

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 983 982**

51 Int. Cl.:

A61K 31/55 (2006.01)

A61K 31/675 (2006.01)

A61K 38/05 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61K 31/683 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.01.2019 PCT/PL2019/000012**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.08.2019 WO19151882**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.01.2019 E 19747023 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2024 EP 3746106**

54 Título: **Inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP) y endopeptidasa soluble humana (HSEP) para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades oftalmológicas**

30 Prioridad:

31.01.2018 PL 42445218

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.10.2024

73 Titular/es:

**TURSKI, Christopher (100.0%)
Jörsstraße 16
13505 Berlin, DE**

72 Inventor/es:

TURSKI, CHRISTOPHER

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 2 983 982 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

Inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP) y endopeptidasa soluble humana (hSEP) para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades oftalmológicas

Ámbito de la invención

La invención se refiere a inhibidores duales del enzima de conversión de la endotelina (ECE-1), y endopeptidasa neutra (NEP) y/o endopeptidasa soluble humana (hSEP) solas, para el uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades oftalmológicas. Se hace referencia a la siguiente bibliografía científica y de patentes en relación con la endotelina y dichos inhibidores duales de ECE-1, y NEP y/o hSEP:

— US 2005/153936 A 1 (IKONOMIOU HRISSANTHI [NL] ET AL) 14 July 2005 (2005-07-14), correspondiente a EP 1706121 A1;

— GOOO TRAVIS J ET AL: "The role of endothelin in the pathophysiology of glaucoma", EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC TARGETS, vol. 14, no. 6, 1 June 2010 (2010-06-01), páginas 647-654, XP055837598, UK ISSN: 1472-8222, 001: 10.1517/14728222.2010.487065;

— ROSENTHAL RITA ET AL: "Endothelin antagonism as an active principle for glaucoma therapy: Endothelin antagonism for glaucoma therapy", BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, vol. 162, no. 4, 21 January 2011 (2011-01-21), páginas 806-816, XP055837628, UK ISSN: 0007-1188, 001: 10.1111/j.1476-5381.2010.01103.x;

— GANESH PRASANNA ET AL: "Endothelin, astrocytes and glaucoma", EXPERIMENTAL EYE RESEARCH. ACADEMIC PRESS LTD. LONDON vol. 93, no. 2, 7 September 2010 (2010-09-07), páginas 170-177, XP028290731. ISSN: 0014-4835. 001: 10.1016/J.EXER.2010.09.006;

— TABRIZCHI R: "SLV-306 SLOVAY". CURRENT OPINION IN INVESTIGATIONAL DRUGS. PHARMAPRESS. US. vol. 4. no. 3. 1 March 2003 (2003-03-01), páginas 329-332, XP009029392, ISSN: 1472-4472;

— US 5 952 327 A (WALOECK HARALO [OE] ET AL) 14 September 1999 (1999-09-14), correspondiente a EP 0916679 A1;

— MEAO BEN ET AL: "Evaluating retinal ganglion cell loss and dysfunction", EXPERIMENTAL EYE RESEARCH, ACADEMIC PRESS LTD, LONDON, vol. 151, 12 August 2016 (2016-08-12), páginas 96-106, XP029749514, ISSN: 0014-4835. 001: 10.1016/J.EXER.2016.08.006;

— SMITH C A ET AL: "Assessing retinal ganglion cell damage", EYE, vol. 31, no. 2, 1 February 2017 (2017-02-01), páginas 209-217, XP055837687, GB ISSN: 0950-222X, 001: 10.1038/eye.2016.295;

— TORRIGLIA ALICIA ET AL: "Mechanisms of cell death in neurodegenerative and retinal diseases: common pathway?", CURRENT OPINION IN NEUROLOGY, vol. 29, no. 1, 1 February 2016 (2016-02-01), páginas 55-60, XP055837689, GB ISSN: 1350-7540, 001: 10.1097/WCO.0000000000000272;

