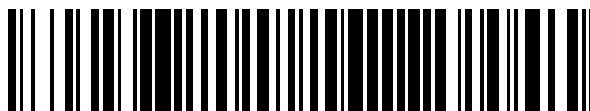


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 526 147**

51 Int. Cl.:

C07D 233/94 (2006.01)

A61K 31/4164 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.06.2011** **E 11728011 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.11.2014** **EP 2588461**

54 Título: **Ésteres de metronidazol para el tratamiento de la rosácea**

30 Prioridad:

29.06.2010 FR 1055244

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

07.01.2015

73 Titular/es:

**GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT
(100.0%)
2400 Route des Colles Les Templiers
06410 Biot, FR**

72 Inventor/es:

**BOITEAU, JEAN-GUY y
LINGET, JEAN-MICHEL**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 526 147 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

Ésteres de metronidazol para el tratamiento de la rosácea

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), y a sus usos como un medicamento, especialmente en el tratamiento y/o prevención de la rosácea.

- 5 La rosácea es una dermatosis inflamatoria crónica progresiva común asociada a la relajación vascular. Afecta principalmente a la parte central de la cara y se caracteriza por enrojecimiento de la cara o sofocos, eritema facial, pápulas, pústulas, telangiectasia y en ocasiones lesiones oculares conocidos como rosácea ocular. En los casos graves, especialmente en los hombres, el tejido blando de la nariz puede hincharse y producir una hinchazón bulbosa conocida como rinofima. La rosácea se desarrolla durante varios años a través de episodios que se agravan por diversos estímulos, tales como las variaciones de temperatura, el alcohol, las especias, la exposición a la luz solar o las emociones.

La rosácea se clasifica en cuatro subtipos en función de diversas características clínicas (Wilkin J. *et al.*, *JAAD*, 2002, 46: 584-587).

- 15 Las características principales (rubores por la histamina, eritema persistente, pápulas y pústulas, y telangiectasia) y las características secundarias (sensación de ardor o escozor, placas, aspecto seco de la piel, edema, manifestaciones oculares, cambios fimatosos) de la rosácea se observan a menudo en combinación. Los modos más frecuentes de exteriorización o las combinaciones de signos se reagrupan temporalmente en subtipos específicos, que se describen a continuación. Cada categoría comprende el número mínimo de señales que son suficientes para hacer un diagnóstico del subtipo correspondiente (aunque los modos de exteriorización no se limitan necesariamente a estos signos), y es posible que los pacientes presenten simultáneamente características que sugieren más de un subtipo de la rosácea .

Subtipo 1: Rosácea eritematotelangiectásica

- 25 La rosácea eritematotelangiectásica se caracteriza principalmente por rubores por la histamina y eritema facial central persistente. La presencia de telangiectasias es frecuente, pero no es esencial para el diagnóstico de este subtipo. Un edema facial central, sensaciones de ardor y escozor y enrojecimiento o descamación también se observan ocasionalmente. Los antecedentes de rubores por la histamina solo son frecuentes en el caso de pacientes que padecen rosácea eritematotelangiectásica.

Subtipo 2: Rosácea papulopustular

- 30 Rosácea papulopustular se caracteriza por eritema facial central persistente y por pápulas y/o pústulas transitorias distribuidas en el centro de la cara. Sin embargo, las pápulas y pústulas pueden afectar también a las regiones periorificiales (es decir, las zonas perioral, perinasal o perioculares). El subtipo papulopustular se asemeja al acné común, pero sin comedones. La rosácea y el acné pueden coexistir, y, además de las pápulas y pústulas que se asemejan a la rosácea, los pacientes afectados posiblemente también tendrán comedones. Los pacientes que padecen rosácea papulopustular ocasionalmente se quejan de ardor y escozor.

- 35 Este subtipo se observa a menudo antes o al mismo tiempo que el subtipo 1 (incluida la presencia de telangiectasias). Estando enmascarado el riesgo de telangiectasias por el eritema persistente y las pápulas o pústulas.

