

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 559 223**

51 Int. Cl.:

A61K 31/18 (2006.01)

A61K 31/4164 (2006.01)

A61P 27/00 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.12.2011 E 11794722 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.10.2015 EP 2648712**

54 Título: **Derivados de arilsulfonamida para la prevención o tratamiento de edema macular**

30 Prioridad:

09.12.2010 EP 10306381

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

11.02.2016

73 Titular/es:

**FOVEA PHARMACEUTICALS (100.0%)
Institut de la Vision 17 Rue Moreau
75012 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**BELICHARD, PIERRE y
PRUNEAU, DIDIER**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

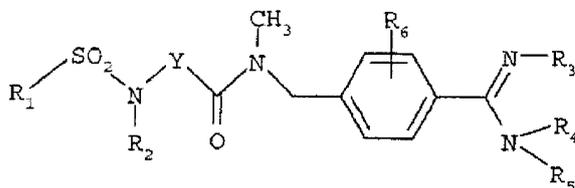
ES 2 559 223 T3

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 arilsulfonamida para la prevención o tratamiento de edema macular

Las arilsulfonamidas son conocidas, por ejemplo, desde el documento WO 03/106428, en el que se describen compuestos de fórmula (I)



I

así como sus sales, en los que:

R₁ representa un anillo aromático que está no sustituido o sustituido con uno o más átomos o grupos de átomos seleccionados de entre los halógenos, grupos alquilo de C₁-C₃, grupos alcoxi de C₁-C₃, grupos nitro, ciano, trifluorometilo o trifluorometoxi,

R₂ representa un átomo de hidrógeno, o una cadena hidrocarbonada lineal, ramificada o cíclica, que tiene 1 a 4 átomos de carbono, opcionalmente sustituida con un grupo fenilo, con un grupo CONH₂ o con uno o más átomos de flúor,

R₃ representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, o con R₄ forma un grupo -CH=N- o un grupo alquileo de C₂-C₄ lineal o ramificado,

R₄ representa un átomo de hidrógeno, o con R₃ forma un grupo -CH=N- o un grupo alquileo de C₂-C₄ lineal o ramificado,

R₅ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C₁-C₃,

R₆ representa un átomo de hidrógeno o un halógeno,

Y representa un grupo alquileo de C₂-C₄, saturado o insaturado, lineal o ramificado, opcionalmente interrumpido entre dos átomos de carbono por un átomo de oxígeno.

Por sistema aromático, se quiere decir un sistema fenilo, un sistema 1- o 2-naftilo o un sistema 2- o 3-tienilo.

Se describe que estos compuestos son útiles en el tratamiento de diversas formas de dolor, tales como hiperalgesia inflamatoria, alodinia, dolor neuropático asociado, por ejemplo, con diabetes, neuropatía (constricción del nervio ciático, lumbago), cualquier forma de trauma, cirugía (extracción de diente, amigdalectomía), cistitis intersticial, enfermedad inflamatoria del intestino, y cáncer.

También se describe que son útiles en el tratamiento de cualquier patología asociada con migración de neutrófilos, tal como síndrome disneico agudo, psoriasis, obstrucción pulmonar crónica, enfermedades inflamatorias del intestino, y artritis reumatoide.

Los compuestos, debido a su modo de acción, también encuentran uso en el tratamiento o prevención de cualquier afección patológica en la que están implicados, y en particular están sobreexpresados, los receptores B1 de bradiquinina.

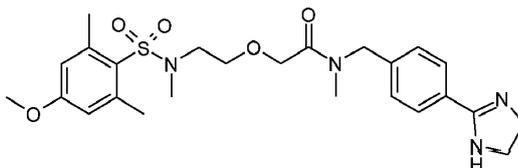
Además de las diversas formas de dolor y enfermedades inflamatorias ya citadas, los compuestos de fórmula (I) se pueden usar, según la descripción del documento WO03/106428, para tratar ciertos problemas respiratorios tales como asma, bronquitis, pleuresía o rinitis de origen alérgico y vírico, ciertas formas de diabetes, ciertas enfermedades de la piel tales como dermatitis, eccema, psoriasis, enfermedades oculares tales como glaucoma y retinitis, enfermedad de Alzheimer, choque séptico, trauma, especialmente que incluye el cráneo, ciertos cánceres, en particular al ralentizar o inhibir la proliferación de células cancerosas, y más particularmente cáncer de la próstata.

