

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 781 681**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4174 (2006.01)

C07D 233/64 (2006.01)

A61P 27/06 (2006.01)

A61P 17/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.09.2011 E 18160174 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.01.2020 EP 3348264**

54 Título: **Profármacos de ésteres de [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol para reducir la presión intraocular**

30 Prioridad:

16.09.2010 US 38337010 P

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

04.09.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**DIBAS, MOHAMMED I.;
CHOW, KEN;
DONELLO, JOHN E.;
GARST, MICHAEL E.;
GIL, DANIEL W. y
WANG, LIMING**

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 781 681 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

Profármacos de ésteres de [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol para reducir la presión intraocular

5 Antecedentes de la invención

1. Campo de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto para su uso en un método de reducción de la presión intraocular en un paciente humano que necesita este tratamiento, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende dicho compuesto, en el que dicho compuesto es éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico del ácido 2,2-dimetilpropiónico que tiene la estructura tal como se define en la reivindicación 1.

15 2. Sumario de la técnica relacionada

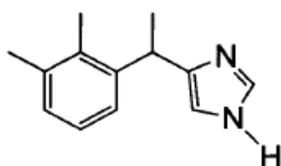
Se han caracterizado tres receptores alfa-1 y tres alfa-2 adrenérgicos mediante métodos moleculares y farmacológicos. La activación de estos receptores alfa provoca respuestas fisiológicas con aplicaciones terapéuticas útiles.

El compuesto 4-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-3H-imidazol, genéricamente conocido como medetomidina, es un agonista alfa-2-adrenérgico, para su uso en la sedación de animales. La sal de clorhidrato del enantiómero (S) de medetomidina, genéricamente conocida como dexmedetomidina, (S)-4-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-3H-imidazol, también está indicada para su uso como sedante o analgésico en gatos y perros.

El metabolito de dexmedetomidina es (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol junto con su mezcla racémica, el compuesto [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol, se describen en la bibliografía en Journal of Chromatography, (1997), 762(1 + 2), 281-291 por Hui, Y. H *et al.*

El [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol se describe en "Synthesis of detomidine and medetomidine metabolites: 1,2,3-trisubstituted arenes with 4'(5')-imidazolylmethyl groups" en Journal of Heterocyclic Chemistry (1993), 30(6), (1645-1651) por Stoilov *et al.*

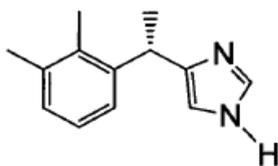
Kavanagh *et al.* describen [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol en "Synthesis of Possible Metabolites of Medetomidine {1-(2,3-dimethylphenyl)-1-[imidazol-4(5)-yl]ethane" en Journal of Chemical Research, Synopses (1993), (4), 152-3.



Medetomidina

4-(1-(2,3-dimetilfenil)etil)-1H-imidazol

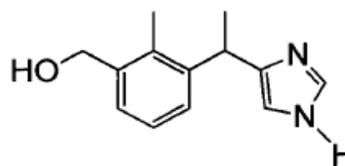
CAS 86347-14-0



Dexmedetomidina

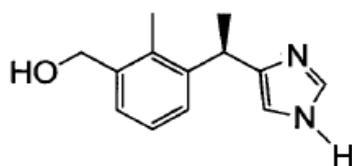
(S)-4-(1-(2,3-dimetilfenil)etil)-1H-imidazol

CAS 189255-79-6



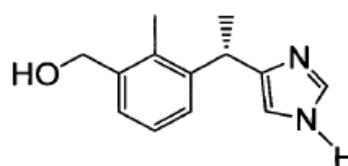
3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenilmetanol

CAS 128366-50-7



(R)-3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenilmetanol

CAS 1240244-32-9



(S)-3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenilmetanol

CAS 189255-79-6

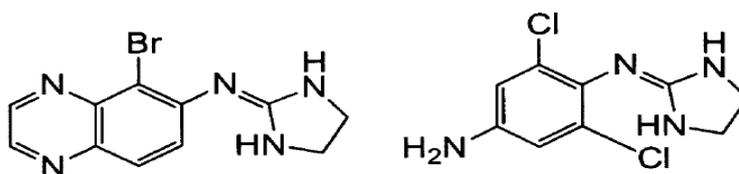
El [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol] se describe por Salonen, *et al.* en "Biotransformation of Medetomidine in the Rat" en *Xenobiotica* (1990), 20(5), 471-80.

- 5 La solicitud internacional PCT WO 2010093930 A1 divulga [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol y sus enantiómeros (S) y (R).

Sumario de la invención

- 10 Se han caracterizado tres receptores alfa 1 y tres alfa 2 adrenérgicos mediante métodos moleculares y farmacológicos. La activación de estos 2 receptores alfa provoca respuestas fisiológicas y tiene acciones terapéuticas útiles.

