

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 434 963**

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 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.01.2009 E 09702525 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2013 EP 2240462**

54 Título: **Derivados de 3,5-dihidrox ciclopentano para su uso en el tratamiento de glaucoma o hipertensión ocular y para estimular el crecimiento capilar**

30 Prioridad:

18.01.2008 US 22282

13.01.2009 US 352995

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

18.12.2013

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**JOHNSON, BRENT A.;
OLD, DAVID W.;
DONDE, YARIV y
BURK, ROBERT M.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 434 963 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

Derivados de 3,5-dihidroxiciclopentano para su uso en el tratamiento de glaucoma o hipertensión ocular y para estimular el crecimiento capilar

Referencia cruzada

- 5 La presente solicitud reivindica la solicitud provisional de Estados Unidos con número de serie 61/022,282, presentada el 18 de enero de 2008, y la solicitud no provisional de Estados Unidos con número de serie 12/352,995 presentada el 13 de enero de 2009, ambas incorporadas a la presente memoria por referencia en su totalidad.

Antecedentes

- 10 Los hipotensores oculares son útiles en el tratamiento de una serie de afecciones hipertensivas oculares, tal como episodios hipertensivos por trabeculectomía post-quirúrgica y post-láser, como también tratamientos auxiliares pre-quirúrgicos.

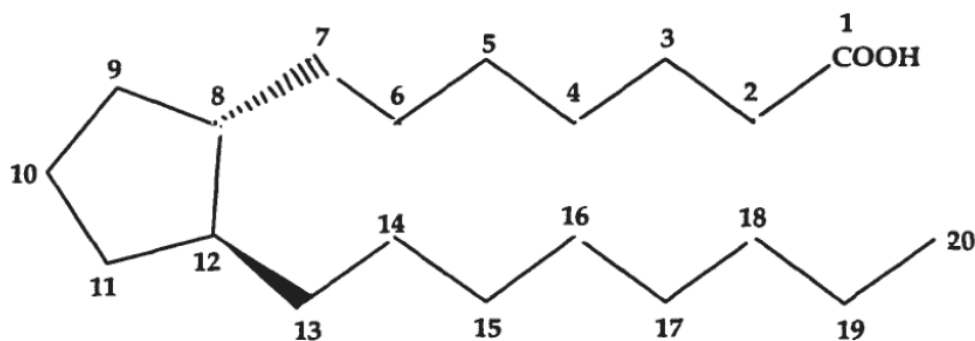
- 15 El glaucoma es una enfermedad del ojo caracterizada por un incremento de la presión intraocular. En base a su etiología, el glaucoma ha sido clasificado como primario o secundario. Por ejemplo, el glaucoma primario en adultos (glaucoma congénito) puede ser o bien de ángulo abierto, o agudo o crónico de ángulo cerrado. El glaucoma secundario proviene de enfermedades oculares pre-existentes tales como uveítis, tumor intraocular o un aumento de cataratas.

- 20 Aún se desconocen las causas subyacentes del glaucoma primario. El aumento de la tensión intraocular se debe a la obstrucción del flujo de humor acuoso. En el glaucoma crónico de ángulo abierto, la cámara anterior y sus estructuras anatómicas parecen normales, pero el drenaje del humor acuoso está obstaculizado. En el glaucoma de ángulo cerrado agudo o crónico, la cámara anterior es superficial, el ángulo de filtración está estrechado, y el iris puede obstruir la malla trabecular en la entrada del canal of Schlemm. La dilatación de la pupila puede empujar la raíz del iris hacia adelante contra el ángulo, y puede producir el bloqueo y precipitar así un episodio agudo. Los ojos con estrechamiento de los ángulos de las cámaras anteriores están predispuestos a episodios de glaucoma agudo de ángulo cerrado de diversos grados de gravedad.

- 25 El glaucoma secundario es causado por cualquier interferencia con el flujo de humor acuoso desde la cámara posterior hacia la cámara anterior y subsiguientemente hacia el canal de Schlemm. La enfermedad inflamatoria del segmento anterior puede prevenir el escape acuoso, causando sinequia posterior completa en iris bombé, y puede obstruir el canal de drenaje con exudados. Otras causas comunes son tumores intraoculares, aumento de cataratas, oclusión venosa retinal central, traumatismo en el ojo, procedimientos operatorios y hemorragia intraocular.

- 30 Teniendo en cuenta todos los tipos en conjunto, el glaucoma ocurre en aproximadamente 2% de todas las personas mayores de 40 años y puede ser asintomático durante años, antes de avanzar a una rápida pérdida de la visión. En casos en los que no está indicada la cirugía, los antagonistas de los β -adrenorreceptores tópicos tradicionalmente han sido los fármacos de elección para tratar el glaucoma.

- 35 Ciertos eicosanoides y sus derivados se comercializan actualmente para el uso en el manejo del glaucoma. Los eicosanoides y sus derivados incluyen numerosos compuestos biológicamente importantes tales como las prostaglandinas y sus derivados. Las prostaglandinas pueden describirse como derivados de ácido prostanoico que tienen la siguiente fórmula estructural:

