

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 395 875**

51 Int. Cl.:

C07D 409/12 (2006.01)

A61K 31/4025 (2006.01)

A61P 27/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.05.2008 E 08755837 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.09.2012 EP 2155733**

54 Título: **Lactamas cíclicas para el tratamiento del glaucoma o de la presión intraocular elevada**

30 Prioridad:

23.05.2007 US 939773 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

15.02.2013

73 Titular/es:

**ALLERGAN, INC. (100.0%)
2525 DUPONT DRIVE
IRVINE, CA 92612, US**

72 Inventor/es:

OLD, DAVID, W.

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 395 875 T3

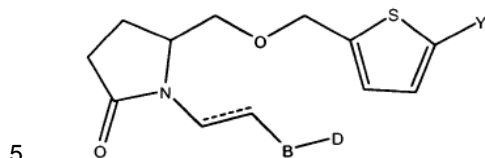
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

Lactamas cíclicas para el tratamiento del glaucoma o de la presión intraocular elevada

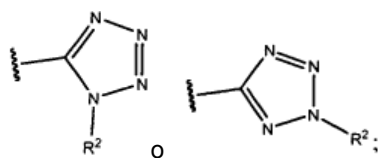
Descripción de la invención

Se describe aquí un compuesto que tiene la fórmula



en la que la línea de puntos indica la presencia de un enlace covalente;

Y es CO_2R^2 , $\text{CON}(\text{R}^2)_2$, $\text{CON}(\text{OR}^2)\text{R}^2$, $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$, $\text{CONH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$, CH_2OH , $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, $\text{CONHSO}_2\text{R}^2$, $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^2)_2$, SO_2NHR^2 ,



10 donde R^2 es independientemente H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, fenilo no sustituido, o bifenilo no sustituido;

B es $-\text{CH}(\text{OH})-$; y

D es alquilo.

Estos compuestos son útiles para reducir la presión intraocular o para tratar el glaucoma.

15 Una realización es un compuesto para uso en un método para tratar el glaucoma que comprende administrar un compuesto descrito en esta memoria.

Otra realización es un compuesto para uso en un método para reducir la presión intraocular que comprende administrar un compuesto descrito en esta memoria.

Otra realización es el uso de un compuesto descrito en esta memoria en la fabricación de un medicamento para la reducción de la presión intraocular.

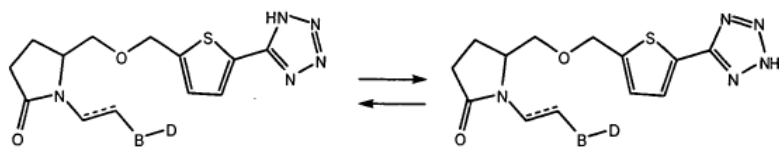
20 Otra realización es el uso de un compuesto descrito en esta memoria en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del glaucoma.

Para los fines de esta descripción, "tratar," o "tratamiento" se refieren al uso de un compuesto, composición, agente terapéuticamente activo, o fármaco en el diagnóstico, curación, alivio, tratamiento, o prevención de una enfermedad u otra afección indeseable.

25 A menos que se indique otra cosa, la referencia a un compuesto se debe interpretar ampliamente para incluir las sales farmacéuticamente aceptables, los tautómeros, las formas sólidas alternativas, y los complejos no covalentes de una entidad química de la estructura o nombre químico representados.

30 Una sal farmacéuticamente aceptable es cualquier sal del compuesto original que sea adecuada para administración a un animal o a un ser humano. Una sal farmacéuticamente aceptable se refiere también a cualquier sal que se pueda formar *in vivo* como resultado de la administración de un ácido, de otra sal, o de un profármaco que se convierte en ácido o sal. Una sal es una especie química que tiene una forma iónica del compuesto, tal como un ácido o base conjugados, asociada con una cantidad correspondiente de contraiones. Las sales se pueden formar a partir de uno o más grupos ácidos desprotonados (por ejemplo ácidos carboxílicos), de uno o más grupos básicos protonados (por ejemplo aminas), o de ambos (por ejemplo zwitteriones), o incorporar dichos grupos.

35 Los tautómeros son isómeros que forman un rápido equilibrio uno con otro. Ellos incluyen a menudo, pero no necesariamente, una transferencia de un protón, un átomo de hidrógeno, o un ion hidruro. Por ejemplo, las estructuras descritas aquí pretenden incluir, pero sin limitarse a ellas, las formas tautoméricas que se muestran a continuación.



