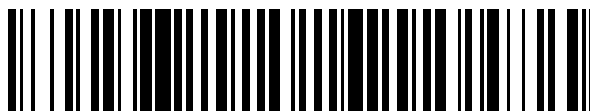


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 452 026**

51 Int. Cl.:

C07C 405/00 (2006.01)

A61K 31/559 (2006.01)

C07D 333/04 (2006.01)

A61P 27/06 (2006.01)

C07D 209/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.11.2006** **E 06827406 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.03.2014** **EP 1960353**

54 Título: **Prostaglandinas y análogos como agentes para disminuir la presión intraocular**

30 Prioridad:

03.11.2005 US 733117 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.03.2014

73 Titular/es:

ALLERGAN, INC. (100.0%)
2525 Dupont Drive
Irvine CA 92612, US

72 Inventor/es:

BURK, ROBERT M.

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 452 026 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

Prostaglandinas y análogos como agentes para disminuir la presión intraocular

Antecedentes de la invención**Campo de la invención**

- 5 La presente invención se refiere a amidas de alquilo inferior, hidroxil-alquilo inferior e indol-alquilo inferior de [1 α ,2 β ,3 α ,5 α]-1-(5-(cis-2-ácido heptenoico))-2-(3 α -hidroxi o alquiloxi inferior-5-tienilpentil)-3,5-dihidroxiciclopentano y ésteres de las mismas como potentes hipotensivos oculares que son particularmente adecuados para el tratamiento del glaucoma.

Descripción de la técnica relacionada

- 10 Los agentes hipotensivos oculares son útiles en el tratamiento de diversas afecciones hipertensivas oculares, tales como episodios hipertensivos oculares de trabeculectomía post-quirúrgica y post-láser, glaucoma, y como adjuntos prequirúrgicos.

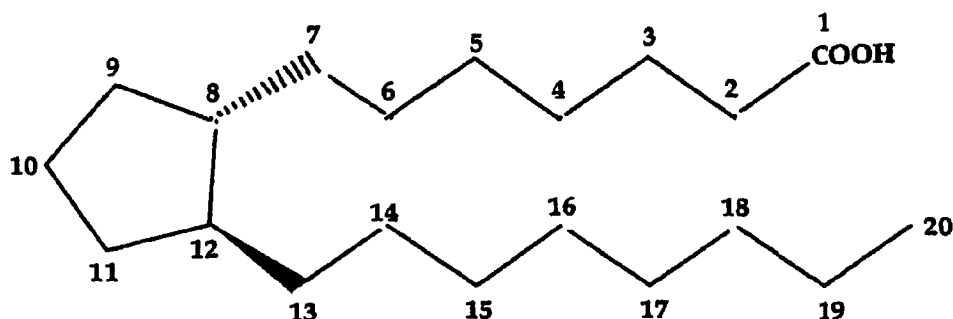
- 15 El glaucoma es una enfermedad del ojo caracterizada por una presión intraocular aumentada. En base a su etiología, el glaucoma ha sido clasificado como primario o secundario. Por ejemplo, el glaucoma primario en adultos (glaucoma congénito) puede ser de ángulo abierto o bien de ángulo cerrado agudo o crónico. El glaucoma secundario resulta de enfermedades oculares preexistentes tales como uveítis, tumor intraocular o una catarata agrandada.

- 20 Las causas subyacentes del glaucoma primario no se conocen aún. La tensión intraocular aumentada es debida a la obstrucción del flujo de salida del humor acuoso. En el glaucoma de ángulo abierto crónico, la cámara anterior y sus estructuras anatómicas parecen normales, pero el drenaje del humor acuoso está impedido. En el glaucoma de ángulo cerrado agudo o crónico, la cámara anterior es poco profunda, el ángulo de filtración está estrechado, y el iris puede obstruir la red trabecular en la entrada del canal de Schlemm. La dilatación de la pupila puede empujar a la raíz del iris hacia delante contra el ángulo, y puede producir bloqueo pupilar y precipitar así un ataque agudo. Los ojos con ángulos de cámara anterior estrechos están predispuestos a ataques agudos de glaucoma de ángulo cerrado de diversos grados de gravedad.

- 25 El glaucoma secundario está causado por cualquier interferencia con el flujo de humor acuoso desde la cámara posterior hacia la cámara anterior, y posteriormente, hacia el canal de Schlemm. Una enfermedad inflamatoria del segmento anterior puede impedir el escape acuoso, causando sinequia posterior completa en el iris bombé, y puede taponar el canal de drenaje con exudados. Otras causas comunes son tumores intraoculares, cataratas agrandadas, oclusión de la vena retinal central, trauma en el ojo, procedimientos operativos y hemorragia intraocular.