Pruneau D. et al. en "Targeting the kallikrein-kinin system as a new therapeutic approach to diabetic retinopathy", CURRENT OPINION IN INVESTIGATIONAL DRUGS, THOMSON REUTERS (SCIENTIFIC) LTD, LONDRES, UK, vol. 11, nº 5, 1 de mayo de 2010 (01-05-2010), páginas 507-514, y en "Topical Treatment With the Kinin B1 Receptor Antagonist, FOV2304, Inhibits Diabetic Retinopathy (DR) in Rats", 2 de mayo de 2010 (02-05-2010), sugieren que la actuación selectiva sobre la respuesta proinflamatoria vía B₁R del sistema KKS en retinopatía diabética es un enfoque prometedor para tratar retinopatía de forma menos invasiva. Estas publicaciones ni siquiera sugieren la estructura del compuesto implicado en estos estudios. Se ha encontrado según la presente invención que no todos

los antagonistas del receptor B1 de bradiquinina son útiles en la prevención, tratamiento y/o reducción de edema macular. Ahora se ha encontrado que un compuesto de fórmula (I) así como sus sales farmacéuticamente aceptables es útil en la prevención, tratamiento y/o reducción de edema macular, y en particular en el tratamiento de edema macular causado por o asociado con retinopatía diabética.

5 Se considera que un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 es particularmente útil en la prevención, tratamiento y/o reducción de edema macular, en particular edema macular asociado con o causado por retinopatía diabética. Tal compuesto es el compuesto N[[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]metil]-2-[2-[(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)sulfonyl]metilamino]etoxi]-N-metil-acetamida o sus sales, tal como sus sales de fosfato, de sulfato, o de hemisulfato.

10 Este compuesto se ejemplifica como el compuesto n° 49 del documento WO 03/106428, y su fórmula estructural es:



En la presente memoria descriptiva se denomina como “compuesto n° 49”.

15 Esto se ejemplificará adicionalmente mediante la Fig. 1, que resume el efecto del compuesto arilsulfonamídico n° 49 dado como colirio sobre la permeabilidad vascular retiniana en ratas Brown-Norway (A) y Wistar (B) diabéticas inducida por estreptozotocina.

La retinopatía diabética es una complicación importante que afecta entre 18% y 45% de pacientes diabéticos, una población que está creciendo continuamente a nivel mundial. El número de norteamericanos de 40 años de edad o mayores con retinopatía diabética y retinopatía diabética que amenaza la visión se triplicará en el año 2050, de 5,5 millones en 2005 a 16,0 millones para retinopatía diabética, y de 1,2 millones en 2005 a 3,4 millones para la retinopatía diabética que amenaza la visión. El incremento entre aquellos de 65 años de edad o mayores será más pronunciado (2,5 millones a 9,9 millones para retinopatía diabética y 0,5 millones a 1,9 millones para retinopatía diabética que amenaza la visión). Además, la incidencia de edema macular diabético a lo largo de un período de 10 años oscila de 20 a 40% entre pacientes diagnosticados antes y después de la edad de 30 años. A este respecto, esta es la causa principal de ceguera en la población de edad trabajadora en los Estados Unidos de América. La incidencia de la retinopatía diabética varía según la raza, el tipo de diabetes, edad y estado de la tensión arterial. La prevalencia de la retinopatía proliferativa, edema macular y retinopatía que amenaza la visión está en el intervalo de 2-5%, 5-7% y 6-8%, respectivamente. En etapas tempranas, la retinopatía diabética se caracteriza por áreas isquémicas de capilares acelulares, y a medida que la diabetes avanza a lo largo del tiempo, se produce el derrame vascular retiniano, el brote vascular, la angiogénesis y la hemorragia, conduciendo finalmente a la pérdida de visión. En pacientes diabéticos, existe una relación entre la pérdida de visión y el edema macular clínicamente significativo, definido como un derrame de plasma vascular que conduce a acumulación de fluido y la deposición de exudados duros en el centro de la mácula.

Como se entenderá adicionalmente a partir de la memoria descriptiva, se ha mostrado que un compuesto de fórmula (I) es particularmente eficiente para tratar edema macular.

35 En el contexto de la presente memoria descriptiva, la expresión “edema macular” se ha de entender independientemente de la enfermedad subyacente que la provoque, y como asociado a cualquier forma de retinopatía. Por ejemplo, incluye edema macular asociado con o causado por retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad, retinitis pigmentosa, cirugía ocular, oclusión de la vena retiniana (ya sea oclusión de la vena central u oclusión de ramas venosas o ambas). Otros ejemplos de edema macular están asociados con o causados por retinopatía que amenaza la visión, retinopatía proliferativa, edema macular clínicamente significativo, o edema macular crónico durante retinopatía diabética, así como cualquier otra etapa de lo que habitualmente se entiende como una retinopatía diabética.