Subtipo 3: Rosácea fimatosa

- 40 La rosácea fimatosa se manifiesta por engrosamiento de la piel, nódulos con una superficie irregular y tumefacción. La rinofima es la presentación más común, pero la rosácea fimatosa puede afectar a otras regiones, incluyendo el mentón, la frente, las mejillas y las orejas. En el caso de pacientes que padecen este subtipo, la presencia de aberturas foliculares agrandados y prominentes se describe ocasionalmente en la región afectada, como telangiectasias.

- 45 Este subtipo se observa a menudo antes o al mismo tiempo que el subtipo 1 o 2 (incluida la presencia de eritema persistente, telangiectasias, pápulas y pústulas). En el caso de rinofima, estos riesgos de estigmas adicionales se acentúan especialmente en la región nasal.

Subtipo 4: Rosácea ocular (o rosácea oftálmica)

- 50 El diagnóstico de la rosácea ocular debe estar previsto cuando un paciente tiene uno o más de los siguientes signos y síntomas oculares: aspecto lloroso o enrojecido (hiperemia conjuntival interpalpebral), sensación de la presencia de un cuerpo extraño, de ardor o escozor, sequedad, picazón, fotosensibilidad, visión borrosa, telangiectasias de la conjuntiva y del borde del párpado, o eritema del párpado y eritema periocular. La blefaritis, conjuntivitis y la irregularidad de los bordes de los párpados son otros signos que pueden detectarse. Un calacio o una infección estafilocócica crónica que se manifiesta por un orzuelo y cuya causa es una disfunción de las glándulas de

Meibomio es un signo frecuente de afección ocular relacionada con la rosácea. Algunos pacientes se quejan de una disminución de la agudeza visual, que es debida a complicaciones corneales (queratitis punteada, infiltrados corneales/úlceras corneales o queratitis marginal). Por sí mismo, el tratamiento de la rosácea cutánea puede quedar sin efecto sobre el riesgo de disminuir la agudeza visual asociada a la rosácea ocular, y posiblemente se requiera un enfoque oftalmológico.

5

Por último, existen otras formas más raras de rosácea (variantes), en particular la rosácea granulomatosa.

El diagnóstico de la rosácea ocular es el realizado con más frecuencia cuando se detectan también signos y síntomas cutáneos. Sin embargo, no es necesario que los signos y síntomas cutáneos estén presentes para hacer el diagnóstico, y estudios a pequeña escala sugieren que hasta el 20% de los pacientes que padecen rosácea ocular pueden desarrollar signos y síntomas oculares antes de que aparezcan manifestaciones cutáneas. Las lesiones cutáneas son las primeras en aparecer en el caso de aproximadamente la mitad de estos pacientes, y las manifestaciones de los dos tipos se producen simultáneamente en una minoría de ellos.

10

La rosácea generalmente ocurre entre las edades de 25 y 70 años, y es mucho más frecuente en personas con tez clara. Afecta más especialmente a las mujeres, a pesar de esta dolencia es generalmente más grave en el caso de los hombres.

15

La patogenia de la rosácea es poco conocida, y puede involucrar a varios factores. Estos son, por ejemplo, los factores vasculares (reactividad vascular anormal), factores inmunitarios, o alternativamente factores exógenos tales como la presencia de microorganismos foliculares tales como bacterias y ácaros *Demodex folliculorum* (Diamantis S. & Waldorf H. A., *J. Dermatol Drug.*, 2006, 5: 8-12; Wilkin J. K., *Arch. Dermatol.*, 1994, 130: 359-362; Buechner S. A., *Dermatology*, 2005, 210: 100-108).

20

Tradicionalmente, la rosácea es tratada por vía oral o tópica. Entre los agentes que tienen una autorización de comercialización para la indicación "rosácea" son metronidazol tópico y doxiciclina oral (Cribier B., *La rosacée*, Masson-Eticom, París, 2002).

Los tratamientos orales a largo plazo con derivados de tetraciclina son problemáticas por muchas razones, en particular a causa de sus efectos secundarios significativos. La administración oral de tetraciclinas, especialmente doxiciclina, puede provocar fotosensibilidad, o incluso fototoxicidad a y por encima de 100 mg/día (Layton A. M., Cunliffe W. J. Phototoxic eruptions due to doxycycline-a dose-related phenomenon. *Clin. Exp. Dermatol.* 1993; 18:425-427), o alternativamente trastornos gastrointestinales (Maibach H. Second-generation tetracyclines, a dermatologic overview: clinical uses and pharmacology. *Cutis.* 1991; 48:411-417).