- 30 Considerando todos los tipos conjuntamente, el glaucoma se da en aproximadamente el 2% de todas las personas por encima de los 40 años de edad, y puede ser asintomático durante años antes de progresar hacia una rápida pérdida de visión.

- 35 Se ha reportado que ciertos eicosanoides y sus derivados poseen actividad hipotensiva ocular, y se han recomendado para el uso en el tratamiento del glaucoma. Los eicosanoides y derivados incluyen numerosos compuestos biológicamente importantes, tales como prostaglandinas y sus derivados. Las prostaglandinas se pueden describir como derivados del ácido prostanoico que tienen la siguiente fórmula estructural:



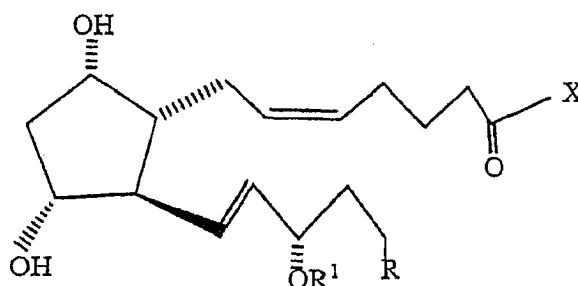
- 40 Se han comercializado diversos derivados de la prostaglandina, p.ej., latanoprost, travoprost, unoprostone isopropilo, etc., para disminuir la presión intraocular y tratar el glaucoma. Recientemente, se ha comercializado una prostamida, es decir, bimatoprost, para tratar la presión ocular aumentada causada por glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular. Las prostamidas son estructuralmente similares a las prostaglandinas, pero son biológicamente diferentes. Las prostamidas, a diferencia de las prostaglandinas, no disminuyen la presión intraocular por interacción con el receptor de prostaglandina. (Véase la patente de EE.UU. Nº 5.352.708).

Aunque las prostaglandinas y prostamidas son eficaces en disminuir la presión intraocular sin efectos secundarios intraoculares significativos, se ha asociado hiperemia superficial ocular (conjuntival) y sensación de cuerpos extraños con el uso tópico ocular de tales compuestos, en particular $\text{PGF}_{2\alpha}$ y sus profármacos, p.ej., su éster de 1-isopropilo, en seres humanos.

- 5 Por tanto, sería deseable descubrir un compuesto de prostamida o prostaglandina que disminuya eficazmente la presión intraocular a la vez que no cause hiperemia excesiva.

Compendio de la invención

- 10 La presente invención se refiere a ciertos compuestos para uso en un método para tratar la hipertensión ocular en un mamífero que tiene hipertensión ocular, siendo dichos compuestos seleccionados del grupo que consiste en los compuestos representados por la siguiente fórmula:

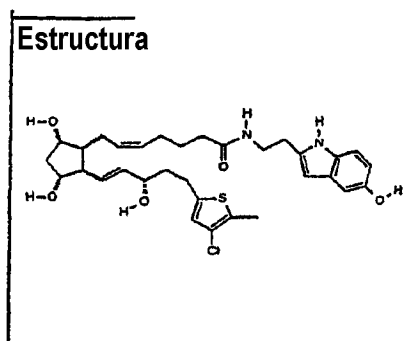
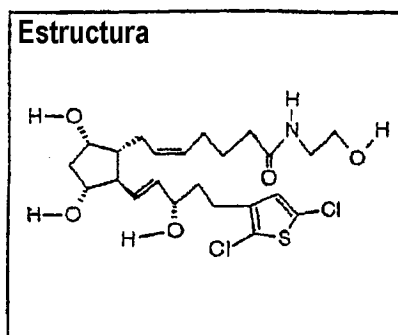


en donde R^1 es H o metilo;

R es tienilo sustituido que comprende dos radicales cloro o tienilo sustituido que comprende un radical cloro y un radical metilo, y X se selecciona del grupo que consiste en

- 15 R^2
|
 N-R^3 , en donde R^2 es H o metilo y R^3 se selecciona del grupo que consiste en 2-butil-4-hidroxi, metoxi, 2-hidroxietilo, y 2-[2-(5-hidroxi-indolil)]-etilo.
20 Preferiblemente, cuando dicho tienilo está sustituido con dos radicales cloro, R^2 es H y R^3 es 2-hidroxietilo, o cuando dicho tienilo está sustituido con un radical cloro y un radical metilo, R^2 es H y R^3 es 2-[2-(5-hidroxiindolil)]-etilo.