45 Un compuesto de fórmula (I), útil para tratar o prevenir las enfermedades oftalmológicas específicas de la invención, también se puede usar en asociación con otros componentes activos. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) se puede usar en asociación con compuestos anti-VEGF.

En el contexto de la presente memoria descriptiva, por “en asociación con” se debería de entender una coadministración, o una combinación de dos principios activos. La coadministración puede ser simultánea, casi simultánea, o retrasada en el tiempo unos pocos días o semanas, por ejemplo hasta 4 o 5 semanas.

50 El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es una molécula endógena implicada en un número de procesos fisiológicos, incluyendo el crecimiento de vasos sanguíneos en la etapa fetal, durante la curación de una lesión, o para el crecimiento de nuevos vasos en tejidos que tienen un suministro de sangre deficiente. VEGF también está implicado en procesos patológicos, como el desarrollo de la vasculatura sanguínea de tumores, que permite crecer y

extender el tumor, o la formación de nuevos vasos sanguíneos en el ojo, que eventualmente contribuye a la pérdida de visión. Por lo tanto, las terapias anti-VEGF se dirigen a prevenir esta formación anormal de vasos sanguíneos bloqueando la acción de VEGF.

5 Los ejemplos de compuestos anti-VEGF incluyen Macugen® (Pegaptanib sódico), Lucentis (ranibizumab), Avastatin® (bevacizumab) RhuFab, o VEGF Trap Eye.

Por lo tanto, en otro aspecto, un compuesto de fórmula (I) se usa en asociación con compuestos anti-VEGF para la prevención, tratamiento y/o reducción de edema macular, y en particular de edema macular asociado con o causado por retinopatía diabética.

10 Un compuesto de fórmula (I) también se puede usar en asociación con corticosteroides. Los corticosteroides son una clase de hormonas esteroideas que son producidas en la corteza suprarrenal. Los corticosteroides están implicados en un amplio intervalo de sistemas fisiológicos, tales como respuesta al estrés, respuesta inmune y regulación de la inflamación, metabolismo de hidratos de carbono, catabolismo de proteínas, niveles de electrolitos en sangre, y comportamiento.

15 Los glucocorticoides, tales como cortisol, controlan el metabolismo de hidratos de carbono, de grasas y de proteínas, y son antiinflamatorios al prevenir la liberación de fosfolípidos, disminuyendo la acción de eosinófilos y un número de otros mecanismos. Los mineralocorticoides tales como aldosterona controlan los niveles electrolíticos y de agua, principalmente promoviendo la retención de sodio en el riñón.

20 Los corticosteroides se agrupan generalmente en cuatro clases, basadas en la estructura química. El grupo A (glucocorticoides de actuación corta a media) comprende, por ejemplo, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, acetato de cortisona, pivalato de tixocortol, prednisolona, metilprednisolona, y prednisona. El grupo B comprende acetónido de triamcinolona, alcohol de triamcinolona, mometasona, amcinonida, budesonida, desonida, flucinonida, acetónido de flucinolona, y halcinonida. El grupo C comprende betametasona, fosfato sódico de betametasona, dexametasona, fosfato sódico de dexametasona, y fluocortolona. El último grupo, el grupo D, comprende
25 hidrocortisona-17-butilato, hidrocortisona-17-valerato, dipropionato de aclometasona, valerato de betametasona, dipropionato de betametasona, prednicarato, clobetasona-17-butilato, clobetasol-17-propionato, caproato de fluocortolona, pivalato de fluocortolona, y acetato de fluprednido.

Por lo tanto, en otro aspecto, un compuesto de fórmula (I) se usa en asociación con corticosteroides para la prevención, tratamiento y/o reducción de edema macular, y en particular edema macular asociado con o causado por retinopatía diabética.

30 El compuesto de la presente invención es el compuesto nº 49 como se define anteriormente, así como sus sales farmacéuticamente aceptables. Este compuesto se puede obtener según los procedimientos descritos en el documento WO 03/106428.

35 Las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de interés mencionado anteriormente bajo la fórmula (I) se pueden escoger de sulfato, hemi-sulfato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, lactato, succinato, benzoato, camsilato, acetato, fosfato, cloruro, bromuro, aspartato o pamoato, por ejemplo.