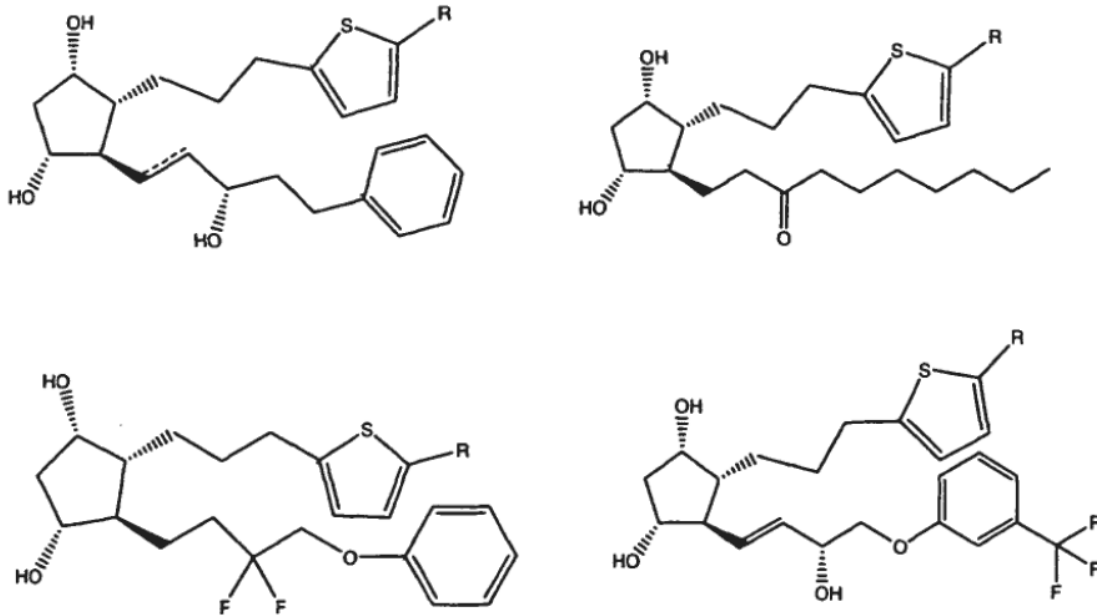


- 40 Se conocen varios tipos de prostaglandinas, dependiendo de la estructura y los sustituyentes en el anillo acíclico de la cadena principal de ácido prostanoico. Otra clasificación se basa en el número de enlaces insaturados en la cadena lateral indicado por subíndices numéricos después del tipo genérico de prostaglandina [p. ej, prostaglandina

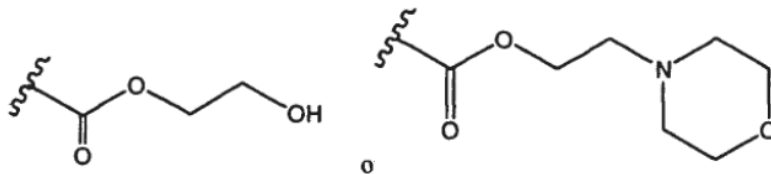
E_1 (PGE_1), prostaglandina E_2 (PGE_2), y en la configuración de los sustituyentes en el anillo alicíclico indicada por α o β [p. ej., prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\beta}$)].

Compendio

- 5 En la presente invención se describen compuestos útiles para tratar el glaucoma y estimular el crecimiento del pelo. Los compuestos descritos en esta memoria son también útiles para estimular la conversión de lanugo a pelo terminal. En una realización, los compuestos descritos en la presente memoria tienen una de las fórmulas:



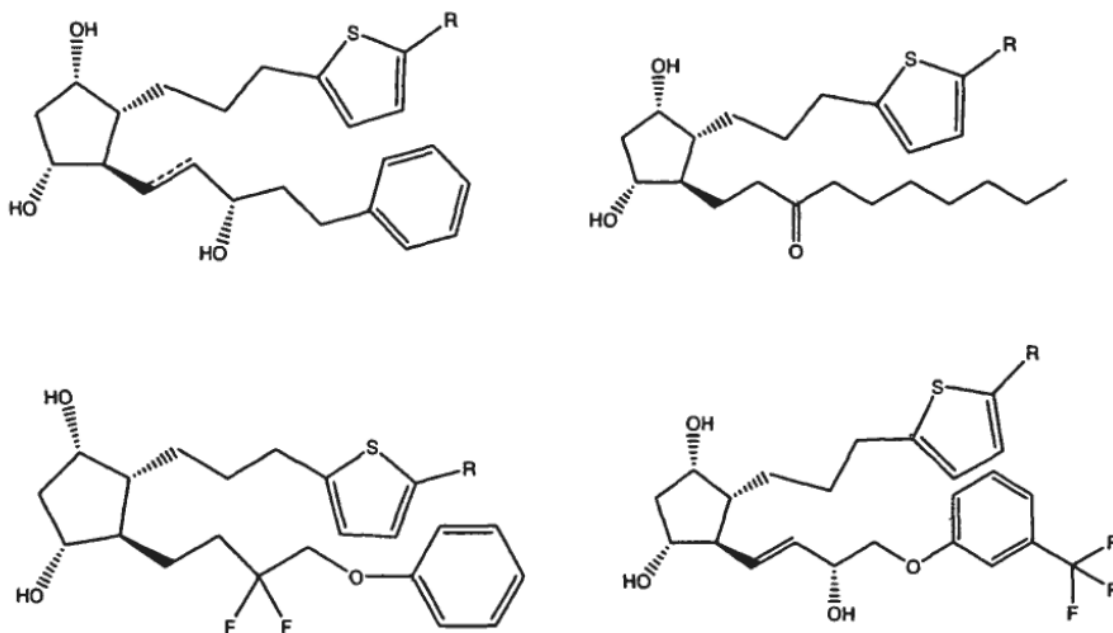
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde una línea de rayas representa la presencia o ausencia de un enlace;



- 10 donde R es

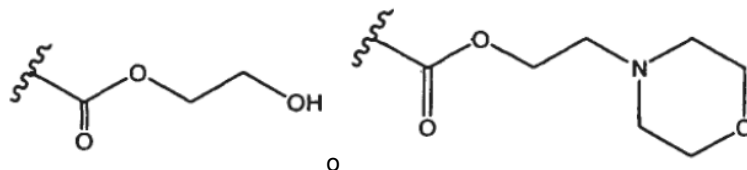
Descripción detallada

En la presente invención se describe un compuesto de acuerdo con una de las fórmulas



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables

en donde una línea de rayas representa la presencia o ausencia de un doble enlace;



donde R es

o

- 5 Una sal farmacéuticamente aceptable es cualquier sal que retiene la actividad del compuesto principal y no imparte ningún efecto perjudicial o indeseado en el sujeto al que se administra y en el contexto en el que se administra, comparado con el compuesto principal. Una sal farmacéuticamente aceptable se refiere también a cualquier sal que puede formarse *in vivo* como resultado de la administración de un ácido, otra sal o un profármaco que se convierte en un ácido o en una sal. Los ejemplos de sales útiles incluyen, aunque sin limitarse a ello, sales de sodio, sales de potasio, sales de calcio, sales de amonio y similares.
- 10

El experto en la técnica entiende el significado de la estereoquímica asociada con las características estructurales de la cuña sombreada/cuña lisa. Por ejemplo, un libro de texto de química orgánica introductoria (Francis A Carey, Organic Chemistry, New York: McGraw-Hill Book Company 1987, pág. 63) afirma “una cuña indica un enlace que viene desde el plano del papel hacia el visualizador” y la “cuña sombreada” representa un enlace retrocediendo desde el visualizador”.

15

Para los propósitos de la presente descripción, “tratar”, “tratando” o “tratamiento” se refieren al uso de un compuesto, composición, agente terapéuticamente activo o fármaco en el diagnóstico, cura, alivio, tratamiento o prevención de una enfermedad u otra afección indeseable.