Lo más preferiblemente, dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en los siguientes compuestos.



Los compuestos son agonistas de FP muy selectivos.

Preferiblemente, R está sustituido con dos o más, p.ej., 3, de dichos radicales.

Estos compuestos disminuyen eficazmente la presión intraocular, a la vez que tienen menor hiperemia.

En otro aspecto de la invención, está contemplada una solución oftálmica que comprende uno o más de los compuestos anteriores en combinación con un vehículo oftálmicamente aceptable.

- 5 En aún otro aspecto adicional, la presente invención se refiere a un producto farmacéutico, que comprende:
un recipiente adaptado para dispensar su contenido en una forma medida; y
una solución oftálmica dentro del mismo, como se definió anteriormente en la presente memoria.

Finalmente, ciertos de los compuestos anteriores descritos en la presente memoria y utilizados en el método de la presente invención son nuevos y no obvios.

10 Descripción detallada de la invención

Los compuestos anteriores de la presente invención se pueden preparar por métodos que son conocidos en la técnica. Por ejemplo, véanse las patentes de EE.UU. 5.834.498; 5.741.810 y 6.124.344 de Burk.

Los compuestos de la presente invención se ensayaron en cuanto a la actividad in vitro como se describe en las patentes de EE.UU. 6.734.206 y 6.747.037, de Old.

- 15 Para los dos compuestos más preferidos mostrados anteriormente, la actividad in vitro es como sigue:

Tabla 1

HFP FUNCIONAL 10,0000	HTP FUNCIONAL 300,0000	RELACIÓN FEFP_EP4 0,0030
HEP1 FUNCIONAL 98,0000	HIP FUNCIONAL 50.000,0000	GPEP1
HEP2 FUNCIONAL 50.000,0000	HDP FUNCIONAL 50.000,0000	GPEP3
HEP3A FUNCIONAL 50.000,0000	FEFP_OHL 0,2000	RTTPVASC
HEP4 FUNCIONAL 50.000,0000	RBEPVASC_EP4 80,0000	HTPPLAT

HFP FUNCIONAL 8,5000	HTP FUNCIONAL 1.140,0000	RELACIÓN FEFP_EP4
HEP1 FUNCIONAL 187,0000	HIP FUNCIONAL 50.000,0000	GPEP1
HEP2 FUNCIONAL 50.000,0000	HDP FUNCIONAL 50.000,0000	GPEP3
HEP3A FUNCIONAL 50.000,0000	FEFP_OHL 9,3000	RTTPVASC
HEP4 FUNCIONAL 50.000,0000	RBEPVASC_EP4	HTPPLAT

5 Se pueden preparar soluciones oftálmicas combinando una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto acorde con la presente invención, o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, como ingrediente activo, con excipientes farmacéuticos oftálmicamente aceptables convencionales, y mediante la preparación de formas de dosificación unitaria adecuadas para el uso ocular tópico. La cantidad terapéuticamente eficaz está típicamente entre 0,0001 y 5% (p/v), preferiblemente 0,001 a 1,0% (p/v) en formulaciones líquidas.

Para la aplicación oftálmica, preferiblemente las soluciones se preparan usando una solución de suero salino fisiológico como vehículo principal. El pH de tales soluciones oftálmicas debe ser mantenido preferiblemente entre 6,5 y 7,2 con un sistema amortiguador apropiado. Las formulaciones también pueden contener conservantes, estabilizantes y tensioactivos farmacéuticamente aceptables, convencionales.

10 Los conservantes preferidos que se pueden usar en las soluciones oftálmicas de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, cloruro de benzalconio, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercurio y nitrato fenilmercurio. Un tensioactivo preferido es, por ejemplo, Tween 80. Asimismo, se pueden usar diversos vehículos preferidos en las preparaciones oftálmicas de la presente invención. Estos vehículos incluyen, pero no se limitan a, poli(alcohol vinílico), povidona, hidroxipropilmetilcelulosa, poloxámeros, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa y agua purificada.

Se pueden añadir ajustadores de la tonicidad según se necesite o sea conveniente. Estos incluyen, pero no se limitan a, sales, preferiblemente cloruro de sodio, cloruro de potasio, manitol y glicerina, o cualquier otro ajustador de la tonicidad oftálmicamente aceptable adecuado.

20 Se pueden usar diversos tampones y medios para ajustar el pH, siempre y cuando la preparación resultante sea oftálmicamente aceptable. Por consiguiente, los tampones incluyen tampones de acetato, tampones de citrato, tampones de fosfato y tampones de borato. Se pueden usar ácidos o bases para ajustar el pH de estas formulaciones según se necesite.