Ejemplo 1: Efecto de un compuesto arilsulfonamídico de fórmula (I) sobre edema macular

Como se explica más abajo, se ha investigado el efecto de un compuesto arilsulfonamídico de fórmula (I) sobre el edema macular, y en particular sobre edema macular asociado con o causado por retinopatía diabética.

40 La administración de estreptozotocina a roedores produce una destrucción masiva de células β pancreáticas, y de este modo dispara la elevación notable de glucemia y el desarrollo de un estado diabético que, en parte, imita las etapas tempranas de la diabetes de tipo 1. A este respecto, las ratas tratadas con estreptozotocina desarrollan una retinopatía inflamatoria caracterizada por la ruptura de la barrera hematorretiniana, incremento de mediadores inflamatorios, citocinas y factores de crecimiento (VEGF, factor de crecimiento de fibroblastos básico), activación de microglíocitos y leucostasis.

45 El compuesto nº 49 (sales de fumarato y de fosfato) se administró como colirio durante 7 días a ratas Brown-Norway pigmentadas y ratas Wistar no pigmentadas diabéticas debido a estreptozotocina, y entonces se determinó su efecto sobre edema retiniano.

50 Ratas Brown-Norway o Wistar macho se hicieron diabéticas mediante inyección subcutánea de 65 mg/kg de estreptozotocina intraperitoneal. Las ratas con una glucemia < 350 mg/dl se descartaron del estudio. Siete días más tarde, ratas Brown-Norway fueron tratadas dos veces al día durante 7 días con un único colirio (10 μ l) que contiene 0,1, 0,3, 1 y 3% de sal de fosfato del compuesto nº 49 o su vehículo (Disolución Salina). Ratas Wistar se trataron a lo largo del mismo período (a partir del día 7 durante 7 días) con un único colirio (10 μ l) que contiene 0,3 y 1% de sal de fumarato de compuesto nº 49 o su vehículo (Disolución Salina). En el día 15, se determinó el derrame vascular retiniano midiendo el contenido retiniano del colorante Azul de Evans.

Como se muestra en la Fig. 1, la permeabilidad vascular retiniana aumentó significativamente en ratas Brown-Norway y Wistar diabéticas, en comparación con ratas normoglucémicas de control. En ratas Brown-Norway y Wistar diabéticas, el compuesto nº 49 no afectó a la glucemia. En ratas Brown-Norway diabéticas, la sal de fosfato del compuesto nº 49 redujo, de una manera dependiente de la dosis, el edema retiniano con un máximo de 55%. En dos estudios preliminares distintos, los colirios con 1% de compuesto nº 49 redujeron el edema retiniano con un máximo de 58% y 63% (datos no mostrados). En ratas Wistar diabéticas, tanto la sal de fumarato del compuesto nº 49 al 0,3 y al 1% abolieron la permeabilidad vascular retiniana (Figura 1). Estos datos muestran que en dos razas de ratas diferentes que se hicieron diabéticas con estreptozotocina, el compuesto nº 49 redujo notablemente la ruptura de la barrera hematorretiniana.

La Fig. 1 muestra el efecto del compuesto nº 49 administrado como colirio sobre la permeabilidad vascular retiniana en ratas diabéticas inducidas con estreptozotocina Brown-Norway (A) y ratas Wistar (B). Más específicamente, la Fig. 1A es la respuesta frente a la dosis del compuesto nº 49 instilado dos veces al día durante 7 días como colirios (0,1 a 3%) sobre el derrame vascular retiniano en ratas diabéticas por estreptozotocina Brown-Norway. Como fármaco de referencia, se usó proteína de unión a calicreína de tejido recombinante (rKBP), y se administró de forma intravítrea 48 horas antes de la medida del derrame vascular. Los valores son medias \pm media del error estándar de 12 ojos/grupo (6 ratas). *** significa que $P < 0,001$ en la prueba de la t de Student.

La Fig. 1B muestra el efecto del compuesto nº 49 instilado dos veces al día durante 7 días como colirios (0,3 y 1%) sobre el derrame vascular retiniano en ratas diabéticas por estreptozotocina Wistar. Los valores son medias \pm media del error estándar de 6 a 11 ojos/grupo. ** significa $P < 0,01$; *** significa $P < 0,001$ en un ANOVA de una vía seguido de una prueba de la t de Student.