A menos que se represente explícitamente la estereoquímica, una estructura pretende incluir todos los estereoisómeros posibles, tanto puros como en cualquier mezcla posible.

5 Formas sólidas alternativas son formas sólidas diferentes de las que pueden resultar de practicar los procedimientos descritos aquí. Por ejemplo, las formas sólidas alternativas pueden ser polimorfos, diferentes tipos de formas sólidas amorfas, cristales, y similares.

10 Complejos no covalentes son complejos que se pueden formar entre el compuesto y una o más especies químicas adicionales que no incluyen una interacción de enlace covalente entre el compuesto y la especie química adicional. Pueden tener o no una relación específica entre el compuesto y la especie química adicional. Los ejemplos pueden incluir solvatos, hidratos, complejos de transferencia de carga, y similares.

Un alquilo es un hidrocarbilo que no tiene dobles ni triples enlaces, incluyendo:

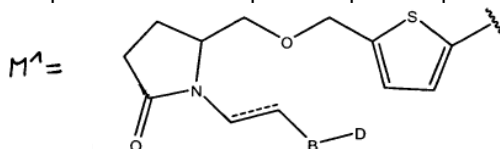
- alquilo lineal, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, etc.,
- alquilo ramificado, por ejemplo iso-propilo, t-butilo y otros isómeros de butilo ramificado, isómeros de pentilo ramificado, etc.,
- 15 • cicloalquilo, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.,
- combinaciones de alquilo lineal, ramificado, y/o cicloalquilo.

El uso de la notación "C_{x-y}" significa un resto que tiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo C₁₋₆ significa alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

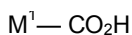
20 Una línea de puntos indica la presencia o ausencia de un doble enlace. Por lo tanto, se contemplan las siguientes estructuras



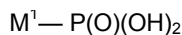
Cada una de las estructuras que siguen representa una realización específica que se contempla individualmente, así como las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos que se representan por las estructuras.



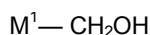
Ácidos orgánicos



Ácido carboxílico

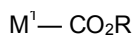


Ácido fosfónico



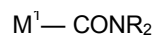
Hidroximetilo

Ésteres

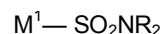


Éster de ácido carboxílico

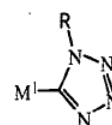
Amidas



Amida de ácido carboxílico



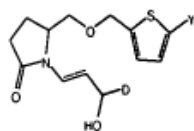
Amida de ácido fosfónico



Tetrazolilo

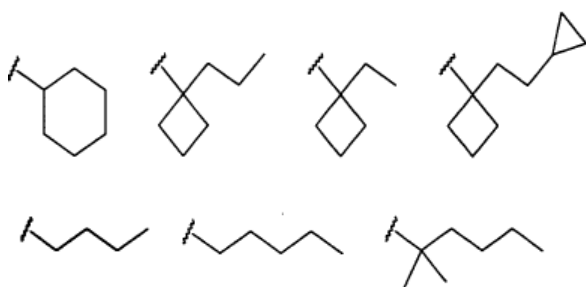
Un grupo funcional tetrazolilo es otro bioisómero de un ácido carboxílico. Un grupo funcional tetrazolilo no sustituido tiene dos formas tautoméricas, que se pueden interconvertir rápidamente en medios acuosos o biológicos, y son por tanto equivalentes una a otra.

- 5 B es -CH(OH)-. Por lo tanto, se contempla la estructura que sigue.



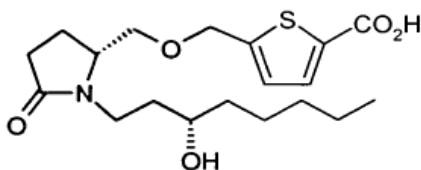
En una realización, D es alquilo lineal que tiene 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono.

Otros ejemplos de D se representan a continuación.