- 15 Los agonistas alfa-2 adrenérgicos desempeñan una función clave en la modulación de la formación de humor acuoso y facilitan el flujo de salida acuoso; como resultado, estos compuestos reducen la presión intraocular (IOP) en pacientes glaucomatosos. Actualmente se recetan dos fármacos para pacientes con glaucoma, apraclonidina (Lopidine® disponible de Alcon Pharmaceuticals) y brimonidina (Alphagan P® disponible de Allergan, Inc.). Aunque estos fármacos son eficaces en la reducción de la presión intraocular elevada, Alphagan P® es el único fármaco alfa-2 adrenérgico aprobado para el tratamiento crónico de glaucoma, pero pierde efecto a lo largo del día y debe usarse 2-3 veces al día, mientras que Lopidine® sólo está aprobado para el control a corto plazo de la IOP. Teniendo en cuenta la población de pacientes con glaucoma de edad avanzada, una frecuencia de dosificación de 3 veces al día está alejada de lo óptimo y puede dar como resultado un mal cumplimiento del paciente.



25

Brimonidina

Apraclonidina

- 30 La presente invención se refiere a un compuesto para su uso en un método de reducción de la presión intraocular en un paciente humano que necesita este tratamiento que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un profármaco de ésteres de (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol, o a composiciones farmacéuticas que los contienen tal como se define en las reivindicaciones. Tras la escisión hidrolítica y/o enzimática de la funcionalidad éster en el compuesto original, se libera su metabolito activo, (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol, para actuar como modulador selectivo de los receptores alfa-2 adrenérgicos.

35

Breve descripción de los dibujos

- 40 La figura 1 muestra que el compuesto éster 3-[(S)-1-(1-isobutiril-1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencilico del ácido isobutírico (compuesto 1) tiene una eficacia igual o comparable a Alphagan P® y tiene una duración de la presión intraocular más prolongada que Alphagan P®.

Descripción detallada de la invención

- 45 La presente invención se refiere a un compuesto para su uso en un método de reducción de la presión intraocular en un paciente humano que necesita este tratamiento, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un profármaco de ésteres de (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol como agonista de alfa-2 con utilidad terapéutica tal como se define en las reivindicaciones.

- 50 En un aspecto de la invención, se proporciona una composición para su uso en un método de reducción de la presión intraocular en un paciente humano que lo necesita, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de dicha composición farmacéutica, en la que la composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un profármaco de ésteres de (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol, o sus tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos tal como se define en las reivindicaciones.

55

- 60 En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica para su uso en un método de reducción de la presión intraocular de un paciente que lo necesita, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de dicha composición farmacéutica, en la que la composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un profármaco de ésteres de [3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol, o sus enantiómeros, o sus tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos tal como se define en las

reivindicaciones, al ojo afectado de dicho paciente, como una única dosis, en la que el ojo afectado mantiene una presión intraocular menor que la presión intraocular de referencia durante al menos ocho (8) horas y preferentemente al menos diez (10) horas y, más preferentemente, al menos doce (12) horas, desde el momento de la administración.

5 El término “de referencia”, como se usa en el presente documento, se refiere a la medición de la presión intraocular tomada para el ojo sin tratar.

10 El término “sujeto”, como se usa en el presente documento, se refiere a un paciente humano.

15 En todavía otro aspecto de la invención, se proporciona una composición para su uso en un método de reducción de la presión intraocular de un paciente que lo necesita que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de dicha composición, en la que la composición comprende un profármaco de ésteres de (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol, o sus tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos tal como se define en las reivindicaciones, al ojo afectado de dicho paciente, como una única dosis, en la que el ojo afectado mantiene una presión intraocular menor que la presión intraocular de referencia durante al menos ocho (8) horas y preferentemente al menos diez (10) horas y, más preferentemente, al menos doce (12) horas, desde el momento de la administración.

20 En todavía un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición para su uso en un método de reducción de la presión intraocular de un paciente que lo necesita que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de dicha composición, en la que dicha composición comprende un profármaco de ésteres de (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]metanol, o sus tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos tal como se define en las reivindicaciones, al ojo afectado de dicho paciente, una o dos veces al día, preferentemente una vez al día, en la que el ojo afectado mantiene una presión intraocular menor que la presión intraocular de referencia, a lo largo de todo el día.

