solucionar los problemas

Con el fin de buscar una nueva acción farmacológica de un compuesto representado por la fórmula general [I] o una sal del mismo, los presentes inventores han hecho estudios del efecto del compuesto sobre la angiogénesis. Como resultado, encontraron que el compuesto tiene un excelente efecto inhibitorio sobre la angiogénesis y es útil como agente preventivo o terapéutico para una enfermedad de los ojos acompañada por angiogénesis, que es retinopatía diabética.

55 Esto es, la presente invención está dirigida a un inhibidor de la angiogénesis que contiene como ingrediente activo un compuesto representado por la fórmula general [I] o una sal del mismo (en lo sucesivo, también denominado

colectivamente el "presente compuesto"), y el compuesto es útil como agente preventivo o terapéutico para la retinopatía diabética.



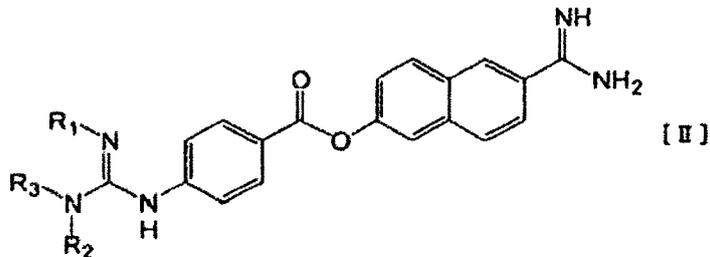
5

[En la fórmula, el anillo A representa un anillo de benceno o un anillo de naftaleno; X representa un enlace simple, un grupo alquileo o $-\text{CH}_2\text{COOCH}_2-$; Y representa un átomo de oxígeno o $\text{N}(\text{R}_6)$; R_1 , R_2 y R_3 son los mismos o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, o R_1 y R_3 pueden estar unidos entre sí para formar un anillo que tiene uno o más dobles enlaces; R_4 y R_5 son los mismos o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo; y R_6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo].

10

Además, la presente invención está dirigida a un inhibidor de la angiogénesis que contiene como ingrediente activo un compuesto representado por la fórmula general [II] o una sal del mismo, y el compuesto es útil como agente preventivo o terapéutico para la retinopatía diabética.

15

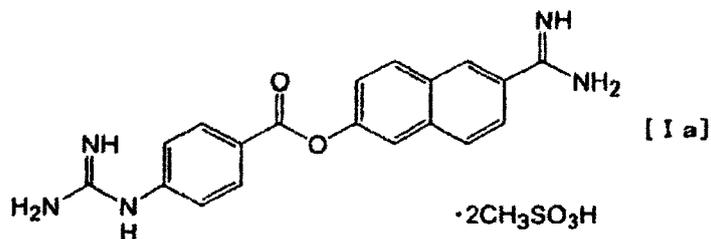


[En la fórmula, R_1 , R_2 y R_3 son los mismos o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, o R_1 y R_3 pueden estar unidos entre sí para formar un anillo que tiene uno o más dobles enlaces].

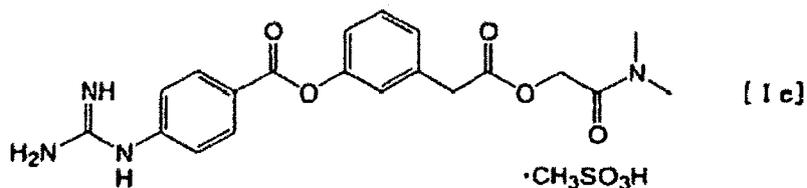
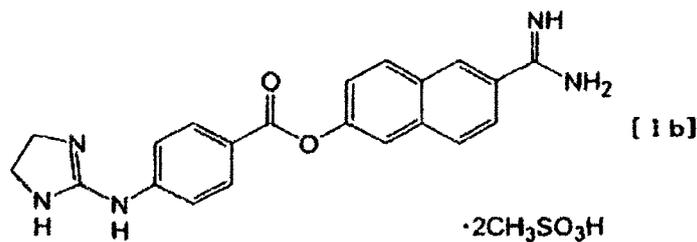
20