— OIAZ-CORANGUEZ MONICA ET AL: "The inner blood-retinal barrier: Cellular basis and development", VISION RESEARCH, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 139, 27 June 2017 (2017-06-27), páginas 123-137, XP085290685, ISSN: 0042-6989, 001: 10.1016/J.VISRES.2017.05.009;

Antecedentes científicos de la invención

Los mayores factores de riesgo para el glaucoma en humanos son el aumento de la presión intraocular y la disminución del flujo sanguíneo ocular. El glaucoma es la neuropatía más común de la cabeza del nervio óptico y está asociado morfológicamente con la pérdida de las células ganglionares de la retina y clínicamente con el deterioro del campo visual. El tratamiento del glaucoma está basado en reducir la presión intraocular y en la prevención de la ocurrencia o progresión de la neuropatía óptica. Actualmente no existe ningún tratamiento para mitigar cambios del flujo sanguíneo ocular durante el glaucoma, o de limitar la muerte de las células ganglionares de la retina por apoptosis en el curso del glaucoma (B.C. Chauhan (2008) Can. J. Ophthalmol. 43, 356-360).

La endotelina es el péptido vasoactivo más potente del cuerpo humano conocido hasta la fecha. Tal y como indica el término péptido vasoactivo, este péptido participa en la regulación de la presión sanguínea intraocular mediante una actividad vasoconstrictora. Su liberación causa disminución del flujo sanguíneo ocular seguida de la patología en la retina y la cabeza del nervio óptico.

La endotelina, además de su actividad vasoconstrictora, participa en la regulación de la presión intraocular afectando el flujo de salida trabecular que es la ruta principal de salida de fluidos del ojo. La endotelina incrementa la

contractibilidad de la red trabecular y, por lo tanto, reduce el flujo de salida de fluido del ojo elevando la presión intraocular seguida de la patología en la retina y la cabeza del nervio óptico.

La endotelina, además de afectar la presión sanguínea intraocular y regular la presión del líquido intraocular, influye en la apoptosis de las células ganglionares de la retina actuando mediante receptores ET_B e induce la proliferación de astrocitos de la cabeza del nervio óptico humano vía ambos receptores ET_A y ET_B (G. Prasanna, R. Krishnamoorthy, A.F. Clark, R.J. Wordinger & T. Yorio (2002) Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 43, 2704-2713).

La endotelina es un péptido de 21 aminoácidos que es sintetizado y liberado por el endotelio. La endotelina se produce por escisión de un enlace Trp-Val en el péptido precursor Big-endotelina (Big-ET-1). El enzima de conversión de la endotelina-1 (ECE-1), una metaloproteasa integral de membrana, cataliza la activación proteolítica de Big-endotelina-1 a ET-1 y constituye un punto de control de producción de péptido activo.

La endopeptidasa neutra (NEP), una zinc-metaloproteasa, degrada el péptido natriurético

atrial (ANP) y constituye un punto regulador que controla la concentración del péptido activo. En células de feocromocitoma privadas de suero, el ANP inhibe la apoptosis al causar una elevación de GMPc. La propagación de la depresión en el córtex es seguida por una elevación prolongada de la expresión de ANP y de la concentración intracelular de GMPc. El receptor del péptido natriurético NPRa regula la concentración intracelular de GMPc mediante la estimulación de la guanilil ciclase particulada (pGC), que activa la vía de señalización de la proteína quinasa G dependiente de GMPc.

Dado que la regulación al alza de receptores ET-1 y la regulación a la baja de receptores de ANP ha sido descrita en células sometidas a insultos metabólicos u oxidativos, nos impulsó a explorar los efectos de la inhibición dual ECE/NEP en células de roedores en procesos de apoptosis similar a los reportados en humanos durante enfermedades oftalmológicas como, por ej., el glaucoma.