30 Con frecuencia se hace referencia a los “profármacos” mediante la expresión “derivados metabólicamente escindibles”, que se refiere a formas de compuestos que se transforman rápidamente *in vivo* en el compuesto original según la invención, por ejemplo, mediante hidrólisis en la sangre. Por tanto, los profármacos son compuestos que portan grupos que se eliminan mediante biotransformación antes de mostrar su acción farmacológica. Estos grupos incluyen restos que se escinden fácilmente *in vivo* a partir del compuesto que los porta, compuesto que, después de la escisión, sigue siendo o se vuelve farmacológicamente activo. Estos grupos metabólicamente escindibles forman una clase bien conocida por los expertos de la técnica. Incluyen, pero no se limitan a, grupos tales como alcanoilo (es decir, acetilo, propionilo, butirilo), aroilo carbocíclico no sustituido y sustituido (como benzilo, benzoilo sustituido y 1 y 2-naftaóilo), alcoxicarbonilo (como etoxicarbonilo), trialquilsililo (como trimetil y trietil-sililo), monoésteres formados con ácidos dicarboxílicos (como succinilo), fosfato, sulfato, sulfonato, sulfonilo, sulfínilo. Los compuestos que portan los grupos metabólicamente escindibles tienen la ventaja de que pueden mostrar una biodisponibilidad mejorada como consecuencia de una solubilidad aumentada y/o una tasa de absorción conferida al compuesto original debido a la presencia del grupo metabólicamente escindible. (T. Higuchi y V. Stella, “Pro-drugs as Novel Delivery System”, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; “Bioreversible Carriers in Drug Design”, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987).

45 Los siguientes párrafos proporcionan definiciones de los diversos restos químicos que constituyen los compuestos de la invención y están destinados a aplicarse uniformemente en toda la memoria descriptiva y reivindicaciones, a menos que se indique expresamente lo contrario.

50 El término “alquilo”, como se usa en el presente documento, se define como que incluye un resto alcano monovalente saturado que tiene restos alcano lineales o ramificados o combinaciones de los mismos y que contiene 1-10 átomos de carbono, preferentemente 1-8 átomos de carbono y, más preferentemente, 1-4 átomos de carbono. Los restos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con, pero sin limitarse a, grupos amino, grupos arilo, halógenos. Un grupo metileno (-CH₂-) puede sustituirse por carbonilo, -NH-, carboxilo, amida, azufre o por oxígeno. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, butilo, sec-butilo, pentilo, iso-pentilo, neo-pentilo, hexilo, iso-hexilo, 3-metil-butilo, 2-amino-N-isobutil-acetamida, iso-butilo, terc-butilo, iso-propilo, etilfenilo, metilfenilo, 2-amino-3-metil-butanamida-N-2-metil-1-propilo, 1-amino-2-metil-prop-1-ilo.

60 El término “heterociclo” como se usa en el presente documento se define como un anillo monocíclico o bicíclico de 5 a 10 miembros, aromático o no aromático, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O o N o S o combinaciones de los mismos, que interrumpe la estructura de anillo carbocíclico. Los heterociclos pueden estar opcionalmente sustituidos con, pero sin limitarse a, grupos alquilo C₁₋₆, amino, halógeno, -O(alquilo C₁₋₆), -OC(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)O(alquilo C₁₋₆), -NHC(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)NH(alquilo C₁₋₆), -S(alquilo C₁₋₆). Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, furilo, pirrilo, piridilo, pirimidilo, tienilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazinilo, benzofuranilo, quinolilo, isoquinolilo, benzotienilo, isobenzofurilo, pirazolilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, purinilo, carbazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isoxazolilo, quinazolinilo, piridazinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, xantinilo, hipoxantinilo, pteridinilo, 5-azacitidinilo, 5-azauracililo, triazolopiridinilo, imidazolopiridinilo, pirrolopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo y piperazinilo.

El término "arilo", como se usa en el presente documento, se define como que incluye un resto orgánico derivado de un hidrocarburo aromático que consiste en un anillo monocíclico o bicíclico que contiene 6-10 átomos de carbono mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno, como fenilo o naftilo. Los grupos arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con, pero sin limitarse a, grupos alquilo C₁₋₆, amino, halógeno, -O(alquilo C₁₋₆), -OC(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)O(alquilo C₁₋₆), -NHC(O)(alquilo C₁₋₆), -C(O)NH(alquilo C₁₋₆), -S(alquilo C₁₋₆). Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, fenilo o naftilo.

El término "H", como se usa en el presente documento, se refiere a un átomo de hidrógeno.

El término "O", como se usa en el presente documento, se refiere a un átomo de oxígeno.

El término "S", como se usa en el presente documento, se refiere a un átomo de azufre.

El término "N", como se usa en el presente documento, se refiere a un átomo de nitrógeno.

El término "amino", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo de fórmula -NH₂.

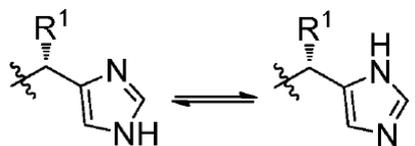
El término "amida", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo de fórmula -C(O)NH- o -NHC(O)-.