Los ejemplos preferidos del presente compuesto incluyen dimetanosulfonato de 4-guanidinobenzoato de 6'-amidino-2'-naftilo, representado por la siguiente fórmula [Ia] (en lo sucesivo denominado "nafamostat"), dimetanosulfonato de (4-(4,5-dihidro-1H-2-imidazolil)amino)benzoato de 6'-amidino-2'-naftilo, representado por la siguiente fórmula [Ib] (en lo sucesivo denominado "FUT-187"), y metanosulfonato de 4-(4-guanidinobenzoiloxi)fenilacetato de N,N-dimetilcarbamoilmetilo, representado por la siguiente fórmula [Ic] (en lo sucesivo denominado "camostat").

25



30



El presente compuesto se puede producir de acuerdo con un método usado comúnmente en el campo de la química orgánica sintética, y los métodos de producción detallados se describen en las solicitudes de patente japonesa JP-A-61-33173 y JP-A-51-138642.

En lo sucesivo, se describirán los respectivos grupos, palabras y frases definidos en la presente memoria. El término "alquileno" se refiere a alquileno de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono, y los ejemplos específicos del mismo incluyen metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, metilmetileno, dimetilmetileno, propileno, 2-metiltrimetileno y similares. El término "alquilo" se refiere a alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono, y los ejemplos específicos del mismo incluyen metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, isopentilo y similares. Además, la frase "formar un anillo que tiene uno o más dobles enlaces" significa formar un anillo tal como 2-imidazolilo, 4,5-dihidro-1H-2-imidazolilo, 2-pirimidilo o 1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidilo.

Se describe el presente compuesto en la forma de un profármaco. El término "profármaco", tal como se utiliza en la presente memoria, significa un compuesto obtenido modificando el presente compuesto con un grupo que pueda liberar el compuesto in vivo, y un ejemplo particular del mismo es un profármaco en la forma de un derivado obtenido por acilación o carbamación de un grupo que contiene un átomo de nitrógeno que puede ser acilado, tal como un grupo amino o un grupo guanidino.

La sal del presente compuesto puede ser una sal orgánica o inorgánica de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos del ácido incluyen un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético o ácido fosfórico, y un ácido orgánico tal como ácido láctico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido mandélico, ácido tartárico o ácido salicílico.

En el presente compuesto existen isómeros ópticos, y a veces existen diastereómeros, y aquellos que contienen un isómero tal como ingrediente activo también están incluidos en la presente invención. Además, el presente compuesto puede estar en la forma de un solvato, tal como un hidrato.

El efecto inhibitorio del presente compuesto sobre la angiogénesis está basado en los resultados que muestran que un compuesto representado por la fórmula general [I] anterior o una sal del mismo tiene un excelente efecto inhibitorio sobre la angiogénesis en un ensayo farmacológico para la neovascularización coroidea inducida por láser en ratas, descrito más adelante.

El presente compuesto se puede formular en una preparación simple o una preparación mixta añadiendo un aditivo farmacéuticamente aceptable según se necesite, empleando una técnica ampliamente usada.

Cuando el presente compuesto se use para la prevención o tratamiento de la enfermedad de los ojos mencionada anteriormente, es para ser administrado a un paciente por administración intravítrea o administración subconjuntival. Además, se formula en una forma de dosificación adecuada para la administración junto con un aditivo farmacéuticamente aceptable según se necesite.

El presente compuesto se puede formular en una preparación para implante intraocular o una preparación DDS (sistema de entrega de fármacos, por sus siglas en inglés) tal como una microesfera.

5 La inyección se puede preparar usando agua purificada estéril y cloruro de sodio para isotonización.

10 Las gotas para los ojos se pueden preparar seleccionando y usando un agente de tonicidad tal como cloruro de sodio o glicerina concentrada; un amortiguador tal como fosfato de sodio o acetato de sodio; un tensioactivo tal como monooleato de polioxietilensorbitán, estearato de polioxil 40 o aceite de ricino hidrogenado y poli- oxietilenado; un estabilizante tal como citrato de sodio o edetato de sodio; un conservante tal como cloruro de benzalconio o parabeno; o similares, según se necesite. El pH de las gotas para los ojos está permitido siempre que caiga dentro del intervalo que es aceptable como preparación oftálmica, pero está preferiblemente en el intervalo de 4 a 8.