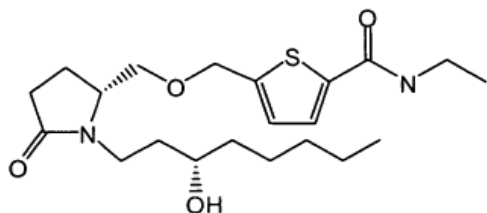


10

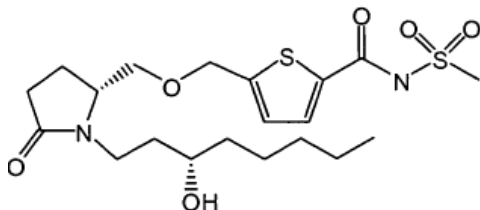
En otra realización, el compuesto tiene la fórmula



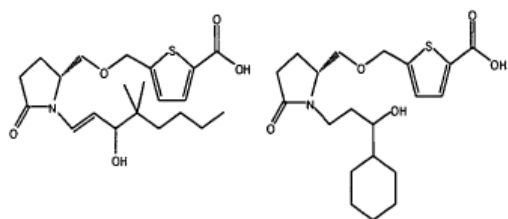
En otra realización, el compuesto tiene la fórmula



- 15 En otra realización, el compuesto tiene la fórmula



Los ejemplos hipotéticos de compuestos útiles incluyen los que se muestran a continuación.



Ensayos in vitro

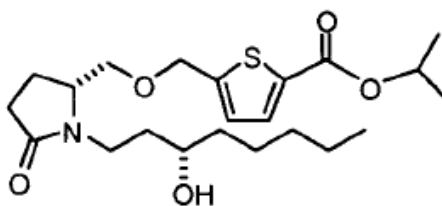
La solicitud de patente de Estados Unidos US 2007/129.552A, presentada el 26 de octubre de 2006, incorporada aquí como referencia, describe los métodos utilizados para obtener los datos *in vitro* de la tabla que sigue.

	Datos EP2			Datos EP4		Otros receptores (EC50 en nM)					
	flpr EC50	cAMP EC50	Ki	flpr EC50	KI	hFP	hEP	hEP3A	hTP	htP	hDP
	1568	19	2880	7846	8719	NA	NA	2223	4888	NA	6,8
	NA			NA		NA	NA	2035	>10000	>10000	194
	NA			NA		NA	NA	NA	>10000	>10000	>10000