Una realización es una composición que comprende un compuesto descrito en esta memoria, en donde dicha composición es un líquido aceptable desde el punto de vista oftálmico.

20

Otra realización es un compuesto descrito en esta memoria para uso en el tratamiento de glaucoma o hipertensión ocular en un mamífero.

Otra realización es un compuesto descrito en esta memoria para uso en la estimulación terapéutica del crecimiento del pelo en mamíferos.

25 Otra realización es el uso de un compuesto descrito en esta memoria en la elaboración de un medicamento para la estimulación de la conversión de lanugo a pelo terminal.

Otra realización es un medicamento que comprende un compuesto descrito en esta memoria, en donde dicha composición es un líquido que es aceptable desde el punto de vista oftálmico.

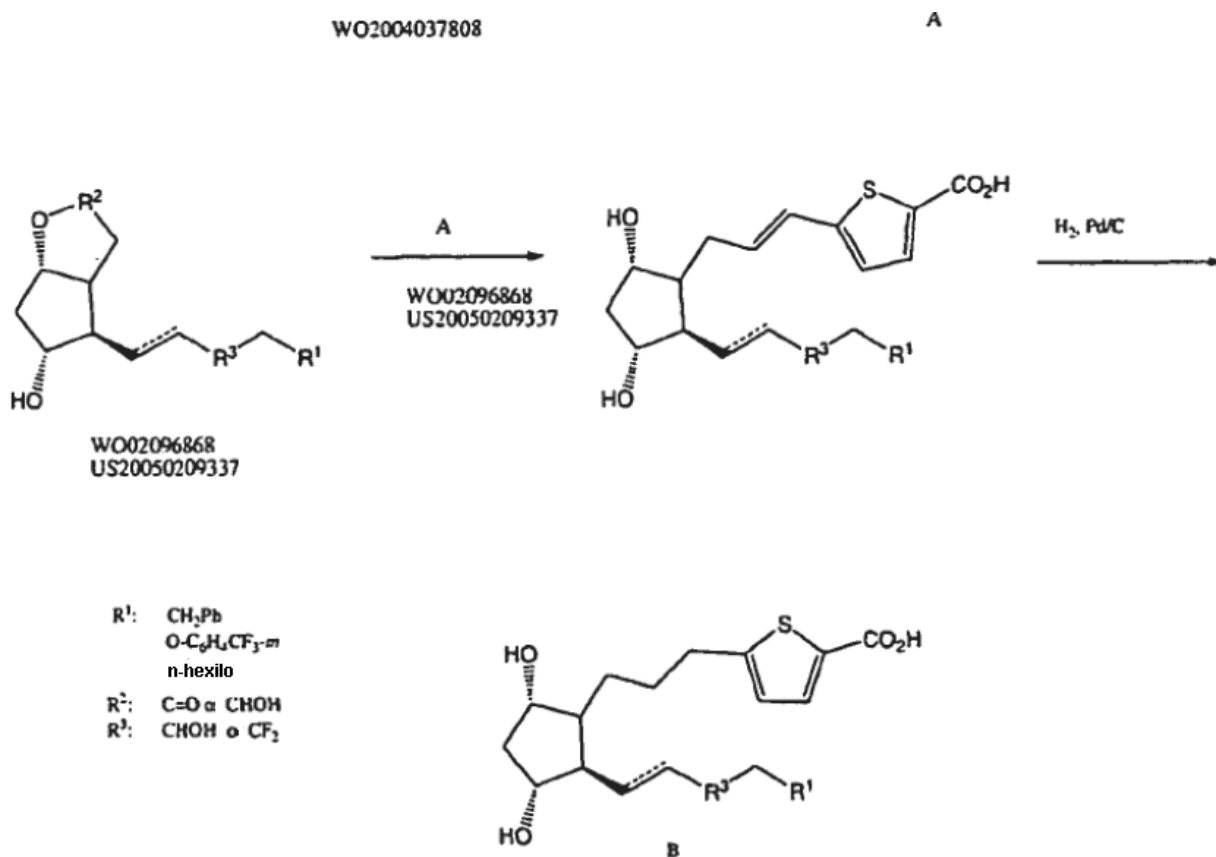
5 Otra realización es un kit que comprende una composición que comprende un compuesto descrito en la presente memoria, un envase e instrucciones para la administración de dicha composición a un mamífero para el tratamiento de glaucoma o hipertensión ocular.

Otra realización es un método no terapéutico para la estimulación del crecimiento del pelo.

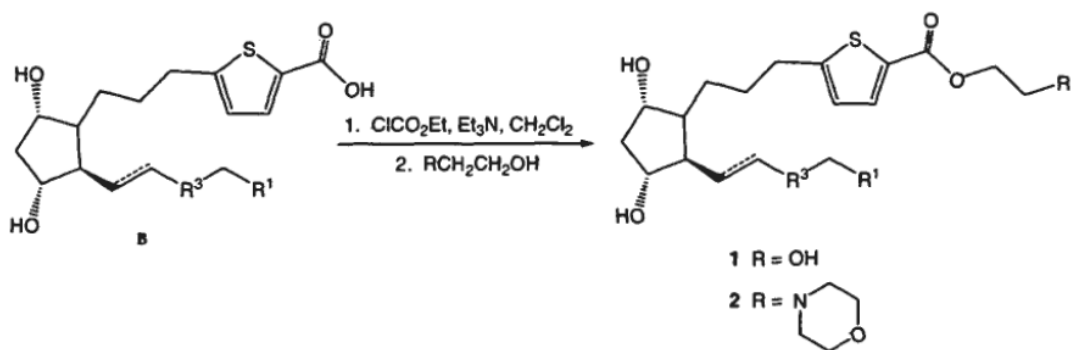
Otra realización es un método que comprende administrar un compuesto descrito en la presente memoria a un mamífero para la estimulación de la conversión de lanugo a pelo terminal.

Métodos sintéticos

10 Esquema 1



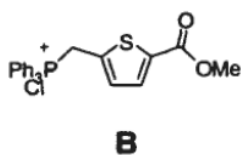
15 El experto en la técnica reconoce que existen muchos métodos posibles para preparar estos compuestos. Por ejemplo, los documentos WO02096868 y US20050209337 describen métodos que pueden adaptarse para preparar estos compuestos (Esquema 1). El reactivo de Wittig lineal puede sustituirse con un reactivo de Wittig que contiene tienilo (A) para producir la cadena alfa que contiene tienilo. La cadena alfa tienilo propenilo tienilo resultante puede luego hidrogenarse para producir la cadena alfa deseada. El éster terminal puede luego convertirse de acuerdo con lo siguiente:



5 El compuesto 1 puede sintetizarse añadiendo trietilamina con cloroformiato de etilo a una disolución del Compuesto B en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente. Después de 2,5 h, se añaden trietilamina y etilenglicol. La mezcla se agita durante una noche. De allí en más, la disolución se reparte entre H_2O y CH_2Cl_2 . Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 . La fase orgánica combinada se lava con HCl y luego se seca, se filtra y se concentra. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice proporciona el Compuesto 1.