Se investigó la ruta mediante la cual la sal de fosfato del compuesto nº 49 alcanza la retina tras la instilación tópica para determinar si es principalmente mediante circulación sistémica o mediante la ruta trans- y/o peri-ocular. Ratas diabéticas Brown-Norway se trataron con fosfato de compuesto nº 49 al 3% en un solo ojo durante 7 días, o subcutáneamente con una dosis diaria equivalente (0,6 mg/rata). En los ojos tratados con el compuesto nº 49, la permeabilidad vascular retiniana se redujo significativamente en 37% ($P < 0,001$), mientras que el ojo contralateral permaneció no afectado. Además, una administración subcutánea diaria de 0,6 mg de fosfato de compuesto nº 49 por rata no tuvo ningún efecto sobre la permeabilidad vascular retiniana. Estos datos indican que el fosfato del compuesto nº 49, con la administración tópica, probablemente alcanzó la vasculatura retiniana a través de la circulación trans-corneal y escleral/coroidal, con ninguna contribución o con contribución mínima de la redistribución sistémica.

A fin de explorar las rutas moleculares implicadas en la reducción de la permeabilidad vascular retiniana por fosfato de compuesto nº 49 en ratas diabéticas, se cuantificó la expresión de ARNm de citocinas, mediadores vasoactivos y factores de crecimiento en la retina de ratas Wistar de control y diabéticas tratadas o no con colirios de fosfato de compuesto nº 49 al 1% durante 7 días. La expresión de ARNm de B_1R , B_2R , i-NOS, e-NOS, COX-2, ICAM-1, VEGF-R2, VEGF- α , IL-1 β e HIF-1 α aumentó en la retina de ratas diabéticas en comparación con el control en 7,5 veces ($P < 0,05$), 5,5, 15 ($P < 0,01$), 6,5, 8 ($P < 0,05$), 8, 5 ($P < 0,05$), 12, 6,5 ($P < 0,01$) y 7 veces ($P < 0,05$), respectivamente. La expresión de ARNm de TNF- α permaneció sin cambios. Después de un tratamiento durante 7 días con colirios de compuesto nº 49 al 1%, la expresión de ARNm de B_1R , B_2R , i-NOS, e-NOS, COX-2, ICAM-1, VEGF-A, IL-1 α e HIF-1 α disminuyó hasta el nivel del control, mientras que la expresión de VEGF-A se redujo en 50%. Según la bibliografía (Gardner y Antonetti, 2008), estos datos muestran que la retina de ratas diabéticas presenta características inflamatorias. De forma interesante, el fosfato del compuesto nº 49 mitigó la respuesta inflamatoria retiniana asociada con el desarrollo de diabetes, sin afectar a la glucemia.

El efecto del fosfato del compuesto nº 49 sobre la adhesión leucocitaria a la vasculatura retiniana de ratas diabéticas por estreptozotocina Wistar también se investigó usando el mismo protocolo de administración de fosfato del compuesto nº 49 (colirio al 1% dos veces al día durante 7 días). El número de leucocitos en vasos retinianos de ratas diabéticas se incrementó significativamente en comparación con los animales no diabéticos del control ($P < 0,05$). Tras el tratamiento con fosfato del compuesto nº 49, la leucostasis en ratas diabéticas se mitigó significativamente ($P < 0,05$). Estos hallazgos son consistentes con una reducción de la expresión de ICAM-1 por fosfato del compuesto nº 49, puesto que se ha mostrado que ICAM-1 desempeña un papel clave en la adhesión leucocitaria.

Además, se ha mostrado que el compuesto nº 49, administrado en forma de sal de fosfato, tiene una actividad equivalente a la sal de fumarato.

Ejemplo 2: Comparación del efecto de un compuesto arilsulfonamídico de fórmula (I) frente a otro antagonista del receptor B1 de bradiquinina

Protocolo experimental

A fin de inducir diabetes, se administró a ratas Brown-Norway adultas (8-12 semanas de edad) una única inyección intraperitoneal de estreptozotocina (STZ) obtenida recientemente (50 mg/kg de peso corporal en 10 mmoles/l de tampón de citrato, pH 4,5). El nivel de glucosa en suero se examinó 2 días tras la inyección de STZ, y después

semanalmente. Solamente los animales con niveles de glucosa en sangre mayores que 350 mg/dl se usaron como ratas diabéticas.