5

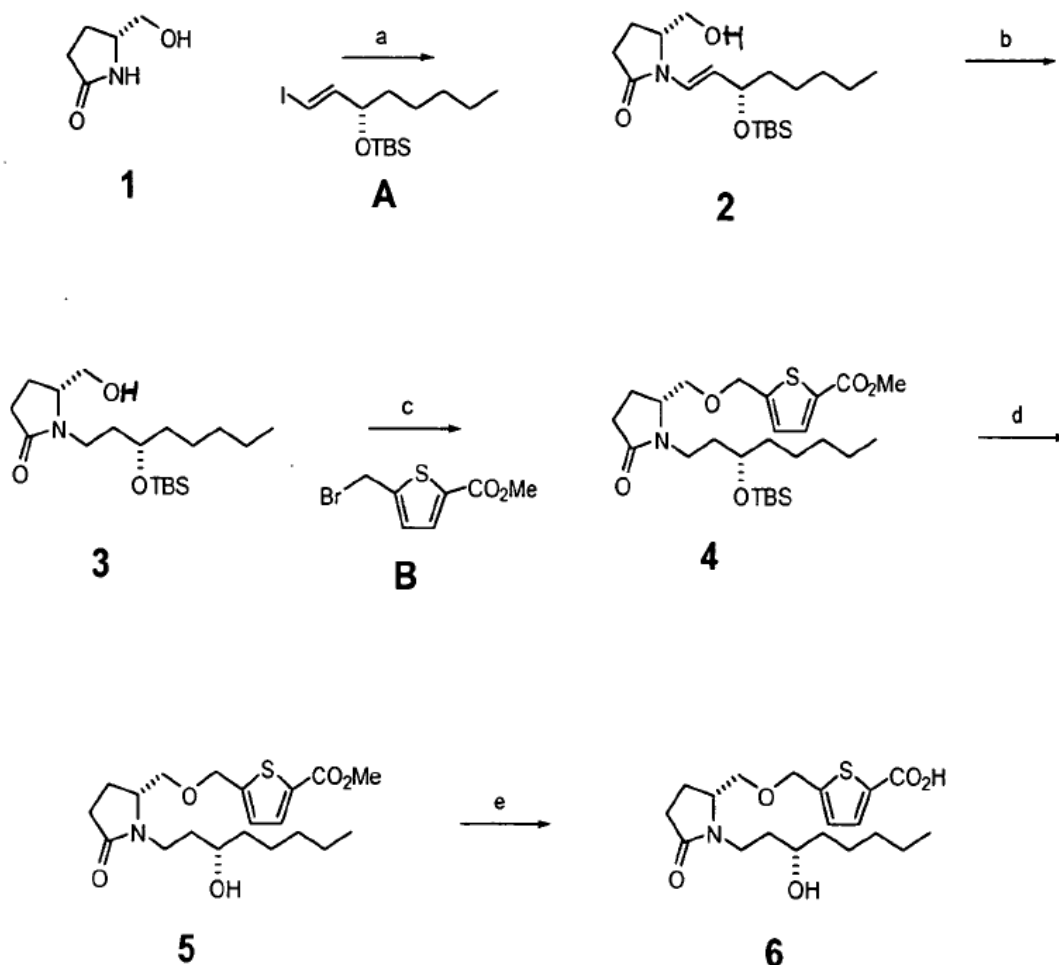
Ensayos in vivo

La patente de Estados Unidos N° 7.091.231 describe los métodos utilizados para realizar los ensayos indicados a continuación.



- 10 El éster isopropílico del ácido 5-[(R)-1-((S)-3-hidroxiocetil)-5-oxopirrolidin-2-ilmetoximetil]-tiofen-2-carboxílico se ensayó en perros normotensos a 2 concentraciones, con administración una vez al día durante 5 días. A 0,1 %, la reducción máxima de la presión intraocular (IOP) a partir de la línea base fue de 8 mm de Hg (47 %) a las 78 h; la puntuación máxima de la hiperemia superficial ocular (OSH) fue 2,25 a las 50 h. A 0,01 %, la reducción máxima de la IOP a partir de la línea base fue de 6,1 mm de Hg (35 %) a las 78 h; la puntuación máxima de la OSH fue 1,7 a las 30 h.
- 15 Se ensayó también este compuesto en monos hipertensos inducidos por láser, utilizando una única dosis al día. A 0,1 %, la reducción máxima de la IOP a partir de la línea base fue de 17 mm de Hg (48 %) a las 6 h.

Esquema 1



(a) CuI, MeN(H)CH₂CH₂N(H)Me, A, K₂CO₃, MeCN; (b) Pd/C, H₂, EtOAc; (c) NaH, B, DMF; (d) HF-piridina, MeCN; (e) LiOH, H₂O, THF.

5

Ejemplo 1

Ácido 5-[(R)-1-((S)-3-hidroxiocetil)-5-oxopirrolidin-2-ilmetoximetil]-tiofeno-2-carboxílico (6)

Etapa 1. Vinilación del producto 1 para dar el producto 2

Se añadieron secuencialmente carbonato de potasio (730 mg, 5,28 mmol), yoduro de cobre(I) (54 mg, 0,28 mmol) y N,N'-dimetiletilendiamina (29 μ L, 0,27 mmol) a una solución de (R)-5-(hidroximetil)-pirrolidin-2-ona (1, Aldrich chemical, 365 mg, 3,17 mmol) y yoduro de vinilo A (Nissan Chemical, 972 mg, 2,64 mmol) en MeCN (6 mL). Se ajustó el matraz de reacción a un refrigerante de reflujo, se purgó con nitrógeno y se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se filtró a través de celita, lavando con exceso de EtOAc. Se concentró el filtrado a vacío. Se suspendió el residuo en EtOAc, se filtró y se concentró por segunda vez. Por purificación del residuo crudo por cromatografía rápida en columna sobre 12 g de gel de sílice (EtOAc al 60 % /hexano) se obtuvieron 627 mg (67 %) del producto deseado 2.

15

Etapa 2. Hidrogenación del producto 2 para dar el producto 3

Se añadió paladio sobre carbón (10.% en peso, 55 mg) a una solución del alqueno 2 (374 mg, 1,05 mmol) en EtOAc (11 mL). Se estableció una atmósfera de hidrógeno evacuando y rellenando con hidrógeno (5x) y se agitó la mezcla de reacción bajo un balón de hidrógeno durante 30 min. Se filtró la mezcla de reacción a través de celita, lavando con EtOAc, y se concentró el filtrado a vacío. Por purificación del residuo crudo resultante por cromatografía rápida

20

en columna sobre 4 g de gel de sílice (gradiente de EtOAc al 50 %/hexano→EtOAc) se obtuvieron 298 mg (79 %) del producto deseado **3**.