10 El compuesto 2 puede sintetizarse añadiendo trietilamina con cloroformiato de etilo a una disolución del Compuesto B en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente. Después de 2,5 h, se añaden trietilamina y 4-(2-hidroxietil)-morfolina. La mezcla se agita durante una noche. De allí en más, la disolución se reparte entre H_2O y CH_2Cl_2 . Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 . La fase orgánica combinada se lava con HCl , se seca, se filtra y se concentra. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice proporciona el Compuesto 2.

El compuesto A puede también sustituirse con un compuesto tal como el Compuesto B, y la cadena alfa puede unirse tal como se describe en la solicitud de patente provisional de Estados Unidos núm. 60/805.285, presentada el 20 de julio de 2006.



15

Esquema 2



20 Los compuestos que tienen CF_2 para R^3 pueden prepararse por reacción con SF_4/HF o un reactivo equivalente como se describe en Smith and March, March's Advanced Organic Chemistry, 5ta Ed., New York: Wiley-Interscience, 2001, pág. 1195-1196. También pueden emplearse otros métodos.

Métodos de formulación

Aplicaciones oftálmicas

25 Se formula un líquido aceptable desde el punto de vista oftálmico, de modo tal que pueda administrarse tópicamente al ojo. La comodidad puede maximizarse en la mayor medida posible, aunque a veces las consideraciones de la formulación (p. ej., estabilidad del fármaco) pueden requerir condiciones menos favorables. En el caso de que la comodidad no pueda maximizarse, el líquido deberá formularse de modo tal que sea tolerable para el paciente para uso oftálmico tópico. Además, un líquido aceptable desde el punto de vista oftálmico deberá o bien envasarse para un solo uso, o contener un conservante para prevenir la contaminación durante múltiples usos.

Para aplicación oftálmica, las disoluciones o medicamentos por lo general se preparan usando una disolución salina fisiológica como vehículo principal. Las disoluciones oftálmicas deben preferiblemente mantenerse a un pH confortable con un sistema tampón apropiado. Las formulaciones pueden también contener conservantes, estabilizadores y tensioactivos farmacéuticamente aceptables convencionales.

5 Los conservantes que se pueden utilizar en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, aunque sin limitarse a ello, cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercúrico y nitrato fenilmercúrico. Un tensioactivo útil es, por ejemplo, Tween 80. Asimismo, se pueden utilizar diversos vehículos útiles en las preparaciones oftálmicas de la presente invención. Estos vehículos incluyen, aunque sin limitarse a ello, alcohol polivinílico, povidona, hidroxipropilmetilcelulosa, poloxámeros, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa y
10 agua purificada.

Pueden añadirse agentes de ajuste de la tonicidad según sea necesario o conveniente. Incluyen, aunque sin limitarse a ello, sales, particularmente cloruro de sodio, cloruro de potasio, manitol y glicerina, o cualquier otro agente de ajuste de tonicidad aceptable desde el punto de vista oftálmico.

15 Se pueden utilizar varios tampones y medios para ajustar el pH a fin de lograr un pH aceptable desde el punto de vista oftálmico. Por consiguiente, los tampones incluyen tampones de acetato, tampones de citrato, tampones de fosfato y tampones de borato. Se pueden utilizar ácidos o bases para ajustar el pH de estas formulaciones según sea necesario.

20 En modo similar, un antioxidante aceptable desde el punto de vista oftálmico para uso en la presente invención incluye, aunque sin limitarse a ello, metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, acetilcisteína, hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado.

Otros componentes de excipientes que pueden incluirse en las preparaciones oftálmicas son agentes quelantes. Un agente quelante útil es edetato disódico, aunque también pueden emplearse otros agentes quelantes en lugar de éste o junto con éste.

Los ingredientes por lo general se utilizan en las siguientes cantidades:

25	<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad (% p/v)</u>
	ingrediente activo	aprox. 0,001-5
	conservante	0-0,10
	vehículo	0-40
	ajustador de tonicidad	1-10
30	tampón	0,01-10
	ajustador de pH	c.s. pH 4,5-7,5
	antioxidante	según sea necesario
	tensioactivo	según sea necesario
	agua purificada	según sea necesario para componer 100%

35 La dosis real de los compuestos activos depende del compuesto específico y de la afección a tratar; la selección de la dosis apropiada está dentro del conocimiento del experto en la técnica.

Aplicaciones para estimular el crecimiento del cabello

40 En una realización, los compuestos descritos en la presente memoria pueden ser útiles en el tratamiento de calvicie y/o alopecia. La alopecia (caída del pelo) es una deficiencia de pelo normal o anormal, y es principalmente un problema estético en seres humanos. Es una deficiencia de pelo terminal, el pelo de color y diámetro ancho que se ve fácilmente. No obstante, en la persona calva, si bien hay una ausencia notable de cabello terminal, la piel contiene lanugo, un pelo fino y descolorido que puede requerir un examen microscópico para determinar su presencia. Este lanugo es un precursor del pelo terminal.

45 Los compuestos descritos en esta memoria pueden utilizarse para estimular, tal como la conversión de lanugo a pelo terminal, como también para incrementar la velocidad del crecimiento del pelo terminal. La utilidad de los compuestos descritos en la presente memoria para la estimulación del crecimiento del pelo se descubrió de la siguiente manera:

En el curso del tratamiento de pacientes con glaucoma, el tratamiento puede ser solamente apropiado en el ojo. Dentro del curso de la práctica diaria, se descubrió que un paciente que había sido tratado con bimatoprost, un análogo de prostaglandina, desarrolló pestañas más largas, de mayor espesor y más tupidas en el ojo tratado que en el ojo no tratado. Al examinarlo, se halló que la diferencia era asombrosa. Las pestañas eran más largas y tenían un aspecto más tupido y más denso en el ojo tratado. El aspecto de las pestañas en los párpados de los ojos tratados habría sido muy atractivo si hubiese representado un fenómeno bilateral. Como resultado de su naturaleza asimétrica, las pestañas largas de un solo lado podrían interpretarse como molestas desde un punto de vista estético. Se realizó un examen sistémico como consecuencia del fenómeno asimétrico. Pronto fue obvio que este aspecto alterado no era un hallazgo aislado. La comparación de los párpados de pacientes que estaban recibiendo bimatoprost solamente en un ojo reveló cambios sutiles en las pestañas y el vello adyacente del lado tratado con bimatoprost en varios pacientes. Se pudieron identificar diferencias definidas en grados variables en las pestañas y vellos adyacentes de todos los pacientes que estaban recibiendo el fármaco en una base unilateral por más de 6 meses.