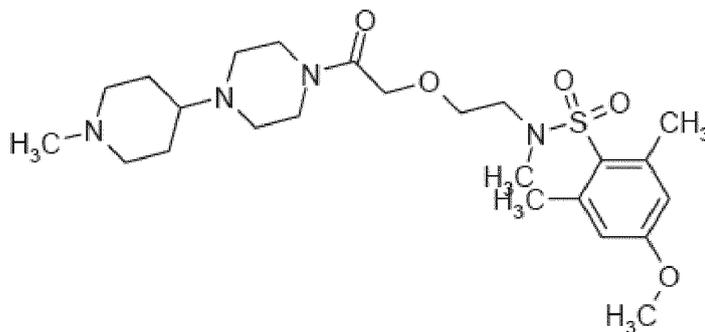
Las ratas no diabéticas (6-8 ratas) se usaron como grupo de control positivo sin el tratamiento con STZ o compuesto nº 49 o B (grupo de control en la Figura 2).

- 5 Ocho (8) días tras el comienzo de la diabetes (es decir, en el Día 8), las ratas diabéticas se separaron en grupos, con 6-8 ratas por grupo (12-16 ojos):

Los tratamientos fueron como siguen:

- 10 Desde el Día 8 al Día 14, los animales se trataron diariamente con 10 µl de instilación ocular en ambos ojos de 1% de Compuesto nº 49 (solubilizado en suero fisiológico (NaCl al 0,9%) como sal de fumarato – grupo de “Comp. 49”), 1% de Compuesto nº B (solubilizado en suero fisiológico (NaCl al 0,9%) como sal de dihidrocloruro - grupo de “Comp. B”), o vehículo salino correspondiente (grupo de “Diab”, es decir, suero fisiológico (NaCl al 0,9%)). En dos experimentos, un grupo de ratas diabéticas se trató mediante ruta intravítrea con proteína de unión a calicreína recombinante (grupo de “rKBP”), que se usó como un fármaco de referencia positiva. En tales condiciones, se ha mostrado que rKBP reduce consistentemente el derrame vascular retiniano en aproximadamente 50% (Dr. JX Ma, Charlesson LLC, Oklahoma City, Oklahoma, USA).

El compuesto B tiene la siguiente fórmula:



- 20 En el Día 14, la permeabilidad vascular se cuantificó midiendo el derrame de albúmina unida a Azul de Evans desde los vasos sanguíneos a la retina, siguiendo un protocolo documentado (Gao G et al., Diabetologia, 46, 689-698, 2003). De forma breve, se inyectó azul de Evans a través de la vena femoral y se hizo circular durante 2 h. Después, a las ratas se les infundió, vía el ventrículo izquierdo, PBS previamente calentado. Inmediatamente tras la perfusión, las retinas se disecaron cuidadosamente bajo un microscopio quirúrgico y se homogeneizaron. La concentración de colorante de azul de Evans en el homogenado de retina se midió usando un espectrómetro, y se normalizó mediante concentración de proteína total.

- 25 Análisis estadístico:

La Figura 2 representa los resultados del derrame vascular retiniano en ratas diabéticas por STZ (3 estudios).

- 30 En primer lugar, se comparó la media del derrame vascular en ratas tratadas con rKBP y ratas tratadas con vehículo, usando un ensayo paramétrico o no paramétrico (dependiendo de la homogeneidad de la varianza). Si la diferencia entre las dos medias fue estadísticamente significativa, las medias de los grupos tratados con fármaco y con vehículo se compararon usando un ANOVA de una vía (o un análisis no paramétrico si las varianzas no son homogéneas), seguido del ensayo post-hoc. En la Figura 2: los valores P son inferiores a 0,001 (“****”) según la prueba de Dunnet; “NS” significa no significativo.

Antagonistas del receptor B1 de bradiquinina:

- 35 Se mostró que tanto el Compuesto nº 49 como el Compuesto B son antagonistas del receptor B1 de bradiquinina. En particular, el Compuesto B tiene una constante de inhibición (Ki) de 1,6 nM para el receptor B1 humano, y tuvo un pA2 de 7,8. Ki se calculó en base a las curvas de respuesta frente a la concentración que resultan de experimentos de unión competitiva con [3H]des-Arg10-calidina, un ligando específico para el receptor B1 en membranas de células humanas HEK293. pA2 se calculó en base a la curva de Schild que resulta de curvas de la respuesta frente a la concentración a des-Arg10-calidina (agonista del receptor B1) en ileon de rata.