El término "halógeno", como se usa en el presente documento, se refiere a un átomo de cloro, bromo, yodo o flúor.

El término "carbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo de fórmula -C=O.

El término "carboxilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo de fórmula -C(O)O- o -OC(O)-.

Como se usa en el presente documento, "tautómero" se refiere a la migración de protones entre enlaces sencillos y dobles adyacentes. El proceso de tautomerización es reversible. Los compuestos descritos en el presente documento pueden experimentar cualquier tautomerización posible que esté dentro de las características físicas del compuesto. Lo que sigue es un ejemplo de tautomerización que se puede producir en los compuestos descritos en el presente documento:



El compuesto para su uso según la presente invención tal como se define en las reivindicaciones puede existir en diferentes formas polimórficas. Aunque no está explícitamente indicado en la fórmula anterior, se pretende que estas formas estén incluidas dentro del alcance de la presente invención.

El compuesto para su uso según la presente invención tal como se define en las reivindicaciones y sus sales pueden estar en forma de un solvato, lo cual está incluido dentro del alcance de la presente invención. Estos solvatos incluyen, por ejemplo, hidratos y alcoholatos.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales o complejos que retienen la actividad biológica deseada de los compuestos anteriormente identificados y muestran efectos toxicológicos no deseados mínimos o nulos. Las "sales farmacéuticamente aceptables" según la invención incluyen formas de sales de bases o ácidos no tóxicas terapéuticamente activas, que son capaces de formar el compuesto para su uso según la presente invención. La forma de sal de adición de ácido de dicho compuesto que se produce en su forma libre como una base se puede obtener tratando la base libre con un ácido apropiado tal como un ácido inorgánico, por ejemplo, pero sin limitarse a, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido nítrico; o un ácido orgánico como, por ejemplo, pero sin limitarse a, ácido cítrico, ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido fumárico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido pámico, ácido algínico, poli(ácido glutámico), ácido nafataleno-sulfónico, ácido nafataleno-disulfónico y ácido poli(galacturónico) así como sales de adición de base como las formadas con metales alcalinos y alcalinotérreos como sodio, potasio y calcio (Handbook of Pharmaceutical Salts, P.Heinrich Stahl & Camille G. Wermuth (Eds), Verlag Helvetica Chemica Acta-Zürich, 2002, 329-345).

El compuesto también puede administrarse como sal cuaternaria farmacéuticamente aceptable conocida por los expertos en la técnica, incluyendo específicamente, pero sin limitarse a, la sal de amonio cuaternario de fórmula -NY⁺Z⁻, en la que Y es hidrógeno, alquilo o bencilo y Z es un contraión incluyendo, pero sin limitarse a, cloruro, bromuro, yoduro, -O-alquilo, toluenosulfonato, metilsulfonato, sulfonato, fosfato o carboxilato (como fumarato, benzoato, succinato, acetato, glicolato, maleato, malato, fumarato, citrato, tartrato, ascorbato, benzoato, cinamato,

mandelato, benzoato y difenilacetato).

Las composiciones farmacéuticas para su uso de la presente invención se pueden usar en forma de un sólido, una disolución, una emulsión, una dispersión, un parche, una micela y un liposoma, en la que la composición resultante contiene el compuesto para su uso de la presente invención, como principio activo, mezclados con un portador o excipiente orgánico o inorgánico adecuado para aplicaciones entéricas o parenterales. El compuesto para su uso según la invención puede combinarse, por ejemplo, con los portadores farmacéuticamente aceptables y no tóxicos habituales para comprimidos, granulados, cápsulas, supositorios, disoluciones, emulsiones, suspensiones y cualquier otra forma adecuada para su uso. Los portadores que se pueden usar incluyen, pero no se limitan a, glucosa, lactosa, goma arábiga, gelatina, manitol, pasta de almidón, trisilicato de magnesio, talco, almidón de maíz, queratina, sílice coloidal, almidón de patata, urea, triglicéridos de longitud de cadena media, dextranos y otros portadores adecuados para su uso en la fabricación de preparaciones, en forma sólida, semisólida o líquida. Además se pueden usar agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes y colorantes y perfumes. El compuesto para su uso según la invención está incluido en la composición farmacéutica en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado sobre el proceso o estado patológico.