15 La preparación para implante intraocular se puede preparar usando un polímero biodegradable tal como poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), un copolímero de ácido láctico-ácido glicólico o hidroxipropilcelulosa.

20 Se describe un método para inhibir la angiogénesis que comprende administrar a un paciente una cantidad farmacológicamente eficaz de un compuesto representado por la fórmula general [I] o una sal del mismo; un método para inhibir la angiogénesis que comprende administrar a un paciente una cantidad farmacológicamente eficaz de un compuesto representado por la fórmula general [II] anterior o una sal del mismo; y un método para prevenir o tratar una enfermedad acompañada de angiogénesis que comprende administrar a un paciente una cantidad farmacológicamente eficaz de un compuesto representado por la fórmula general [I] anterior o una sal del mismo.

25 La dosis del presente compuesto se puede seleccionar de manera apropiada dependiendo de la forma de dosificación, la gravedad de los síntomas, la edad o el peso corporal de un paciente al que se le va a administrar, la opinión médica y similares. En el caso de una inyección, se puede administrar a un adulto, de manera general, una vez o dividida en varias veces a una dosis de 0,01 a 200 mg por día. En el caso de unas gotas para los ojos, de manera general, se pueden instilar unas gotas para los ojos que contengan un ingrediente activo en una cantidad de 0,01 a 10% (p/v) una vez o varias veces al día. En el caso de una preparación para implante intraocular, se puede implantar en el ojo de un adulto una preparación para implante intraocular que contenga el presente compuesto en una cantidad de 0,01 a 2000 mg.

Ventajas de la invención

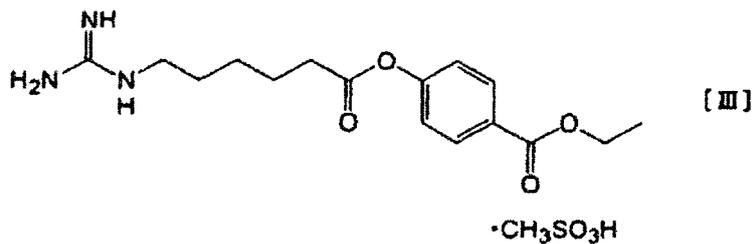
35 Como se describirá en detalle en la sección del ensayo farmacológico más adelante, cuando se estudió el efecto de un compuesto representado por la fórmula general [I] anterior o una sal del mismo sobre la neovascularización coroidea inducida por láser en ratas, el compuesto representado por la fórmula general [I] anterior o una sal del mismo exhibió un fuerte efecto inhibitorio sobre la neovascularización coroidea. A partir de esto, se encuentra que el compuesto representado por la fórmula general [I] anterior o una sal del mismo de la presente invención es útil como inhibidor de la angiogénesis como agente preventivo o terapéutico para la retinopatía diabética. A propósito, se llevó a cabo el mismo ensayo usando un compuesto conocido similar al presente compuesto, sin embargo, el presente compuesto exhibió un efecto muy superior al de este compuesto conocido, lo cual apoya la excelente utilidad del presente compuesto.

45 Mejor modo de llevar a cabo la invención

En lo sucesivo, la presente invención se describirá en detalle con referencia a un ensayo farmacológico y ejemplos de preparación.

[Ensayo farmacológico]

50 Con el fin de estudiar el efecto inhibitorio de un compuesto representado por la fórmula general [I] o una sal del mismo sobre la angiogénesis, se estudiaron los efectos del nafamostat, FUT-187 y camostat, que son compuestos representados por la fórmula general [I] o sales de los mismos, sobre la neovascularización coroidea inducida por láser en ratas. Como compuesto comparativo, se usó metanosulfonato de 4-(6-guanidinohexanoiloxi)benzoato de etilo (en lo sucesivo denominado "gabexato") representado por la siguiente fórmula [III].