Los cambios en las pestañas fueron evidentes en la inspección macroscópica en varios pacientes, una vez que se centró la atención en esta cuestión. En aquellos pacientes con cabello y pestañas de color claro, las diferencias fueron solamente visibles con la ayuda de un objetivo de gran aumento e iluminación del biomicroscopio con lámpara de hendidura. En el transcurso del seguimiento del glaucoma, la atención en general se centra inmediatamente en el ojo propiamente dicho. Como resultado del objetivo de gran aumento necesario, se observa solamente un ojo por vez y con una potencia suficiente como para que las pestañas no estén en foco. Con esta gran potencia, cualquier asimetría de la pestaña entre los dos ojos probablemente no se notará, excepto por exhausta comparación sistemática de las pestañas y el vello adyacente de los párpados de los dos ojos.

Los parámetros observados que llevaron a la conclusión de que el crecimiento de pelo más robusto ocurrió en el área de tratamiento después de la administración del análogo de prostaglandina fueron múltiples. Incluyeron mayor longitud de las pestañas, mayor número de pestañas en la línea de la pestaña normal, mayor espesor y brillo de las pestañas, mayor pelo terminal de tipo pestaña auxiliar en áreas transicionales adyacentes a las áreas de crecimiento normal de las pestañas, mayor cantidad de vellos terminales de tipo pestaña auxiliares en el área cantal media y lateral, aumento de pigmentación de las pestañas, mayor cantidad, mayor longitud, como también mayor brillo y espesor de vello fino en la piel del párpado adyacente, y finalmente mayor angulación perpendicular de las pestañas y de los vellos terminales de tipo pestaña. La conclusión de que el crecimiento del pelo es estimulado por análogos de prostaglandina tales como bimatoprost es por lo tanto respaldada no por la evidencia de una diferencia en un parámetro individual, sino en base a múltiples parámetros del aspecto del pelo en áreas tratadas frente a áreas control en muchos sujetos.

Los compuestos descritos en la presente memoria son análogos de prostaglandina y por ende tienen actividades similares a bimatoprost, contienen similitudes estructurales, y por lo tanto se espera que estimulen el crecimiento del pelo y la conversión de lanugo a pelo terminal. En una realización, los compuestos descritos en la presente invención y sus profármacos pueden usarse para la estimulación del crecimiento del pelo. Tal como se emplea en la presente memoria, crecimiento del pelo incluye pelo asociado con el cuero cabelludo, las cejas, los párpados, la barba y otras áreas de la piel de animales.

En una realización, el compuesto se mezcla con un vehículo dermatológicamente compatible. El vehículo, que puede emplearse para preparar las composiciones descritas en la presente memoria, puede comprender, por ejemplo, disoluciones acuosas tales como, p. ej., disoluciones salinas fisiológicas, disoluciones oleosas o ungüentos. El vehículo puede contener además conservantes dermatológicamente compatibles tales como, p. ej., cloruro de benzalconio, tensioactivos como por ejemplo polysorbate 80, liposomas o polímeros, por ejemplo, metilcelulosa, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona y ácido hialurónico; éstos pueden utilizarse para incrementar la viscosidad. Asimismo, es también posible usar complementos de fármaco solubles o insolubles cuando se va a administrar el fármaco.

En una realización, las composiciones dermatológicas pueden formularse para tratamiento tópico para la estimulación del crecimiento del pelo, que comprende una cantidad eficaz y estimuladora del crecimiento del pelo de uno o más de los compuestos anteriormente definidos y un vehículo dermatológicamente compatible. El experto en la técnica puede determinar las cantidades eficaces de los compuestos activos, pero variarán dependiendo del compuesto empleado, la frecuencia de aplicación y el resultado deseado. El compuesto en general oscilará entre aproximadamente 0,0000001 y aproximadamente 50% en peso de la composición dermatológica. Preferiblemente, el compuesto oscilará entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 50% en peso de la composición dermatológica total, más preferiblemente entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 30% en peso de la composición.

En una realización, la aplicación de los presentes compuestos para estimulación del crecimiento del pelo se aplica en especies mamíferas, incluidos seres humanos y animales. En seres humanos, los compuestos descritos en esta memoria pueden aplicarse, por ejemplo, al cuero cabelludo, la barba del rostro, la cabeza, el pubis, el labio superior, las cejas y los párpados. En animales criados para sus pieles, p. ej., visón, los compuestos descritos en esta

memoria pueden aplicarse a toda la superficie del cuerpo para mejorar la piel general para propósitos comerciales. El procedimiento puede también utilizarse para fines estéticos en animales, p. ej., aplicarse a la piel de perros y gatos que tienen parches calvos debido a sarna u otras enfermedades que provocan un grado de alopecia.

5 Las composiciones farmacéuticas contempladas para la estimulación del crecimiento del pelo incluyen composiciones farmacéuticas adecuadas para acción tópica y local. El término "tópica", tal como se emplea en la presente memoria, se refiere al uso de un compuesto, como se describe aquí, incorporado en un vehículo farmacéutico adecuado y aplicado al sitio de afinamiento del pelo en alopecia para ejercer acción local. Por consiguiente, dichas composiciones tópicas incluyen aquellas formas farmacéuticas en las que el compuesto se aplica externamente por contacto directo con la piel que se va a tratar. Las formas farmacéuticas convencionales para este propósito incluyen ungüentos, linimentos, cremas, champús, lociones, pastas, jaleas, pulverizaciones, aerosoles y similares, y pueden aplicarse en parches o apósitos impregnados, dependiendo de la parte del cuerpo que se ha de tratar. El término "ungüento" abarca formulaciones (incluidas cremas) que tienen bases oleaginosas, solubles en agua de tipo emulsión, p. ej., vaselina, lanolina, polietilenglicoles, como también mezclas de éstos.