Antecedentes industriales de la invención

La invención se refiere a un nuevo uso de derivados de benzacepina, benzoxacepina, ácido benzotiacetina-N-acético y benzacepinona substituida con fosfono con actividad inhibitoria de endopeptidasa neutra (NEP) y/o endopeptidasa soluble humana (hSEP). Los compuestos de la invención son útiles para la preparación de composiciones farmacéuticas para la profilaxis y tratamiento de enfermedades oftalmológicas.

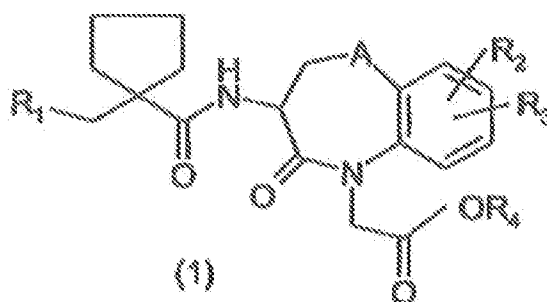
La divulgación, que no forma parte de la invención reivindicada, se refiere al uso de compuestos divulgados en la patente EP1706121 B1 (ver también US 2005/153936 A1) para la fabricación de medicamentos de efecto beneficioso. Un efecto beneficioso se describe en el presente documento o es evidente para una persona experta en la materia por lo descrito en esta memoria descriptiva y el conocimiento general de la materia. La divulgación, que no forma parte de la invención reivindicada, también se refiere al uso de los compuestos de la invención para la fabricación de medicamentos para tratar o prevenir una enfermedad o afección. Más particularmente, la divulgación, que no forma parte de la invención reivindicada se refiere a un nuevo uso para el tratamiento de una enfermedad o afección descrita en esta memoria o evidentes a una persona experta en la materia por lo descrito en la memoria descriptiva y el conocimiento general de la materia. En realizaciones de la divulgación, los compuestos específicos de la invención que no forman parte de la invención reivindicada divulgados en el presente documento son usados para la fabricación de un medicamento.

El documento EP1706121 B1 (ver también US 2005/153936 A1) se refiere al uso de ciertos compuestos con una actividad inhibitoria combinada de la endopeptidasa neutra, y/o endopeptidasa soluble humana (hSEP), y enzima de conversión de la endotelina (ECE-1) para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades neurodegenerativas tales como lesión cerebral traumática, encefalomielitis aguda diseminada, daño cerebral relacionado con la epilepsia, lesión de médula espinal, meningitis bacteriana o viral y meningoencefalitis, enfermedades priónicas, intoxicaciones por compuestos neurotóxicos, y daño cerebral inducido por radiación, y para la profilaxis de ictus isquémico, con la condición de que las composiciones farmacéuticas mencionadas no contengan antagonistas del receptor de aldosterona.

El documento WO 2004/082637, presentado el 18 de marzo del 2004, y publicado el 30 de Septiembre del 2004, divulga un método para la profilaxis o el tratamiento de un gran número de afecciones patológicas, que comprende la administración de un antagonista del receptor de la aldosterona y un inhibidor de ECE. Entre las afecciones patológicas enumeradas se encuentran el glaucoma, la retinopatía hipertensiva o diabética, y la presión intraocular elevada. Sin embargo, no se realizó ninguna divulgación en relación con el beneficio de los compuestos preferidos en estas indicaciones.

El objeto de la presente invención era identificar inhibidores específicos de metaloproteasas que tengan valor terapéutico en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades oftalmológicas.

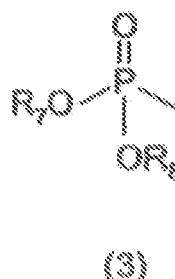
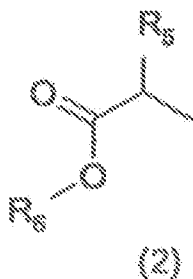
El objeto de la presente invención se resuelve proporcionando un compuesto de la fórmula general (1),



para el uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades ópticas y/o enfermedades oftalmológicas seleccionadas del grupo constituido por: (i) todas las formas de glaucoma primarios y secundarios; (ii) trastornos maculares adquiridos; (iii) neuropatía óptica; (iv) neuritis óptica; (v) uveítis; (vi) distrofias hereditarias de la retina; (vii) enfermedades vasculares de la retina; (viii) escleritis y epiescleritis; (ix) desprendimientos de retina; (x) traumatismos en el globo ocular; (xi) opacidades vítreas; (xii) miopía y miopía degenerativa; (xiii) traumatismo posquirúrgico; (xiv) síndrome del ojo seco; (xv) afecciones de la córnea;

y en el que en el compuesto de fórmula general (1)