5 Cuando se compararon las estructuras químicas entre el gabexato y el nafamostat, el FUT-187 y el camostat, se vio que estos tienen rasgos comunes en términos de tener un grupo guanidino y un anillo aromático, pero tienen diferentes estructuras químicas distintas a estos. Además, se sabe que el gabexato tiene una actividad inhibitoria de la tripsina y es eficaz en el tratamiento de la pancreatitis. El nafamostat, FUT-187 y camostat tienen la misma actividad que la descrita en la sección de Antecedentes de la técnica, por tanto, el gabexato y los tres compuestos anteriores de acuerdo con la presente invención tienen un rasgo común en términos de tener tal actividad.

10 (Producción del modelo de rata de la neovascularización coroidea inducida por láser)

15 Se le dio a una rata anestesia sistémica por administración intramuscular de 1 ml/kg de una disolución mixta de una solución inyectable de hidrocloreto de ketamina al 5% (p/v) y una solución inyectable de hidrocloreto de xilazina al 2% (7:1), y se instiló una solución oftálmica de tropicamida al 0,5% (p/v) - hidrocloreto de fenilefrina al 0,5% en los ojos para provocar midriasis, y después se llevó a cabo una fotocoagulación con un aparato de fotocoagulación por láser de kriptón. La fotocoagulación se llevó a cabo en una parte extrema posterior del fundus ocular en ocho puntos por ojo, enfocando muy poco la capa profunda retinal y evitando los vasos retinales gruesos (condiciones de coagulación: tamaño de punto: 100 μm, potencia de salida: 100 mW, tiempo de coagulación: 0,1 s). Después de la fotocoagulación, se fotografió el fundus ocular, y se confirmó el sitio donde fue irradiado el láser.

20 (Método de administración del fármaco y método de evaluación)

1-1. Ejemplo de referencia. Administración intraperitoneal

25 Se disolvió nafamostat en una disolución de glucosa al 5% (p/v) (preparada disolviendo D-glucosa en suero salino fisiológico) para dar una concentración final de 25 mg/ml, y la disolución de nafamostat resultante se administró por vía intraperitoneal una vez al día a una dosis de 1 ml/kg durante 7 días, incluyendo el día de cirugía desde la cirugía de fotocoagulación. De la misma manera, se prepararon disoluciones de FUT-187 a 25 mg/ml y 125 mg/ml y una disolución de camostat a 125 mg/ml, y cada una de las disoluciones se administró por vía intraperitoneal una vez al día a una dosis de 1 ml/kg durante 7 días, incluyendo el día de cirugía desde la cirugía de fotocoagulación. En un grupo de administración del compuesto comparativo, una disolución obtenida disolviendo gabexato en una disolución de glucosa para dar una concentración final de 50 mg/ml se administró de la misma manera que la anterior. En un grupo de administración del vehículo, se administró una disolución de glucosa al 5% (p/v) de la misma manera.

35 1-2. Método de evaluación

40 En el día 7 después de la fotocoagulación, se inyectaron 0,1 ml de una disolución de fluoresceína al 10% en la vena de la cola, y se llevó a cabo la fotografía del fundus por fluorescencia. En la fotografía del fundus por fluorescencia, un punto donde no se observó fuga de fluorescencia (ausencia de angiogénesis) se juzgó como negativo, y un punto donde se observó fuga de fluorescencia se juzgó como positivo. Cuando había dos sitios de fotocoagulación en los que se observó un poco de fuga de fluorescencia, fueron juzgados como positivos (presencia de angiogénesis). Se calculó una tasa de incidencia de la neovascularización de acuerdo con la Ecuación 1. La tasa de incidencia de la neovascularización se calculó en base al número de puntos positivos en relación a los 8 puntos irradiados con un láser, y se calculó una tasa de inhibición de la neovascularización coroidea de acuerdo con la Ecuación 2. Los resultados se muestran en la Tabla 1. El número de animales en cada grupo de administración es 4 a 7.