25

Además, estos tratamientos no permiten tratar con eficacia y/o evitar todos los síntomas asociados a la rosácea. Teniendo en cuenta la naturaleza crónica de la rosácea, con unas características típicas de remisión y empeoramiento, un tratamiento ideal requiere el uso que puede prolongarse, de manera segura y eficaz.

30

La solicitud de patente WO 02/74290 describe el uso de por lo menos un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (FAINE) para el tratamiento de la rosácea. Este compuesto puede ser especialmente piroxicam, aspirina, ibufenaco o naproxeno. Se puede usar opcionalmente en combinación con un nitroimidazol. El uso simultáneo de un FAINE y de un nitroimidazol tiene, sin embargo, efectos secundarios apreciables, especialmente efectos gastrointestinales y renales asociados al uso de metronidazol como nitroimidazol (D.I. Edwards, *Br. J. Vener. Dis* 1980; 56 285-290), o úlceras asociadas al uso de un FAINE (C. J. Hawkey, *J. Rheumatology*, 2002; 29: 4; 650-652).

35

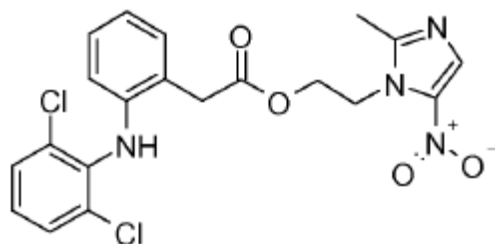
Hay por tanto necesidad de agentes activos que son eficaces para el tratamiento de la rosácea, que pueden utilizarse durante largos periodos, y que tienen los menos efectos secundarios posibles.

40

El objetivo de la presente invención es por tanto proponer un tratamiento eficaz para la rosácea, que reduce especialmente los efectos secundarios para el paciente. Preferentemente, este tratamiento se realiza por vía tópica, lo que reduce considerablemente cualquier efecto secundario generalizado.

Un tema de la presente invención es, por tanto, un compuesto elegido a partir del compuesto de fórmula (I) siguiente:

45



(I)

y una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 El compuesto de fórmula (I) tiene la denominación química de [2-(2,6-diclorofenilamino)fenil]acetato de 2-(2-metil-5-nitroimidazol-1-il)etilo.

Este compuesto contiene una función éster, que está específicamente dividida en queratinocitos, como se demuestra en el ejemplo 1. A efectos comparativos, otros ésteres de metronidazol con FAINE, por ejemplo indometacina, ácido niflúmico, diflunisal o ésteres de cetorolaco, se prepararon y ensayaron en cultivos de queratinocitos. Todos estos compuestos son estables en presencia de queratinocitos, a diferencia del compuesto de fórmula (I) según la invención.

10 Esta inestabilidad particular del compuesto de fórmula (I) y de una de sus sales farmacéuticamente aceptables es, por lo tanto, sorprendente e inesperada. Sin desear estar ligado por ninguna teoría, es muy probable que esta peculiar y sorprendente inestabilidad del compuesto de fórmula (I) y de una de sus sales farmacéuticamente aceptables permite obtener la actividad contra la rosácea una vez que el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables ha(n) penetrado en la piel y llega(n) a estar hidrolizado(s) en contacto con los queratinocitos.

15 La presente invención también se refiere a un compuesto seleccionado a partir de entre el compuesto de fórmula (I) y una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso como medicamento.

20 Un tema de la presente invención es también el uso de un compuesto seleccionado de entre el compuesto de fórmula (I) y una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento y/o prevención de la rosácea.

Un tema de la presente invención es también el uso de al menos un compuesto seleccionado de entre el compuesto de fórmula (I) y una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para tratar y/o evitar la rosácea.

25 La expresión "sales del compuesto de fórmula (I) según la invención" significa sales de este compuesto con un ácido farmacéuticamente aceptable.