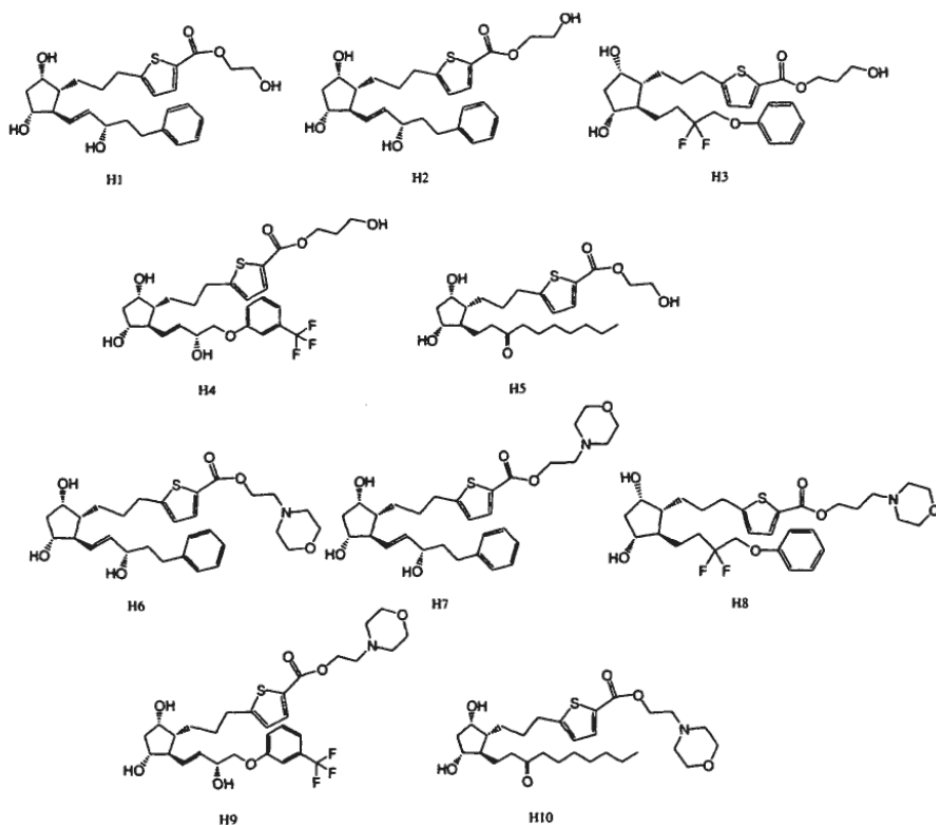
15 Típicamente, los compuestos pueden aplicarse repetidas veces por un periodo de tiempo sostenido en forma tópica en la parte del cuerpo que se ha de tratar, por ejemplo, los párpados, las cejas, la piel o el cuero cabelludo. El régimen de dosificación preferido en general implicará la administración regular, como diaria, por un periodo de tratamiento de por lo menos un mes, más preferiblemente por lo menos tres meses, y lo más preferiblemente por lo menos seis meses.

20 Para uso tópico en los párpados o las cejas, los compuestos activos pueden formularse en disoluciones acuosas, cremas, ungüentos o aceites que exhiban osmolaridad fisiológica aceptable por adición de tampones y sales farmacéuticamente aceptables, dichas formulaciones pueden o no, dependiendo del dispensador, contener conservantes tales como cloruro de benzalconio, clorhexidina, clorobutanol, ácidos parahidroxibenzoicos y sales fenilmercúricas tales como nitrato, cloruro, acetato y borato, o antioxidantes, como también aditivos como EDTA, sorbitol, ácido bórico y similares como aditivos. A su vez, las disoluciones particularmente acuosas pueden contener agentes que aumentan la viscosidad, tales como polisacáridos, p. ej., metilcelulosa, mucopolisacáridos, p. ej., ácido hialurónico y sulfato de condroitina, o poli alcohol, p. ej., polivinilalcohol. Se pueden emplear también diversos geles y matrices de liberación lenta, como también complementos oculares solubles e insolubles, por ejemplo, a base de sustancias que forman geles *in situ*. Dependiendo de la formación real y del compuesto que se ha de utilizar, se pueden emplear diversas cantidades del fármaco y distintos regímenes de administración. Típicamente, la cantidad diaria del compuesto para el tratamiento del párpado puede ser de aproximadamente 0,1 ng a aproximadamente 100 mg por párpado.

30 Para uso tópico en la piel y el cuero cabelludo, el compuesto puede formularse ventajosamente usando ungüentos, cremas, linimentos o parches como vehículo del ingrediente activo. Además, estas formulaciones pueden o no contener conservantes, dependiendo del dispensador y de la naturaleza de uso. Dichos conservantes incluyen aquellos mencionados anteriormente, y ácido metil-, propil- o butil- parahidroxibenzoico, betaína, clorhexidina, cloruro de benzalconio y similares. También se pueden usar varias matrices para administración de liberación lenta. Típicamente, la dosis que se aplicará en el cuerpo cabelludo oscila entre aproximadamente 0,1 ng y aproximadamente 100 mg por día, más preferiblemente entre aproximadamente 1 ng y aproximadamente 10 mg por día, y lo más preferiblemente entre aproximadamente 10 ng y aproximadamente 1 mg por día, dependiendo del compuesto y de la formulación. Para lograr la cantidad diaria de medicación dependiendo de la formulación, el compuesto puede administrarse una vez o varias veces al día con o sin antioxidantes.

Ejemplos de tratamiento

Los siguientes son ejemplos hipotéticos y no limitativos que demuestran cómo una persona puede ser tratada con los compuestos descritos en la presente memoria.



Un líquido acuoso que contiene 0,1% de H1 se administra tópicamente al ojo de una persona que padece presión intraocular elevada. Al cabo de algunas horas de la administración, la presión intraocular de la persona se reduce. La gota se administra dos veces por día, y la presión permanece baja mientras continúa el tratamiento.

- 5 Un líquido acuoso que contiene 0,1% de H2 se administra tópicamente al ojo de una persona que padece presión intraocular elevada. Al cabo de algunas horas de la administración, la presión intraocular de la persona se reduce. La gota se administra dos veces al día, y la presión permanece baja mientras el continúa el tratamiento.

- 10 Un líquido acuoso que contiene 0,1% de H3 se administra tópicamente al ojo de una persona que padece presión intraocular elevada. Al cabo de algunas horas de la administración, la presión intraocular de la persona se reduce. La gota se administra dos veces al día, y la presión permanece baja mientras el continúa el tratamiento.

Un líquido acuoso que contiene 0,1% de H4 se administra tópicamente al ojo de una persona que padece presión intraocular elevada. Al cabo de algunas horas de la administración, la presión intraocular de la persona se reduce. La gota se administra dos veces al día, y la presión permanece baja mientras el continúa el tratamiento.