Las composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto para su uso según la invención pueden estar en una forma adecuada para su uso por vía oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a un uso por vía oral pueden prepararse según cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y estas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados entre el grupo que consiste en un agente edulcorante como sacarosa, lactosa o sacarina, agentes aromatizantes como menta, aceite de gaulteria o cerezas, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente atractivas y agradables. Los comprimidos que contienen compuestos de la invención mezclados con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos también pueden fabricarse mediante métodos conocidos. Los excipientes usados pueden ser, por ejemplo, (1) diluyentes inertes como carbonato de calcio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; (2) agentes granulantes y disgregantes como almidón de maíz, almidón de patata o ácido alginico; (3) agentes aglutinantes como goma tragacanto, almidón de maíz, gelatina o goma arábiga y (4) agentes lubricantes como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin revestir o pueden estar revestidos mediante técnicas conocidas para retrasar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida a lo largo de un período más prolongado. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo temporal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. En algunos casos las formulaciones para un uso por vía oral pueden estar en forma de cápsulas de gelatina dura en las que los compuestos de la invención se mezclan con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín. También pueden estar en forma de cápsulas de gelatina blanda en las que los compuestos de la invención se mezclan con agua o un medio de aceite, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse según métodos conocidos usando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una disolución en 1,3-butanodiol. Convencionalmente se emplean aceites estériles fijos como un disolvente o medio de suspensión. Para estos fines se puede emplear cualquier aceite fijo insípido incluyendo mono o di-glicéridos sintéticos, ácidos grasos (incluyendo ácido oleico), aceites vegetales que se producen de forma natural como aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, etc. o vehículos grasos sintéticos como oleato de etilo. Se pueden incorporar tampones, conservantes y antioxidantes según se requiera.

Debido a que sujetos individuales pueden presentar una amplia variación en cuanto a la intensidad de los síntomas y cada fármaco tiene sus características terapéuticas únicas, el modo preciso de administración y la dosificación empleada para cada sujeto se deja a la discreción del médico. Al paciente se le administrará el compuesto por vía oral en cualquier forma aceptable, como un comprimido, líquido, cápsula, polvo y similar, u otras vías pueden ser deseables o necesarias, particularmente si el paciente padece náuseas. Estas otras vías pueden incluir, sin excepción, los modos de administración transdérmico, parenteral, subcutáneo, intranasal, a través de implantes, intratecal, intravítreo, tópica en los ojos, parte posterior de los ojos, intramuscular, intravenosa e intrarrectal. La cantidad real de compuesto que va a administrarse en cualquier caso dado la determinada un médico teniendo en cuenta las circunstancias relevantes, como la gravedad del estado, la edad y peso del paciente, el estado físico general del paciente, la causa del estado y la vía de administración. Adicionalmente, las formulaciones pueden diseñarse para retrasar la liberación del compuesto activo a lo largo de un período de tiempo dado, o para controlar cuidadosamente la cantidad de fármaco liberado en un momento dado durante el transcurso de la terapia.

El profármaco de ésteres de (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden administrarse a través de diferentes vías incluyendo, pero sin limitarse a, colirios tópicos, inyección directa, aplicación en la parte posterior del ojo o formulaciones que pueden potenciar adicionalmente la duración prolongada de acciones como un granulado, suspensión, gel de liberación lenta, o dispositivos de administración sostenida como cualquier sistema de administración de fármacos (DDS) adecuado conocido en la

técnica. Aunque se prefiere la administración tópica, este compuesto también se puede usar en un implante intraocular, como se describe en la patente estadounidense 7.931.909. Estos implantes intraoculares biocompatibles incluyen el profármaco de ésteres de (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol tal como se define en las reivindicaciones y un polímero asociado con el profármaco de ésteres de (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol para facilitar su liberación en un ojo durante un período de tiempo prolongado. En la técnica se conocen bien formulaciones oftálmicas de productos farmacológicos y se describen, por ejemplo, en la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 20050059583, n.º 20050277584, patente estadounidense n.º 7.297.679 y n.º 200700159691; y patentes estadounidenses n.ºs 5.474.979 y 6.582.718. El profármaco de ésteres de (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol puede formularse con componentes potenciadores de la eficacia como se divulga en la patente estadounidense número 7.491.383 B2.