R₁ representa un grupo con fórmula (2) o (3):



A representa CH₂, O o S,

R₂ y R₃ independientemente representan hidrógeno o halógeno,

R₄ y R₆ independientemente representan hidrógeno o un grupo que forma un éster carboxílico biolábil;

R₅ se selecciona del grupo que consiste en alcoxi(C1-C6)alquilo(C1-C6) que puede ser sustituido por un alcoxi(C1-C6), fenil-alquilo(C1-C6) y feniloxi- alquilo(C1-C6) donde el grupo fenilo puede ser sustituido por alquilo(C1-C6), alcoxi(C1-C6) o halógeno, y naftil- alquilo(C1-C6),

R₇ y R₈ representan independientemente hidrógeno o un grupo que forma un éster de ácido fosfónico biolábil, y

todos los estereoisómeros, así como sales de los mismos aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

Sorprendentemente, se ha encontrado que derivados de estas benzacepina, benzoxacepina, ácido benzotiacepina-N-acético y benzacepinona sustituida con fosfono de fórmula general (1) con actividad inhibidora de endopeptidasa neutra (NEP) y/o endopeptidasa soluble humana (hSEP) previenen la apoptosis en modelos de roedores similares a los observados en el curso de enfermedades oftalmológicas en humanos. Esta propiedad hace que los compuestos de fórmula general (1) sean útiles para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades ópticas y/o oftalmológicas seleccionadas del grupo constituido por enfermedades tales como (i) todas las formas de glaucoma primarios y secundarios, preferentemente glaucoma primario de ángulo abierto, glaucoma de tensión normal, glaucoma primario de ángulo cerrado, síndrome de pseudoexfoliación y glaucoma, síndrome de dispersión pigmentaria y glaucoma, glaucoma neovascular, glaucoma inflamatorio, glaucoma relacionado con las lentes, glaucoma traumático, glaucoma congénito primario, glaucoma iatrogénico inducido y glaucoma maligno; (ii) trastornos maculares adquiridos, preferentemente degeneración macular asociada con la edad, neovascularización coroidea idiopática, coriorretinopatía serosa central, trastornos de la interfase vítreo-macular, telangiectasia macular idiopática, edema macular cistoide, y edema macular microquístico; (iii) neuropatía óptica, preferentemente neuropatía óptica isquémica anterior o posterior; (iv) neuritis óptica; (v) uveítis, preferentemente uveítis anterior, uveítis intermedia, uveítis posterior y panuveítis; (vi) distrofias hereditarias de la retina, preferentemente distrofia de conos, distrofia de cono-bastón, distrofia de bastones, enfermedad de Stargardt, distrofia corneorretiniana cristalina de Bietti, retina moteada benigna familiar, distrofia macular viteliforme de Best, distrofia macular viteliforme del adulto, distrofia macular de Carolina del Norte, drusas familiares dominantes y distrofia macular anular concéntrica; (vii) enfermedades vasculares de la retina preferentemente retinopatía diabética, retinopatía no diabética, oclusión venosa retiniana, oclusión arterial retiniana,

5

10

15

20

25

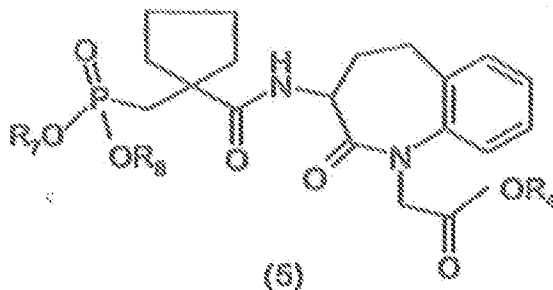
30

50



en la que los símbolos tienen los significados arriba indicados para el compuesto de fórmula general (1).