El ácido farmacéuticamente aceptable es especialmente:

- un ácido inorgánico farmacéuticamente aceptable, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico o ácido bromhídrico;
- 30 - o un ácido orgánico farmacéuticamente aceptable, por ejemplo ácido acético, ácido tartárico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido mícico, ácido glucónico, ácido benzoico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido fenilacético, ácido metansulfónico, ácido toluensulfónico, ácido bencensulfónico, ácido salicílico, ácido aspártico, ácido glutámico y ácido ascórbico.

35 Preferiblemente, las sales del compuesto de fórmula (I) se seleccionan de entre el clorhidrato, el citrato, el salicilato y el benzoato del compuesto de fórmula (I).

Aún más preferiblemente, la sal del compuesto de fórmula (I) es el hidrocloruro de [2-(2,6-diclorofenilamino)fenil] acetato de 2-(2-metil-5-nitroimidazol-1-il)etilo.

El término "tratamiento" o "tratar" la rosácea significa reducir y/o inhibir el desarrollo de la rosácea y/o de sus síntomas.

El término "prevención" o "prevenir" la rosácea significa reducir y/o evitar la aparición de los síntomas de la rosácea.

La expresión "compuesto según la invención" significa, indiscriminadamente, el compuesto de fórmula (I) y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

El compuesto según la invención se puede preparar según el procedimiento descrito en el ejemplo 2.

5 El compuesto seleccionado de entre el compuesto de fórmula (I) y una de sus sales farmacéuticamente aceptables puede, por lo tanto, formularse en composiciones farmacéuticas para uso humano. Dichas composiciones comprenden, en un medio farmacéuticamente aceptable, al menos un compuesto seleccionado de entre el compuesto de fórmula (I), y una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 La expresión "medio farmacéuticamente aceptable" significa un medio que es compatible con la piel, las membranas mucosas y los tegumentos.

La composición farmacéutica que puede utilizarse según la invención se puede administrar por vía tópica, parenteral o por vía oral.

Preferiblemente, el compuesto seleccionado de entre el compuesto de fórmula (I), y una de sus sales farmacéuticamente aceptables está presente en una composición farmacéutica para aplicación tópica.

15 El término "aplicación tópica" significa aplicación a la piel, las membranas mucosas y/o los tegumentos.

La composición según la invención comprende de 0,001% al 10% en peso de compuesto(s) según la invención con relación al peso total de la composición. Preferentemente, la composición según la invención contiene del 0,1% al 5% en peso de compuesto(s) según la invención con relación al peso total de la composición.

20 La composición farmacéutica tópica puede estar en forma líquida, pastosa o sólida, y más particularmente en forma de una pomada, una crema, una leche, una pomada, un polvo, una almohadilla impregnada, un detergente sintético, una toallita, una solución, una gel, un aerosol, una espuma, una suspensión, una loción, un bastoncillo, un champú o una base de lavado. También puede estar en forma de una suspensión de microesferas o nanoesferas o lípidos o vesículas poliméricas o un parche de polímero y un hidrogel que permite la liberación controlada. Esta composición farmacéutica para aplicación tópica puede estar en forma anhidra, en forma acuosa o en forma de una emulsión.

25 En una variante preferida de la invención, la composición farmacéutica para aplicación tópica está en la forma de una solución, un gel o una emulsión.

Dichas composiciones farmacéuticas pueden fabricarse según procedimientos que son bien conocidos para los expertos en la técnica.

Ejemplos

30 Ejemplo 1: Estabilidades evaluadas en cultivos de queratinocitos

La estabilidad en los cultivos de queratinocitos se evalúa utilizando queratinocitos humanos recién nacidos (Cell'N Tech) cultivados en un matraz de 75 cm² y desprendidos a 90-100% de confluencia con tripsina vegetal (TrypLE GIBCO). El compuesto de fórmula (I) se ensayó a 2 mM en el medio CNT-057 (Cell'N Tech) enriquecido con ácido pluronic al 0,1% en placas de 24 pocillos. La concentración final de DMSO es 0,1%. Las cinéticas de degradación se realizan con un robot Tecan EVO durante más de 24 horas. Las muestras tomadas se analizan a continuación por LC/MS/MS (Micromass) en comparación con un intervalo de calibración del producto de ensayo, preparadas en las mismas condiciones que las muestras (1/3 de medio de cultivo y 2/3 de metanol). Las condiciones cromatográficas se optimizan para cada producto. Un ensayo de la aparición de metronidazol se realiza también utilizando estas mismas muestras.