En otro aspecto de la invención, la composición que se usa, como una única dosis, para reducir la presión intraocular durante al menos ocho (8) horas y preferentemente al menos diez (10) horas y, más preferentemente, durante al menos doce (12) horas, puede comprender desde el 0,01 hasta el 5 por ciento, preferentemente desde el 0,01 hasta el 2 por ciento, más preferentemente desde el 0,05 hasta el 2 por ciento en peso del profármaco de ésteres de (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol tal como se define en las reivindicaciones en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En la formación de composiciones para una administración por vía tópica, las composiciones farmacéuticas se formulan preferentemente como una disolución en agua a un pH de 5,5 a 8,0, por ejemplo, aproximadamente 6,9. Dicha composición se formula preferentemente como colirios adecuados para una administración por vía tópica. Aunque el régimen exacto se deja a la discreción del médico, se recomienda que la disolución se aplique por vía tópica colocando una gota en cada ojo una o dos veces, preferentemente una vez al día. Otros componentes que pueden ser deseables para su uso en las preparaciones oftálmicas usadas en el método de la presente invención incluyen conservantes, codisolventes y agentes para conferir viscosidad; cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio dihidratado, cloruro de magnesio hexahidratado, ácido bórico y borato de sodio decahidratado (como agentes tamponantes) y agua purificada (Clinical ocular pharmacology por Jimmy D. Bartlett, Siret D. Jaanus, 2008, pág. 266). Por tanto, se requieren conservantes para prevenir la contaminación microbiana durante el uso. Los conservantes adecuados incluyen: complejo de oxícloro estabilizado (comercializado con la marca registrada Purite™), dióxido de cloro estabilizado, cloruro de benzalconio, timerosal, clorobutanol, metil-parabeno, propil-parabeno, alcohol fenilético, edetato de disodio, ácido sórbico, Onamer M u otros agentes conocidos por los expertos en la técnica (Review of Ophtalmology, Junio 2001, Robert Noecker, MD). Un efecto secundario común de estos conservantes es el escozor.

De forma típica, para las composiciones utilizadas en la presente invención, la concentración eficaz del conservante oscilará entre el 0,001 % y el 1 %, preferentemente entre el 0,01 y el 0,5 % en peso. En particular, el complejo de oxícloro estabilizado (Purite®) oscilará entre el 0,001 y el 0,01 % en peso. La solubilidad de los componentes de las presentes composiciones puede potenciarse mediante un tensioactivo u otro codisolvente apropiado en la composición. Estos codisolventes incluyen polisorbato 20, 60 y 80, Pluronic® F-68, F-84 y P-103, ciclodextrina, Solutol u otros agentes conocidos por los expertos en la técnica. Normalmente, estos codisolventes se emplean a un nivel de desde el 0,01 % hasta el 2 % en peso.

Puede ser deseable una viscosidad aumentada por encima de las disoluciones acuosas simples para aumentar la absorción ocular del compuesto activo, para disminuir la variabilidad en la dispensación de la formulación, para disminuir la separación física de los componentes de una suspensión o emulsión de la formulación y/o mejorar de otro modo la formulación oftálmica. Estos agentes para conferir viscosidad incluyen como ejemplos poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, metil-celulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, hidroxietil-celulosa, carboximetil-celulosa, hidroxipropil-celulosa u otros agentes conocidos por los expertos en la técnica. Estos agentes se emplean normalmente a un nivel de desde el 0,01 % hasta el 2 % en peso.

Las siguientes formulaciones son composiciones oftálmicas representativas de la invención para su uso por vía tópica cuando están indicadas para tratar la presión intraocular elevada asociada al glaucoma. En un ejemplo, la base libre del profármaco de ésteres de (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol tal como se define en las reivindicaciones se disolvió en agua destilada estéril, se añadió ácido clorhídrico y se formó la sal de clorhidrato del compuesto *in situ*. La disolución se valoró con hidróxido de sodio hasta que el pH de la disolución alcanzó 8,0. La concentración final del profármaco de ésteres de (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol es del 1 % en peso. En otro ejemplo, la base libre del profármaco de ésteres de (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol se disolvió en agua destilada estéril con ácido bórico, cloruro de benzalconio y glicerina.

Con respecto a la presente invención, se pretende que la referencia un compuesto o compuestos abarque ese compuesto en cada una de sus formas isoméricas posibles y mezclas de las mismas a menos que se mencione específicamente la forma isomérica particular.

Debe entenderse que tanto la descripción general anterior como la siguiente descripción detallada son únicamente a modo de ejemplo y explicativas y no restrictivas de la invención reivindicada. Como se usa en el presente documento, el uso del singular incluye el plural a menos que se indique específicamente lo contrario.

La presente invención incluye todos los compuestos isotópicamente enriquecidos farmacéuticamente aceptables. Cualquier compuesto para su uso de la invención puede contener uno o más átomos isótopos enriquecidos o diferentes de la proporción natural, como deuterio ^2H (o D) en lugar de protio ^1H (o H) o usar material enriquecido en ^{13}C en lugar de ^{12}C y similares. Se pueden emplear sustituciones similares para N, O y S. El uso de isótopos puede ayudar en aspectos analíticos así como terapéuticos de la invención. Por ejemplo, el uso de deuterio puede aumentar la semivida *in vivo* alterando el metabolismo (tasa) de los compuestos de la invención. Estos compuestos pueden prepararse de acuerdo con las preparaciones descritas mediante el uso de reactivos isotópicamente enriquecidos.