Etapa 3. Alquilación del producto **3** para dar el producto **4**

5 Se añadió hidruro de sodio (dispersión en aceite al 60 %, 16 mg, 0,40 mmol) a una solución del alcohol **3** (99 mg, 0,28 mmol) en DMF (0,7 mL) a 0 °C. Después de 5 min, se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente. Después de 30 min a temperatura ambiente, se enfrió la mezcla a -40 °C y se añadió con una cánula una solución de bromuro **B** (véase la solicitud provisional de patente de Estados Unidos N° 60/804.680, presentada el 14 de junio de 2006, 54 mg, 0,23 mmol) en DMF (0,7 mL). Después de 2 h a -40 °C, se sofocó la reacción con HCl 1,0 N (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Los extractos reunidos se lavaron con H₂O (2 x 20 mL) y salmuera (20 mL), después se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. Por purificación del residuo crudo por
10 cromatografía rápida en columna sobre 4 g de gel de sílice (gradiente de hexano→EtOAc) se obtuvieron 83 mg (59 %) del producto deseado **4**.

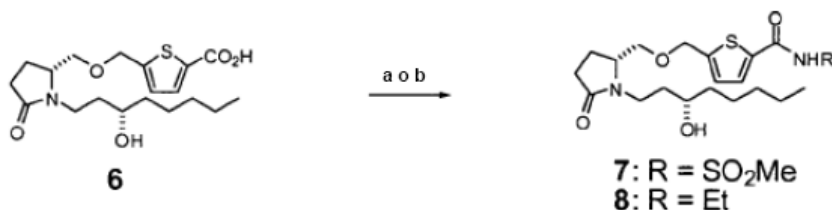
Etapa 4. Desprotección del producto **4** para dar el producto **5**

15 Se añadió HF-piridina (0,25 mL) a una solución del silil-éter **4** (83 mg, 0,16 mmol) en MeCN (3,2 mL) a 0 °C en un vial de centelleo de plástico. Después de 1,5 h a 0 °C, se sofocó la mezcla de reacción con NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Los extractos reunidos se lavaron con salmuera (10 mL), después se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. Por purificación del residuo crudo por cromatografía rápida en columna sobre 4 g de gel de sílice (gradiente de EtOAc al 50 %/hexano→EtOAc) se obtuvieron 50 mg (78 %) del alcohol **5**.

20 Etapa 5. Saponificación del producto **5** para dar el producto **6**

Se añadió hidróxido de litio acuoso (1 N, 0,63 mL, 0,63 mmol) a una solución del éster **5** (50 mg, 0,13 mmol) en THF (1,25 mL). Después de 18 h a temperatura ambiente, se separó el disolvente bajo una corriente de nitrógeno, se diluyó el residuo con H₂O (2 mL), se acidificó con HCl 1,0 M (2 mL) y después se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Los extractos reunidos se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío para obtener 44 mg (cuantitativo) del compuesto del título (**6**).
25

Esquema 2



(a) EDCI, DMAP, MeSO₂NH₂, DMF; (b) i) ClCO₂Et, Et₃N, CH₂Cl₂; ii) EtNH₂, THF.

Ejemplo 2

30 N-{5-[(R)-1-((S)-3-Hidroxi-octil)-5-oxopirrolidin-2-ilmetoximetil]-tiofeno-2-carbonil}-metanosulfonamida (**7**)

Se disolvieron el ácido **6** (12 mg, 0,031 mmol), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI, 8,4 mg, 0,044 mmol), 4-dimetilaminopiridina (DMAP, 4,6 mg, 0,038 mmol) y metanosulfonamida (9 mg, 0,095 mmol) en DMF (0,2 mL) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Después de 15 h se diluyó la solución con EtOAc (20 mL) y se lavó con HCl 1 N acuoso (3 x 5 mL) y salmuera (5 mL), después se
35 secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. Por purificación del residuo crudo por cromatografía rápida en columna de 4 g de gel de sílice (gradiente de CH₂Cl₂→MeOH al 10 %/CH₂Cl₂) se obtuvieron 3,5 mg (25 %) del compuesto del título (**7**).