45 2-1. Ejemplo de referencia. Administración oral

50 Cada uno de los compuestos nafamostat y FUT-187 se disolvió en una disolución de metilcelulosa al 1% (p/v) para dar una concentración final de 20 mg/ml, y la disolución resultante se administró por vía oral tres veces al día a una dosis de 5 ml/kg durante 7 días, incluyendo el día de cirugía desde la cirugía de fotocoagulación. De la misma manera, se suspendió camostat en una disolución de metilcelulosa al 1% (p/v) para dar una concentración final de 20 mg/ml, y la disolución resultante se administró por vía oral tres veces al día a una dosis de 5 ml/kg durante 7 días, incluyendo el día

de cirugía desde la cirugía de fotocoagulación. En un grupo de administración del vehículo, se administró una disolución de metilcelulosa al 1% (p/v) de la misma manera.

5 2-2. Método de evaluación

La evaluación se llevó a cabo con el mismo método que el descrito anteriormente. Los resultados se muestran en la Tabla 2. El número de casos en cada grupo de administración es 6 a 7.

10 3-1. Administración intravítrea

15 Se disolvió nafamostat en agua destilada para dar una concentración final de 2 mM, por lo cual se obtuvo una disolución de nafamostat. Inmediatamente después de la fotocoagulación y en el día 3 después de la fotocoagulación, se le dio a una rata anestesia sistémica por administración intramuscular de 1 ml/kg de una disolución mixta de una solución inyectable de hidrocloreto de ketamina al 5% (p/v) y una solución inyectable de hidrocloreto de xilazina al 2% (7:1), y se instiló una solución oftálmica de tropicamida al 0,5% (p/v) - hidrocloreto de fenilefrina al 0,5% en los ojos para provocar midriasis. Después, usando una microjeringa de calibre 32, se administraron 5 µl de la disolución de nafamostat por vía intravítrea bajo un microscopio en funcionamiento. En un grupo de administración del vehículo, se administró agua destilada de la misma manera.

20 3-2. Método de evaluación

La evaluación se llevó a cabo con el mismo método que el descrito anteriormente. Los resultados se muestran en la Tabla 3. El número de animales en cada grupo de administración es 5 a 6.

25 4-1. Administración subconjuntival

30 Se disolvió nafamostat en un vehículo (agua destilada o una disolución de glucosa al 5% (p/v) (preparada disolviendo D-glucosa en suero salino fisiológico) para dar una concentración final de 2 mg/ml, por lo cual se obtuvo una disolución de nafamostat. Después, se administraron 50 µl de la disolución de nafamostat por vía subconjuntival una vez al día durante 7 días, incluyendo el día de cirugía desde la cirugía de fotocoagulación. En un grupo de administración del vehículo, se administró un vehículo (agua destilada o una disolución de glucosa al 5% (p/v)) de la misma manera. Si era necesario, se le dio a una rata anestesia sistémica por administración intramuscular de 0,25 ml/kg de una disolución mixta de una solución inyectable de hidrocloreto de ketamina al 5% (p/v) y una solución inyectable de hidrocloreto de xilazina al 2% (7:1), antes de la administración subconjuntival.

35 4-2. Método de evaluación

40 La evaluación se llevó a cabo con el mismo método que el descrito anteriormente. Los resultados se muestran en la Tabla 4. El número de animales en cada grupo de administración es 5 a 8.

Ecuación 1

45 Tasa de incidencia de la neovascularización (%) = (número de puntos positivos / número de sitios de fotocoagulación totales) x 100

Ecuación 2

50 Tasa de inhibición de la neovascularización coroidea (%) = $(A_0 - A_x) / A_0 \times 100$

A_0 : Tasa de incidencia de la neovascularización del grupo de administración del vehículo

A_x : Tasa de incidencia de la neovascularización del grupo de administración del fármaco

[Tabla 1]

Compuesto administrado	Tasa de inhibición de la neovascularización coroidea (%)
Grupo de administración de nafamostat 25 mg/kg/día	50,5
Grupo de administración de FUT-187 25 mg/kg/día	40,1
125 mg/kg/día	71,4
Grupo de administración de camostat 125 mg/kg/día	59,2
Grupo de administración de gabexato 50 mg/kg/día	-30,2