- 15 Un líquido acuoso que contiene 0,1% de H5 se administra tópicamente al ojo de una persona que padece presión intraocular elevada. Al cabo de algunas horas de la administración, la presión intraocular de la persona se reduce. La gota se administra dos veces al día, y la presión permanece baja mientras el continúa el tratamiento.

Un líquido acuoso que contiene 0,1% de H6 se administra tópicamente al ojo de una persona que padece presión intraocular elevada. Al cabo de algunas horas de la administración, la presión intraocular de la persona se reduce. La gota se administra dos veces al día, y la presión permanece baja mientras el continúa el tratamiento.

- 20 Un líquido acuoso que contiene 0,1% de H7 se administra tópicamente al ojo de una persona que padece presión intraocular elevada. Al cabo de algunas horas de la administración, la presión intraocular de la persona se reduce. La gota se administra dos veces al día, y la presión permanece baja mientras el continúa el tratamiento.

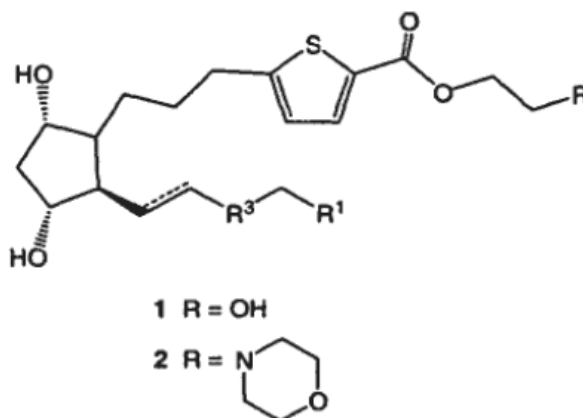
- 25 Un líquido acuoso que contiene 0,1% de H8 se administra tópicamente al ojo de una persona que padece presión intraocular elevada. Al cabo de algunas horas de la administración, la presión intraocular de la persona se reduce. La gota se administra dos veces al día, y la presión permanece baja mientras el continúa el tratamiento.

Un líquido acuoso que contiene 0,1% de H9 se administra tópicamente al ojo de una persona que padece presión intraocular elevada. Al cabo de algunas horas de la administración, la presión intraocular de la persona se reduce. La gota se administra dos veces al día, y la presión permanece baja mientras el continúa el tratamiento.

5 Un líquido acuoso que contiene 0,1% de H10 se administra tópicamente al ojo de una persona que padece presión intraocular elevada. Al cabo de algunas horas de la administración, la presión intraocular de la persona se reduce. La gota se administra dos veces al día, y la presión permanece baja mientras el continúa el tratamiento.

10 La descripción anterior detalla métodos y composiciones específicos que pueden emplearse para practicar la presente invención, y representa el mejor modo contemplado. No obstante, es obvio para el experto en la materia que pueden prepararse otros compuestos con las propiedades farmacológicas deseadas en un modo análogo, y que los compuestos descritos pueden también obtenerse de diferentes compuestos de partida mediante distintas reacciones químicas. De modo similar, se pueden preparar y utilizar distintas composiciones farmacéuticas prácticamente con el mismo resultado. Por lo tanto, si bien lo anterior aparece en texto, no debe interpretarse como limitativo de su alcance, sino que el ámbito de la presente invención se rige por la construcción legítima de las reivindicaciones.

15 Ejemplos *in vivo*

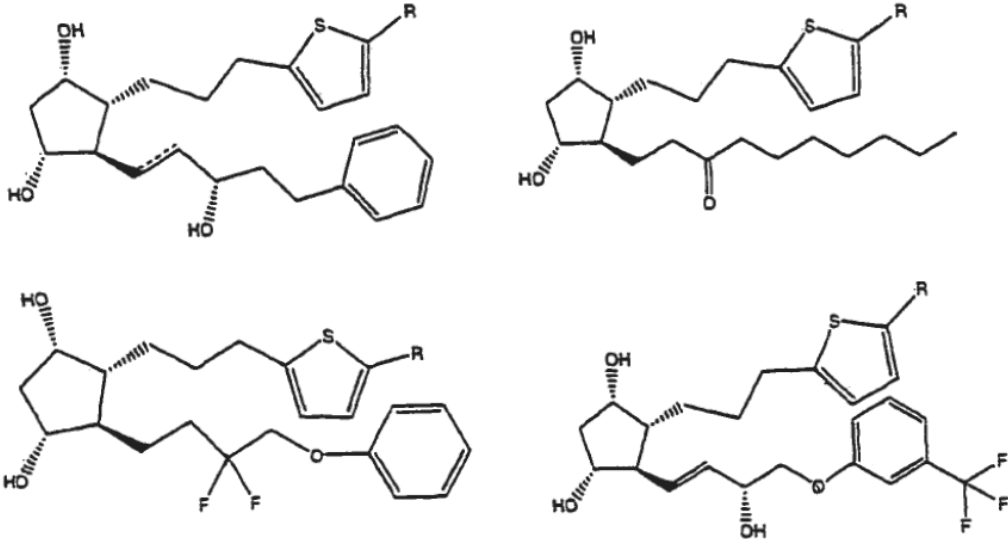


20 Los compuestos del título 1 y 2 anteriores se ensayaron *in vivo* de acuerdo con lo siguiente: el Compuesto 1 se ensaya en perros normotensos, y la presión intraocular máxima (IOP) disminuye desde la situación inicial. Este compuesto también se ensaya en monos hipertensos inducidos por láser, y se observa una reducción de la IOP desde la situación inicial.

El Compuesto 2 se ensaya en perros normotensos y la IOP máxima se reduce desde la situación inicial. Este compuesto también se ensaya en monos hipertensos inducidos por láser, y se observa una reducción de la IOP desde la situación inicial.