Ejemplo 3

Etilamida del ácido 5-[(R)-1-((S)-3-hidroxi-octil)-5-oxopirrolidin-2-ilmetoximetil]-tiofeno-2-carboxílico (**8**)

40 Se añadieron trietilamina (9 mL, 0,065 mmol) y cloroformiato de etilo (4,5 mL, 0,47 mmol) secuencialmente a una solución del ácido **6** (12 mg, 0,031 mmol) en CH₂Cl₂ (0,2 mL) a 0 °C. Después de 1 h a 0 °C, se añadió etilamina (2,0 M en THF, 0,15 mL, 0,30 mmol) y se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente. Después de 18 h a temperatura ambiente, se sofocó la reacción con HCl 1,0 N (5 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Los extractos reunidos se lavaron con salmuera (5 mL), después se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío. Por

purificación del residuo crudo por cromatografía rápida en columna de 4 g de gel de sílice (gradiente de $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{MeOH}$ al 10 %/ CH_2Cl_2) se obtuvieron 7,7 mg (60 %) del compuesto del título (**8**).

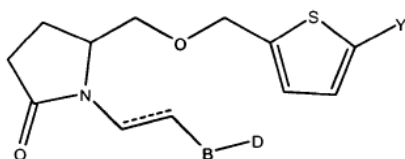
Ejemplo 5

Éster isopropílico del ácido 5-[(R)-1-((S)-3-hidroxiocetil)-5-oxopirrolidin-2-ilmtoximetil]-tiofeno-2-carboxílico

- 5 Se añadieron DBU (9 μL , 0,06 mmol) y 2-yodopropano (62 μL , 0,62 mmol) a una solución del ácido **6** (12 mg, 0,031 mmol) en acetona (0,3 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de 5 días a temperatura ambiente, se separó el disolvente bajo una corriente de nitrógeno. Se acidificó el residuo con HCl 1 N (2 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Los extractos reunidos se lavaron con salmuera (5 mL), después se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a vacío. Por purificación del residuo por cromatografía rápida en columna de sílice
- 10 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{MeOH}$ al 10 %/ CH_2Cl_2) se obtuvieron 11,3 mg (85 %) del compuesto del título.

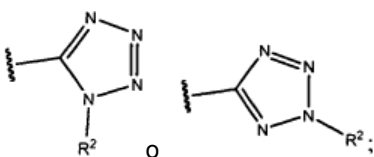
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula



en la que la línea de puntos indica la presencia de un enlace covalente;

5 Y es CO_2R^2 , $\text{CON}(\text{R}^2)_2$, $\text{CON}(\text{OR}^2)\text{R}^2$, $\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$, $\text{CONH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$, CH_2OH , $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, $\text{CONHSO}_2\text{R}^2$, $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^2)_2$, SO_2NHR^2 ,

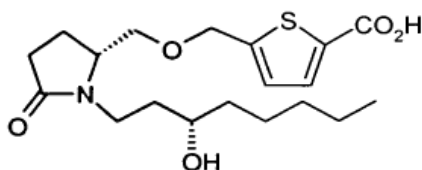


donde R^2 es independientemente H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, fenilo no sustituido, o bifenilo no sustituido;

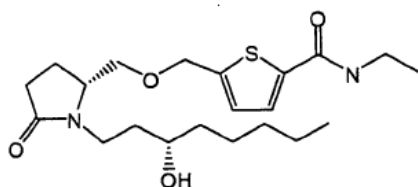
B es $-\text{CH}(\text{OH})-$; y

10 D es alquilo.

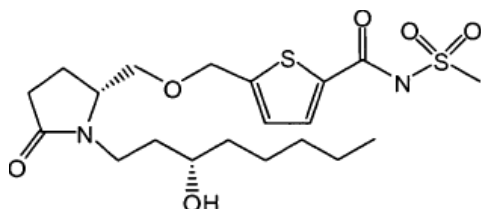
2. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula



3. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula



15 4. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la fórmula



5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, para uso en un método para reducir la presión intraocular que comprende administrar el compuesto a un mamífero que lo necesite.

20 6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, para uso en un método para el tratamiento del glaucoma o para uso en un método para reducir la presión intraocular en un mamífero.

7. Una composición que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde dicha composición es un líquido adecuado para administración oftálmica tópica.