De un modo similar, un antioxidante oftálmicamente aceptable para uso en la presente invención incluye, pero no se limita a, metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, acetilcisteína, hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado.

25 Otros componentes de excipientes que se pueden incluir en las preparaciones oftálmicas son agentes quelantes. El agente quelante preferido es el edetato de disodio, aunque también se pueden usar otros agentes quelantes en su lugar o conjuntamente con él.

Los ingredientes se usan normalmente en las siguientes cantidades:

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad (% p/v)</u>
ingrediente activo	aproximadamente 0,001-5
conservante	0-0,10
vehículo	0-40
ajustador de la tonicidad	1-10
tampón	0,01-10
ajustador de pH	c.s. pH 4,5-7,5
antioxidante	según se necesite
tensioactivo	según se necesite
agua purificada	según se necesite para hacer el 100%

30 La dosis real de los compuestos activos de la presente invención depende del compuesto específico; la selección de la dosis apropiada está claramente dentro del conocimiento del experto en la materia.

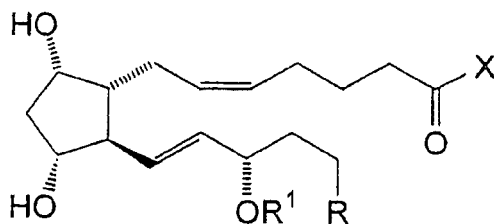
35 Las formulaciones oftálmicas de la presente invención se envasan convenientemente en formas adecuadas para una aplicación medida, tales como recipientes equipados con un gotero, para facilitar la aplicación en el ojo. Los recipientes adecuados para la aplicación gota a gota están hechos usualmente de un material plástico no tóxico, inerte, y contienen generalmente entre 0,5 y 15 ml de solución.

Ciertos de los compuestos de esta invención son útiles en el tratamiento de otras enfermedades y afecciones que responden a análogos de prostaglandina, p.ej., enfermedades cardiovasculares; p.ej., infarto de miocardio agudo, trombosis vascular, hipertensión, hipertensión pulmonar, enfermedad cardíaca isquémica, fallo cardíaco congestivo y angina de pecho; pulmonares-respiratorias; gastrointestinales; reproductivas y alérgicas; osteoporosis y shock.

5 La descripción precedente detalla métodos específicos y composiciones que se pueden emplear para llevar a la práctica la presente invención, y representa el mejor modo contemplado. Sin embargo, es evidente para alguien de experiencia habitual en la técnica que se pueden preparar compuestos adicionales con las propiedades farmacológicas deseadas de una manera análoga, y que los compuestos descritos también se pueden obtener a partir de compuestos de partida diferentes por medio de reacciones químicas diferentes. De manera similar, se pueden preparar y usar composiciones farmacéuticas diferentes con sustancialmente el mismo resultado.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en compuestos representados por la siguiente fórmula:



en donde R¹ es H o metilo;

5 R es tienilo sustituido que comprende dos radicales cloro o tienilo sustituido que comprende un radical cloro y un radical metilo, y

X se selecciona del grupo que consiste en

10 $\begin{matrix} R^2 \\ | \\ -N-R^3 \end{matrix}$, en donde R² es H o metilo y R³ se selecciona del grupo que consiste en 2-butil-4-hidroxi, metoxi, 2-hidroxietilo, y 2-[2-(5-hidroxiindolil)]-etilo, para uso en un método para tratar la hipertensión ocular en un mamífero.

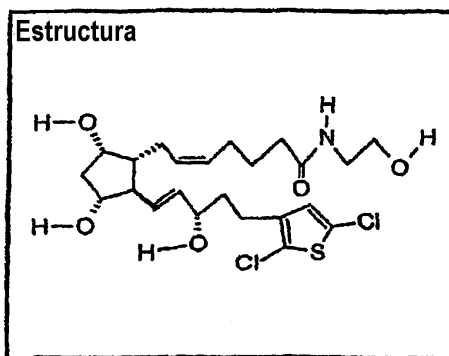
2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R es tienilo sustituido que comprende dos radicales cloro, R² es H y R³ es 2-hidroxietilo.

15 3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R es tienilo sustituido que comprende un radical cloro y un radical metilo, R² es H y R³ es 2-[2-(5-hidroxi-indolil)]-etilo.

4. Una solución oftálmica que comprende un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

20 5. Un producto farmacéutico que comprende un recipiente adaptado para dispensar su contenido en una forma medida y la solución oftálmica de la reivindicación 4.

6. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en



y