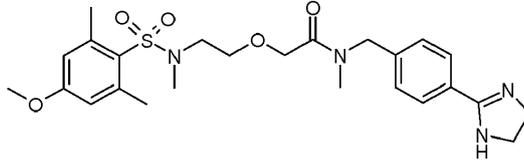
- 40 Conclusión:

Según los resultados anteriores, se ha mostrado que dos antagonistas del receptor B1 de bradiquinina no tienen necesariamente la misma actividad sobre edema macular, especialmente con la administración tópica, como se demostró anteriormente. En consecuencia, algunos antagonistas del receptor B1 de bradiquinina, tal como el

Compuesto B, pueden tener una actividad no significativa sobre edema macular, mientras que un compuesto de fórmula (I) (compuesto nº 49) se puede usar para la prevención, tratamiento y/o reducción de edema macular, en particular asociado con o causado por retinopatía diabética.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula a continuación o una de sus sales farmacéuticamente aceptables



para uso en la prevención, tratamiento y/o reducción de edema macular.

- 5 2. Compuesto para uso en la prevención, tratamiento y/o reducción de edema macular según la reivindicación 1, caracterizado por que dicho edema macular está asociado con o causado por retinopatía diabética.
3. Compuesto para uso en la prevención, tratamiento y/o reducción de edema macular según cualquier reivindicación anterior, en el que la sal farmacéuticamente aceptable es fosfato, sulfato, o hemisulfato.
- 10 4. Compuesto para uso en la prevención, tratamiento y/o reducción de edema macular según cualquier reivindicación anterior, en asociación con un compuesto anti-VEGF.
5. Compuesto para uso en la prevención, tratamiento y/o reducción de edema macular según la reivindicación 4, en el que el compuesto anti-VEGF es Macugen® (Pegaptanib sódico), Lucentis (ranibizumab), Avastatin® (bevacizumab) RhuFab, o VEGF Trap Eye.
- 15 6. Compuesto para uso en la prevención, tratamiento y/o reducción de edema macular según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en asociación con un corticosteroide.
7. Compuesto para uso en la prevención, tratamiento y/o reducción de edema macular según cualquier reivindicación anterior, caracterizado por que dicho compuesto se administra tópicamente.