Los siguientes ejemplos son únicamente para fines ilustrativos y no se pretende, ni deben interpretarse, que limiten la invención en modo alguno.

Los nombres de la IUPAC de los compuestos mencionados en los ejemplos se generaron con la versión 8 de ACD.

A menos que se especifique lo contrario en los ejemplos, la caracterización de los compuestos se realiza según los siguientes métodos:

Los espectros de RMN se registraron en un dispositivo Varian de 300 MHz y se adquirieron a temperatura ambiente. Los desplazamientos químicos se proporcionan en ppm en referencia al TMS interno o a la señal de disolvente residual.

Todos los reactivos, disolventes, catalizadores para los que no se describe la síntesis se adquirieron de distribuidores de productos químicos como Signa Aldrich, Fluka, Lancaster, sin embargo, algunos productos intermedios de reacción conocidos, para los que se menciona el número de registro CAS, se prepararon internamente siguiendo procedimientos conocidos.

Habitualmente, los compuestos de la invención se purificaron mediante cromatografía de columna ultrarrápida.

En los ejemplos se usan las siguientes abreviaturas:

DCM	diclorometano
MeOH	metanol
CD ₃ OD	metanol deuterado
NH ₃	amoníaco
Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
DMF	N,N-dimetilformamida
MgSO ₄	sulfato de magnesio
EtOAc	acetato de etilo
<i>i</i> -PrOH	iso-propanol
CDCl ₃	cloroformo deuterado
MPLC	cromatografía de líquidos a presión media
DMF	dimetilformamida
TEA	triethylamina
THF	tetrahidrofurano
DMAP	4-dimetilaminopiridina
TA	temperatura ambiente
Boc-L-Valina	N-(terc-butoxicarbonil)-L-valina
Boc-Glicina	N-(terc-butoxicarbonil)glicina
Boc-L-Fenilalanina	N-(terc-butoxicarbonil)-L-fenilalanina
HCl	ácido clorhídrico
H ₂ O	agua
EDCI	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida
NaHCO ₃	bicarbonato de sodio

Ejemplo 1

Producto intermedio 1

Éster 3-[(S)-1-(1-isobutiril-1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico del ácido iso-butírico

A una disolución de (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol (1,34 g, 6,2 mmol) en DMF (8 ml) y THF (50 ml), se añadieron TEA (3,5 ml, 24,8 mmol), DMAP (780 mg, 6,2 mmol) y cloruro de iso-butirilo (2,18 g, 20,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 16 h, se extinguió con H₂O y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC (del 0% al 40% de acetato de etilo en hexanos) para producir el

producto intermedio 1 como un sólido.

¹H-RMN (CD₃OD, 5 ppm): 1,15 (d, J=7,03Hz, 6H), 1,26 (d, 6H, J=6,74Hz), 1,56 (d, J=7,03Hz, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,58 (hept, J=7,03Hz, 1H), 3,34 (hept, J=7,74Hz, 1H), 4,42 (c, J=7,03Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 7,07-7,10 (m, 2H), 7,12-7,15 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 8,35 (s, 1H).

El producto intermedio 2 se preparó de una manera similar al método descrito en el ejemplo 1 partiendo de (S)-[3-(1-(1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilfenil]-metanol. El cloruro de acilo usado y los resultados se recogen a continuación en la tabla 1.

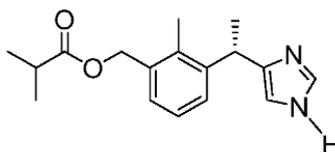
Tabla 1

Producto intermedio número	Nombre de la IUPAC	Cloruro de acilo	¹ H-RMN (disolvente, δ ppm)
2	Éster 3-[(S)-1-[2,2-dimetilpropionil]-1H-imidazol-4-il]-etil]-2-metil-bencílico del ácido 2,2-dimetil-propiónico	Cloruro de pivaloílo	(CD ₃ OD): 1,19 (s, 9H), 1,42 (s, 9H), 1,56 (d, J=7,03Hz, 3H), 2,34 (s, 3H), 4,42 (c, J=7,03 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 7,07-7,10 (m, 2H), 7,12-7,15 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 8,40 (s, 1H)

Ejemplo 2

Compuesto 1

Éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico del ácido iso-butírico

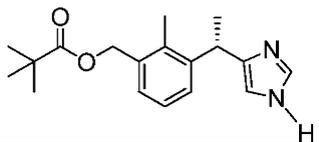


El producto intermedio 1 se disolvió en MeOH (50 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 24 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC (el 50% de acetato de etilo en hexanos y después NH₃ 7 N al 5%/MeOH/DCM) para producir el compuesto 1 como un sólido.