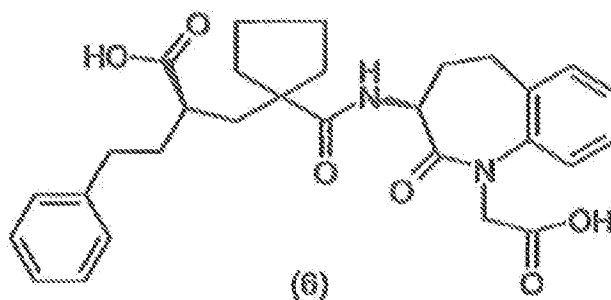
Más particularmente, la invención se refiere al compuesto para el uso, como se define arriba, que tiene la fórmula general (5):



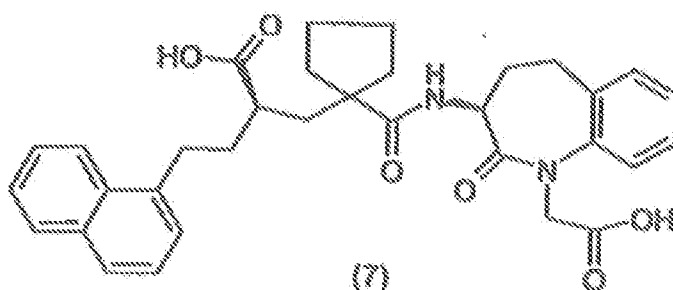
en la que los símbolos tienen los significados arriba indicados para el compuesto de fórmula general (1).

Las sustancias activas más preferidas para el uso según la presente invención se caracterizan porque el compuesto de fórmula general (1) para el uso son:

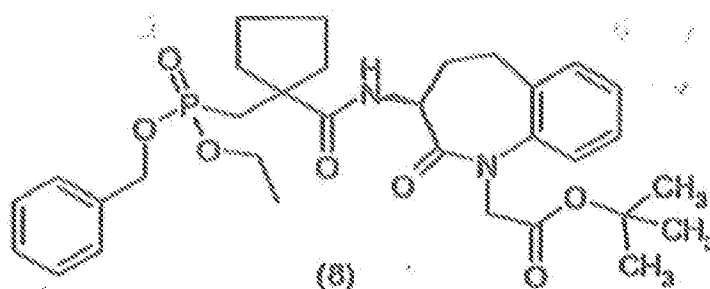
- Ácido (2R)-2-[[1-([[(3S)-1-(carboximetil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzacepin-3-il]amino]carbonil)ciclopentil]metil]-4-fenilbutanóico (6):



- Ácido (2R)-2-[[1-([[(3S)-1-(carboximetil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzacepin-3-il]amino]carbonil)ciclopentil]metil]-4-(1-naftil)butanóico (7):



- Acetato de tert-butil-((3S)-3-[[1-([[(benciloxi)(eto)fosforil]metil)ciclopentil] carbonil]amino)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzacepin-1-ilo) (8):