5

[Tabla 2]

Compuesto administrado	Tasa de inhibición de la neovascularización coroidea (%)
Grupo de administración de nafamostat 300 mg/kg/día	32
Grupo de administración de FUT-187 300 mg/kg/día	39,5
Grupo de administración de camostat 300 mg/kg/día	24,2

[Tabla 3]

Compuesto administrado	Tasa de inhibición de la neovascularización coroidea (%)
Grupo de administración de nafamostat 10 nmol/ojo	26,5

10

[Tabla 4]

Compuesto administrado	Tasa de inhibición de la neovascularización coroidea (%)
Grupo de administración de nafamostat 100 µg/ojo/día	51,6

[Resultados y discusión]

15

20

Como es evidente a partir de los resultados de la Tabla 1, el nafamostat, FUT-187 y camostat exhibieron todos una alta tasa de inhibición de la neovascularización coroidea. Por otra parte, el gabexato no exhibió un efecto inhibitorio de la neovascularización coroidea. Esto es, se encontró que el compuesto representado por la fórmula general [I] o una sal del mismo, tipificado por nafamostat, FUT-187 y camostat, exhibe un excelente efecto inhibitorio de la neovascularización coroidea. Además, como es evidente a partir de los resultados de las Tablas 2 a 4, se encontró que incluso por administración oral, administración intravítrea y administración subconjuntival, el nafamostat o el FUT-187 exhiben un excelente efecto inhibitorio de la neovascularización coroidea.

A continuación, el agente de la presente invención será descrito más específicamente con referencia a ejemplos de preparación.

[Ejemplos de preparación]

5

Ejemplo de preparación 1: Gotas para los ojos (en 1 ml)

Nafamostat 1 mg

10

Glicerina concentrada 250 mg

Polisorbato 80 200 mg

15

Dihidrogenofosfato de sodio dihidrato 20 mg

Hidróxido de sodio 1 N c. s.

Ácido clorhídrico 1 N c. s.

20

Agua purificada estéril c. s.

Se añade el nafamostat y los otros ingredientes mencionados anteriormente a agua purificada estéril, y estos ingredientes se mezclan bien, por lo cual se preparan unas gotas para los ojos.

25

Ejemplo de preparación 2: Inyección (en 10 ml)

FUT-187 10 mg

30

Cloruro de sodio 90 mg

Agua purificada estéril c. s.

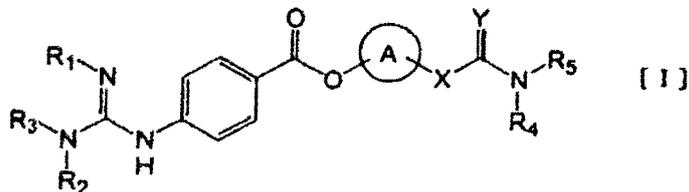
Se disuelve el FUT-187 y el cloruro de sodio en agua purificada estéril, por lo cual se prepara una solución inyectable.

35

Se puede obtener una preparación deseada alterando de manera apropiada el tipo y la cantidad del presente compuesto y de los aditivos que incluyen las preparaciones mencionadas anteriormente.

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto representado por la siguiente fórmula general [I] o una sal del mismo para fabricar un medicamento para prevenir o tratar la retinopatía diabética:



en la que el anillo A representa un anillo de benceno o un anillo de naftaleno;

X representa un enlace simple, un grupo alquileo o $-\text{CH}_2\text{COOCH}_2-$;

Y representa un átomo de oxígeno o N(R₆);

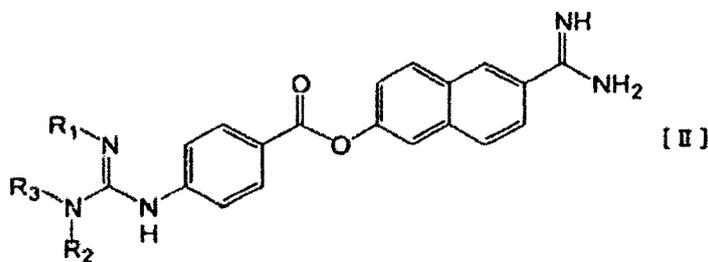
R₁, R₂ y R₃ son los mismos o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, o R₁ y R₃ pueden estar unidos entre sí para formar un anillo que tiene uno o más dobles enlaces;

R₄ y R₅ son los mismos o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo; y

R₆ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo,

en donde la forma de dosificación es para administración tópica a un ojo, que es administración intravítrea o administración subconjuntival.