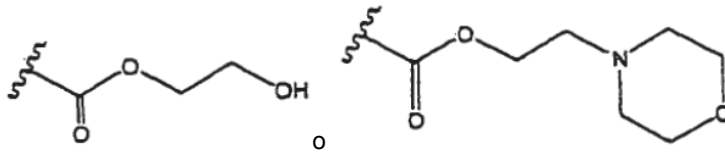
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto según una de las fórmulas



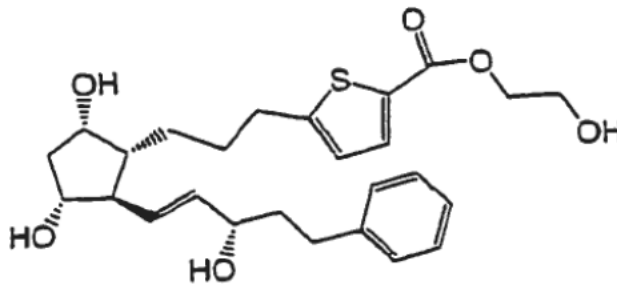
o su sal farmacéuticamente aceptable

5 en donde una línea de rayas representa la presencia o ausencia de un enlace;



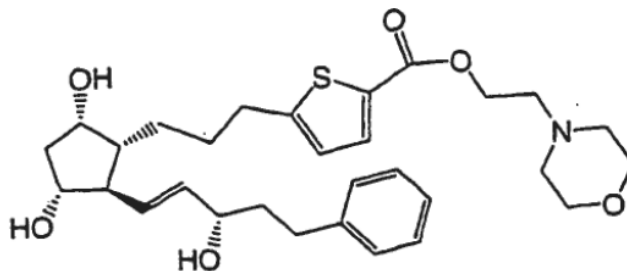
donde R es

2. El compuesto según la reivindicación 1 de la fórmula



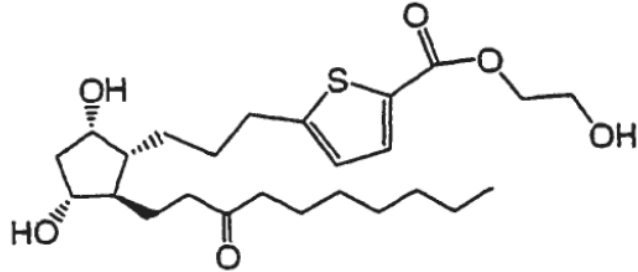
o su sal farmacéuticamente aceptable.

10 3. El compuesto según la reivindicación 1 de la fórmula



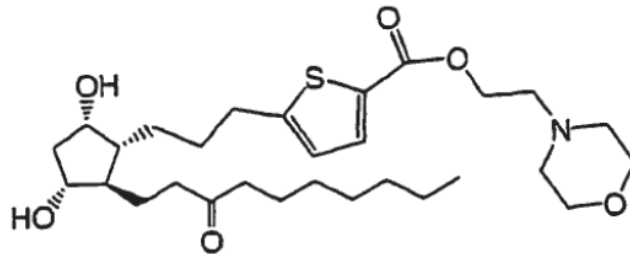
o su sal farmacéuticamente aceptable.

4. El compuesto según la reivindicación 1 de la fórmula



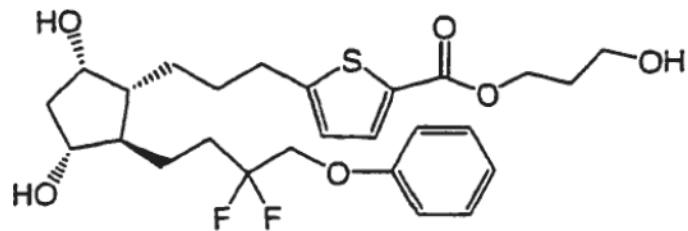
o su sal farmacéuticamente aceptable.

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



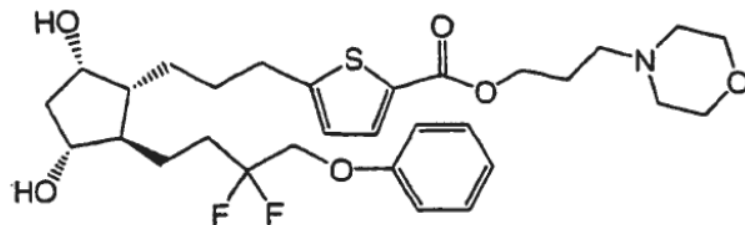
o su sal farmacéuticamente aceptable.

6. El compuesto según la reivindicación 1 de la fórmula



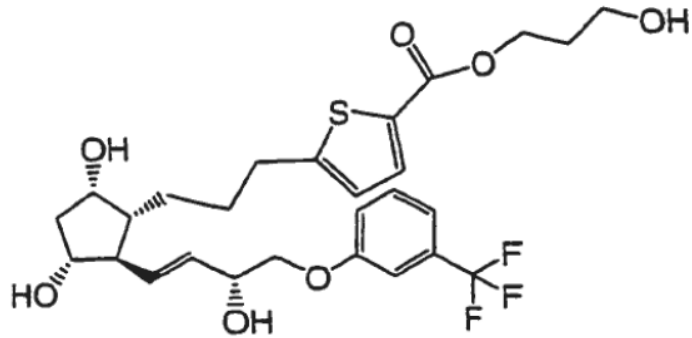
10 o su sal farmacéuticamente aceptable.

7. El compuesto según la reivindicación 1 de la fórmula



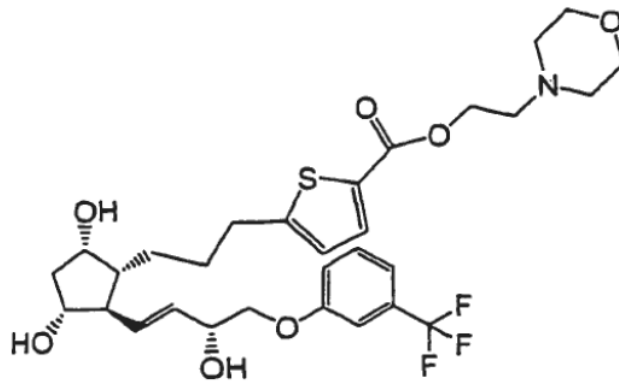
o su sal farmacéuticamente aceptable.

8. El compuesto según la reivindicación 1 de la fórmula



o su sal farmacéuticamente aceptable.

9. El compuesto según la reivindicación 1 de la fórmula



5 o su sal farmacéuticamente aceptable.

10. El compuesto según la reivindicación 1 para uso en un método para el tratamiento de glaucoma o hipertensión ocular.

11. Una composición que comprende un compuesto según la reivindicación 1, en donde dicha composición es un líquido acuoso adecuado para administración oftálmica tópica.

10 12. Un kit que comprende una composición según la reivindicación 11, un envase para dispensar gotas del líquido e instrucciones que indican el uso de la composición en forma tópica para tratar glaucoma o hipertensión ocular.

13. El compuesto según la reivindicación 1 para uso en un método terapéutico para estimular el crecimiento del pelo.

14. Uso de un compuesto según la reivindicación 1 para la estimulación no terapéutica del crecimiento del pelo.