Composiciones farmacéuticas

Los compuestos de fórmula general (1) para el uso según la invención pueden llevarse a formas adecuadas para la administración mediante procesos habituales usando sustancias auxiliares tales como líquidos o vehículos. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden ser administradas por vía tópica, y/o sistémica y, en particular, p. ej. tópicamente en el ojo, periocularmente de tal forma como, subconjuntival, subtenoniana, retrobulbar o peribulbar, por vía intraocular en el ojo, pero también por vía enteral, oral, parenteral (intramuscular o intravenosa), subcutánea o rectal. Pueden ser administrados en forma de soluciones, suspensiones, ungüentos (cremas, geles, soluciones gelificantes, aerosoles, insertos/depósitos oculares, lentes de contacto) implantes oculares pero también comprimidos, cápsulas, cápsulas blandas, polvos, supositorios, nanoformulaciones o mediante iontoforesis, o mediante composiciones farmacéuticas basados en sistemas de carga de nanopartículas. Los excipientes apropiados para tales formulaciones son materiales de relleno y diluyentes líquidos o sólidos, solventes, emulsionantes, lubricantes, aromas, colorantes y/o sustancias tamponadas habituales en el sector farmacéutico. Como sustancias auxiliares de uso frecuente que pueden ser mencionados figuran carbonato de magnesio, dióxido de titanio, lactosa, manitol y otros azúcares, talco, lactoproteínas, gelatina, almidón, celulosa y sus derivados, aceites animales y vegetales tales como p. ej. aceite de hígado de pescado, aceite de girasol, cacahuete o sésamo, polietilenglicol y solventes tales como, p. ej., agua estéril y alcoholes mono- o poli-hidroxilados tales como, p. ej., glicerol.

Los compuestos de fórmula general (1) para el uso según la presente invención son administrados generalmente como composiciones farmacéuticas. Tipos de composiciones farmacéuticas que pueden usarse incluyen, pero no están limitados a, soluciones, suspensiones, ungüentos (cremas, geles o aerosoles), pero también comprimidos, comprimidos masticables, cápsulas, cápsulas blandas, soluciones parenterales, supositorios, y otros tipos desglosados en el presente documento o evidentes a una persona experta en la materia por lo descrito en esta memoria descriptiva y el conocimiento general de la materia. Estas composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de fórmula general (1) para el uso según la invención, en un aspecto no contienen un antagonista del receptor de aldosterona. Estas composiciones farmacéuticas de dichos inhibidores duales de la enzima convertidora de endotelina-1 (ECE-1), y endopeptidasa neutra (NEP) y/o endopeptidasa soluble humana (hSEP) solas, con la condición de que dichas composiciones farmacéuticas puedan contener opcionalmente uno o más inhibidores de anhidrasa carbónica tales como, p. ej., brinzolamida, agonistas α_2 -adrenergicos tales como p. ej. brimonidina, β -bloqueantes tales como, p. ej., timolol, análogos de prostaglandina tales como, p. ej., bimatoprost, inhibidores de rho quinasa tales como p. ej., netarsudil, agonistas del receptor adenosina A_1 tales como, p. ej., trabodendoson, antagonistas del receptor ET_A de la endotelina tales como, p. ej., sitaxentán, antagonistas duales del receptor de endotelina tales como, p. ej., bosentán, donadores de óxido nítrico tales como, p. ej., butanodiol, parasimpatomiméticos tales como, p. ej., pilocarpina, acetilcolina, catecolaminas tales como, p. ej., adrenalina, antagonistas del receptor muscarínico tales como, p. ej., atropina, inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular tales como, p. ej., ranibizumab, corticoesteroides tales como, p. ej., dexametasona, antibióticos tales como, p. ej., vancomicina, agentes regeneradores de tejidos tales como, p. ej., poli-carboximetilglucosa, vitaminas y provitaminas tales como, p. ej., pantenol y palmitato de retinol, agentes quimioterapéuticos tales como, p. ej., mitomicina, medicamentos anti-inflamatorios no-esteroides tales como, p. ej., ketorolaco, antagonistas del receptor H_1 tales como, p. ej., cetirizina, anticuerpos monoclonales tales como, p. ej., adalimumab, proteasas tales como, p. ej., ocriplasma, agentes inmunosupresivos tales como, p. ej., ciclosporina, o ninguno.

En realizaciones que comprenden el compuesto de fórmula general (1) para el uso según la invención, se proporciona un paquete o kit farmacéutico que comprende uno o más envases llenos con uno o más de los ingredientes de una composición farmacéutica de la invención. Asociado a dicho(s) envase(s) puede haber varios materiales escritos, tales como instrucciones de uso, o una nota en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regule la fabricación, el uso o la venta de productos farmacéuticos, cuyo aviso refleje la aprobación por parte de la agencia de la fabricación, uso o venta para administración humana o veterinaria.