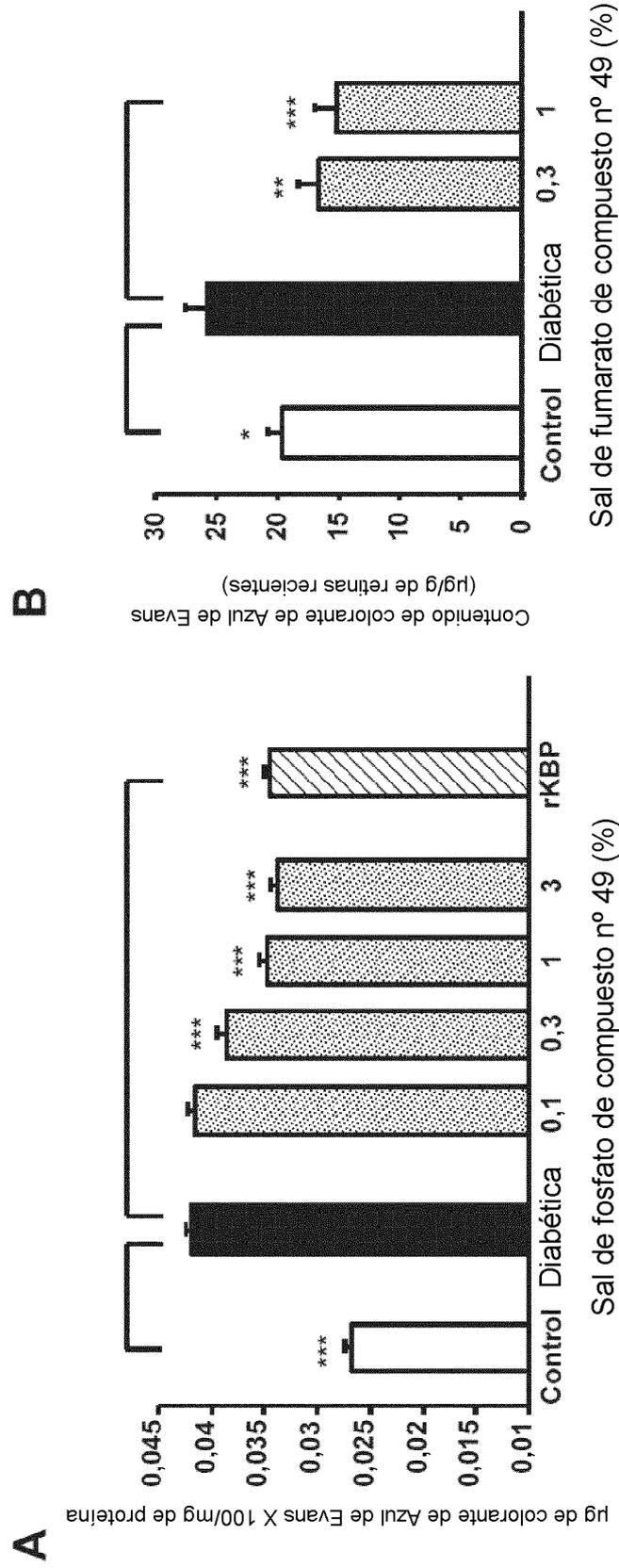


FIG.1

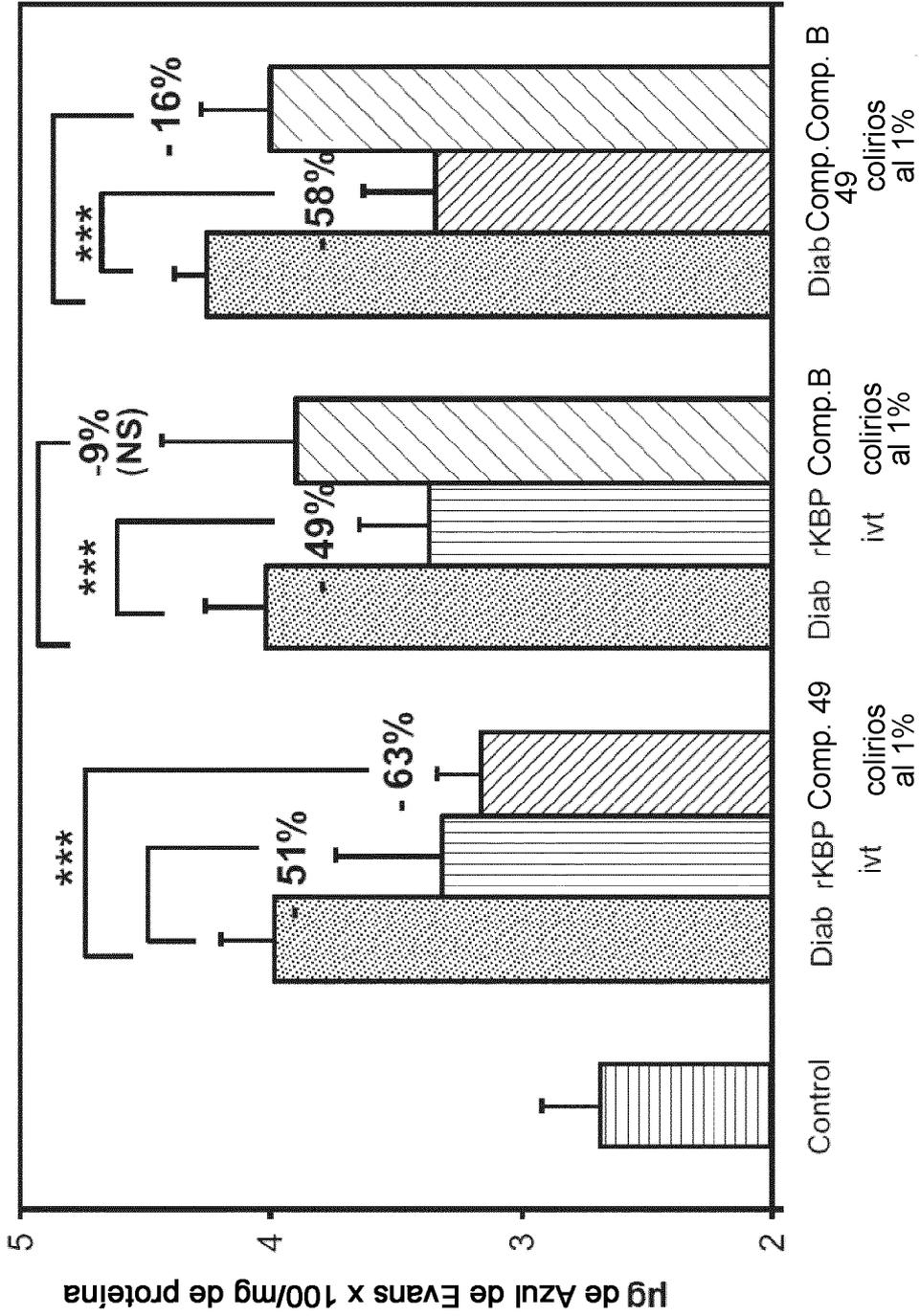


FIG.2