¹H-RMN (CD₃OD; δ ppm): 1,15 (d, J=7,03Hz, 6H), 1,54 (d, J=7,03Hz, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,56 (hept, J=7,03Hz, 1H), 4,42 (c, J=7,03Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 7,07-7,10 (m, 2H), 7,12-7,15 (m, 1H), 7,55 (s, 1H).

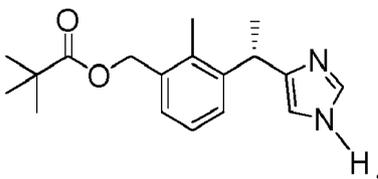
El compuesto 2 se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 2, haciendo reaccionar el producto intermedio correspondiente con metanol. El resultado se recoge a continuación en la tabla 2.

Tabla 2

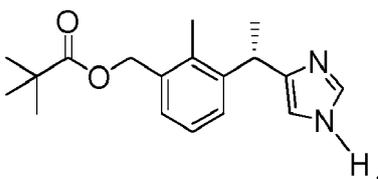
Comp. n.º	Nombre de la IUPAC, estructura	Producto inter. n.º	¹ RMN (disolvente, δ ppm)
2	Éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)etil]-2-metil-bencílico del ácido 2,2-dimetil-propiónico 	2	(CD ₃ OD): 1,19 (s, 9H), 1,54 (d, J=7,03Hz, 3H), 2,33 (s, 3H), 4,42 (c, J=7,03Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 7,07-7,10 (m, 2H), 7,12-7,15 (m, 1H), 7,55 (s, 1H).

REIVINDICACIONES

1. Compuesto para su uso en un método de reducción de la presión intraocular en un paciente humano que necesita este tratamiento, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende dicho compuesto, en el que el compuesto es éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico del ácido 2,2-dimetil-propiónico que tiene la siguiente estructura;



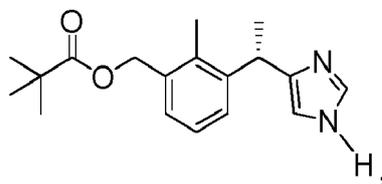
- o sus hidratos, sus solvatos, sus formas cristalinas, sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. Compuesto para su uso según la reivindicación 1, en el que el ojo afectado mantiene una presión intraocular menor que la presión intraocular de referencia durante al menos ocho (8) horas.
3. Compuesto para su uso según la reivindicación 1, en el que el ojo afectado mantiene una presión intraocular menor que la presión intraocular de referencia durante al menos diez (10) horas.
4. Compuesto para su uso según la reivindicación 1, en el que el ojo afectado mantiene una presión intraocular menor que la presión intraocular de referencia durante al menos doce (12) horas.
5. Compuesto para su uso según la reivindicación 1, en el que la composición comprende del 0,0005% al 5% en peso de dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
6. Compuesto para su uso según la reivindicación 1, en el que la composición comprende del 0,005% al 2% en peso de dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
7. Compuesto para su uso según la reivindicación 1, en el que la composición comprende del 0,05% al 2% en peso de dicho compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
8. Compuesto para su uso según la reivindicación 1, en el que la composición comprende además desde el 0,001% hasta el 1% en peso de un conservante.
9. Compuesto para su uso según la reivindicación 1, en el que la composición comprende además desde el 0,01% hasta el 0,5% en peso de un conservante.
10. Compuesto para su uso según la reivindicación 1, en el que la composición comprende además desde el 0,001% hasta el 0,01% en peso de un conservante.
11. Compuesto para su uso según la reivindicación 1, en el que la composición comprende además desde el 0,01% hasta el 1% en peso de un codisolvente.
12. Compuesto para su uso según la reivindicación 1, en el que la composición comprende además desde el 0,01% hasta el 2% en peso de un agente para conferir viscosidad.
13. Composición farmacéutica para su uso en un método de reducción de la presión intraocular en un paciente humano, en la que la composición comprende un compuesto que es éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico del ácido 2,2-dimetil-propiónico que tiene la siguiente estructura;



o sus hidratos, sus solvatos, sus formas cristalinas, sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

14. Artículo de fabricación que comprende material de acondicionamiento y un agente farmacéutico contenido

5 dentro de dicho material de acondicionamiento, en el que el agente farmacéutico es terapéuticamente eficaz para reducir la presión intraocular y en el que el material de acondicionamiento comprende una etiqueta que indica que el agente farmacéutico puede usarse para reducir la presión intraocular y en el que dicho agente farmacéutico comprende una cantidad eficaz de un compuesto que es éster 3-[(S)-1-(1H-imidazol-4-il)-etil]-2-metil-bencílico del ácido 2,2-dimetil-propiónico que tiene la siguiente estructura;



10 o sus hidratos, sus solvatos, sus formas cristalinas, sus tautómeros o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

FIGURA 1