40 El tiempo de vida media ($t_{1/2}$) del compuesto de fórmula (I) es de 8 horas.

Para fines comparativos, los ésteres de metronidazol con indometacina, ácido niflúmico, diflunisal o ceterolaco no llegan a hidrolizarse en los cultivos de queratinocitos.

Ejemplo 2: Síntesis de [2-(2,6-diclorofenilamino)fenil]acetato de 2-(2-metil-5-nitroimidazol-1-il)etilo

45 Se añaden 191 mg (1,0 mmol, 1 eq.) de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida a una mezcla de 318 mg (1,0 mmol, 1 eq.) de [2-(2,6-diclorofenilamino)fenil] acetato sódico y 171 mg (1,0 mmol, 1 eq.) de metronidazol en 10 ml de diclorometano en presencia de 6 mg (0,05 mmol, 0,05 eq.) de 4-dimetilaminopiridina. El medio de reacción se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trata con agua y se extrae con diclorometano. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan. El residuo se cromatografía en gel de sílice (AnaLogix SF15-24g, columna Spot II) se eluye con heptano/acetato de etilo (gradiente).

ES 2 526 147 T3

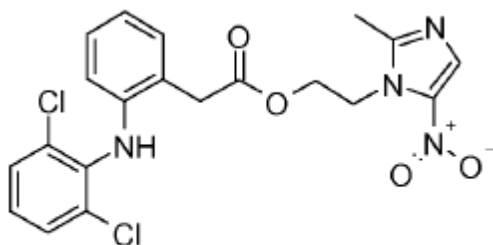
Se obtienen 250 mg de [2-(2,6-diclorofenilamino)fenil] acetato de 2-(2-metil-5-nitroimidazol-1-il)etilo en forma de un sólido blanquecino. (p. f. = 122-124°C). Rendimiento = 56%.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 2,26 (s, 3H); 3,70(s, 2H); 4,43 (m, 2H); 4,50 (m, 2H); 6,46 (d, $J = 8$ Hz, 1H); 6,53 (s, 1H); 6,91 (m, 2H); 7,07 (m, 2H); 7,27 (d, $J = 8$ Hz, 2H); 7,86 (s, 1H)

5 ^{13}C RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 14,0; 38,4; 45,0; 63,3; 118,3; 122,3; 123,4; 124,3; 128,4; 128,9; 129,5; 130,9; 133,1; 137,5; 142,6; 150,9; 171,7.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto seleccionado a partir del compuesto de fórmula (I) siguiente:



(I)

- 5 y una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
2. Compuesto según la reivindicación 1, para su uso como medicamento.
3. Compuesto según la reivindicación 1 o 2, para su uso en la prevención y/o tratamiento de la rosácea.
- 10 4. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que la sal del compuesto de fórmula (I) se selecciona de entre las sales de este compuesto con un ácido farmacéuticamente aceptable.
5. Compuesto según la reivindicación 4, caracterizado por que el ácido farmacéuticamente aceptable se selecciona de entre:
- 15 - ácidos inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico o ácido bromhídrico;
- y ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo ácido acético, ácido tartárico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido mícico, ácido glucónico, ácido benzoico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido fenilacético, ácido metansulfónico, ácido toluensulfónico, ácido bencensulfónico, ácido salicílico, ácido sulfanílico, ácido aspártico, ácido glutámico y ácido ascórbico.
- 20 6. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que se selecciona de entre el compuesto de fórmula (I), el hidrocloreuro del compuesto de fórmula (I), el citrato del compuesto de fórmula (I), el salicilato de el compuesto de fórmula (I) y el benzoato del compuesto de fórmula (I).
7. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que es [2-(2,6-diclorofenilamino)fenil]acetato de 2-(2-metil-5-nitroimidazol-1-il)etilo.
- 25 8. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado por que está en una composición farmacéutica para aplicación tópica.
9. Compuesto según la reivindicación 8, caracterizado por que la composición farmacéutica está en forma de una solución, un gel o una emulsión.
- 30 10. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado por que está presente en una cantidad de entre 0,001% y 10% en peso con respecto al peso total de la composición.