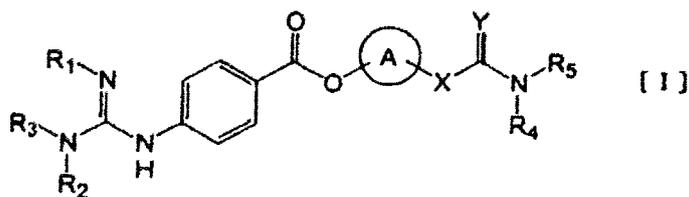
2. El uso según la reivindicación 1, donde el compuesto o una sal del mismo está representado por la siguiente fórmula general [II]:



en la que R₁, R₂ y R₃ son los mismos o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, o R₁ y R₃ pueden estar unidos entre sí para formar un anillo que tiene uno o más dobles enlaces.

3. El uso según la reivindicación 1, en el que el compuesto representado por la fórmula general [I] o [II] es 4-guanidinobenzoato de 6'-amidino-2'-naftilo, (4-(4,5-dihidro-1H-2-imidazolil)amino)benzoato de 6'-amidino-2'-naftilo o 4-(4-guanidino-benzoiloxi)fenilacetato de N,N-dimetilcarbamoilmetilo.

4. Un compuesto representado por la siguiente fórmula general [I] o una sal del mismo para uso en el tratamiento o prevención de la retinopatía diabética:



en la que el anillo A representa un anillo de benceno o un anillo de naftaleno;

5 X representa un enlace simple, un grupo alquileo o $-\text{CH}_2\text{COOCH}_2-$;

Y representa un átomo de oxígeno o $\text{N}(\text{R}_6)$;

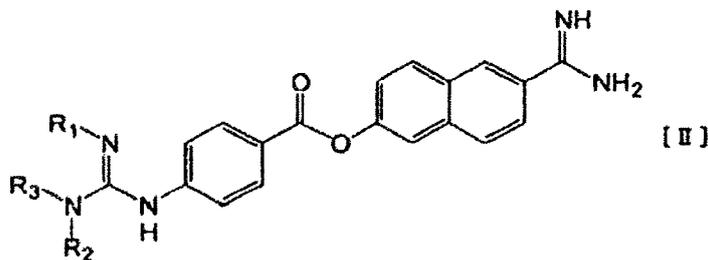
10 R_1 , R_2 y R_3 son los mismos o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, o R_1 y R_3 pueden estar unidos entre sí para formar un anillo que tiene uno o más dobles enlaces;

R_4 y R_5 son los mismos o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo; y

15 R_6 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo,

que se formula en una forma de dosificación para administración tópica a un ojo, que es administración intravítrea o administración subconjuntival.

20 5. El compuesto para uso en el tratamiento o prevención de la retinopatía diabética según la reivindicación 4, donde el compuesto o una sal del mismo está representado por la siguiente fórmula general [II]:



25 en la que R_1 , R_2 y R_3 son los mismos o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, o R_1 y R_3 pueden estar unidos entre sí para formar un anillo que tiene uno o más dobles enlaces.

30 6. El compuesto para uso en el tratamiento o prevención de la retinopatía diabética según la reivindicación 4, en donde el compuesto representado por la fórmula general [I] o [II] es 4-guanidinobenzoato de 6'-amidino-2'-naftilo, (4-(4,5-dihidro-1H-2-imidazolil)amino)benzoato de 6'-amidino-2'-naftilo o 4-(4-guanidinobenzoiloxi)fenilacetato de N,N-dimetilcarbamoilmetilo.