Formulaciones muy específicas adecuadas para los compuestos de la invención han sido descritas en las solicitudes de patente WO 03/068266 y WO 04/062692.

Los siguientes modelos experimentales y ejemplos tienen el propósito de ilustrar la invención con mayor detalle y, por lo tanto, no se considera que restrinjan el alcance de la invención en modo alguno.

Enfermedades oftalmológicas: Retraso de la muerte de células de la retina en humanos y modelos experimentales

La apoptosis es un componente significativo de muerte celular en enfermedades ópticas y/o oftalmológicas que incluyen (i) todas las formas de glaucoma primario y secundario, preferentemente glaucoma primario de ángulo abierto, glaucoma de tensión normal, glaucoma primario de ángulo cerrado, síndrome de pseudoexfoliación y glaucoma, síndrome de dispersión pigmentaria y glaucoma, glaucoma neovascular, glaucoma inflamatorio, glaucoma relacionado con las lentes, glaucoma traumático, glaucoma congénito primario, glaucoma iatrogénico inducido, y glaucoma maligno (R. Agarwal, S.K. Gupta, P. Agarwal, R. Saxena & S.S. Agrawal (2009) Indian J. Ophthalmol. 57, 257-266); (ii) trastornos maculares adquiridos, preferentemente degeneración macular asociada con la edad, neovascularización coroidea idiopática, coriorretinopatía serosa central, trastornos de la interfase vítreo-macular, telangiectasia macular idiopática, edema macular cistoide, y edema macular microquístico (J.L.

Dunaief, T. Dentchev, G.-S. Ying & A.H. Milam (2002) Arch. Ophthalmol. 120, 1435-1442); (iii) neuropatía óptica, preferentemente neuropatía óptica isquémica anterior o posterior (B.J. Slater, Z. Mehrabian, Y. Guo, A. Hunter & S.L. Bernstein (2008) Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 49, 3671-3676); (iv) neuritis óptica (K.S. Shindler, E. Ventura, M. Dutt & A. Rostami (2008) Exp. Eye Res. 87, 208-213); (v) uveítis, preferentemente uveítis anterior, uveítis intermedia, uveítis posterior, y panuveítis (C.-C. Chan, D.M. Matteson, Q. Li, S.M. Whitcup & R.B. Nussenblatt (1997) Arch. Ophthalmol. 115, 1559-1567); (vi) distrofias hereditarias de la retina, preferentemente distrofia de conos, distrofia de cono-bastón, distrofia de bastones, enfermedad de Stargardt, distrofia corneorretiniana cristalina de Bietti, retina moteada benigna familiar, distrofia macular viteliforme de Best, distrofia macular viteliforme del adulto, distrofia macular de Carolina del Norte, drusas familiares dominantes, y distrofia macular anular concéntrica (H. Zhang, X. Li, X. Dai, J. Han, Y. Zhang, Y. Qi, Y. He, Y. Liu, B. Chang & J.J. Pang (2017) J. Ophthalmol. 2017, 1-13 9721362); (vii) enfermedades vasculares de la retina preferentemente retinopatía diabética, retinopatía no diabética, oclusión venosa retiniana, oclusión arterial retiniana, síndrome de isquemia ocular, retinopatía hipertensiva, retinopatía drepanocítica, talasemia retinopática, retinopatía de la prematuridad, macroaneurisma arterial retiniano, telangiectasia primaria de la retina, enfermedad de Eales y retinopatía por radiación (G. Donati, A. Kapetanios, M. Dubois-Dauphin & C.J. Pournaras (2008) Acta Ophthalmol. 86, 302-306); (viii) escleritis y episcleritis (C. Heinz, N. Bograd, J. Koch & A. Heiligenhaus (2013) Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 251, 139-142); (ix) desprendimientos de retina (J.G. Arroyo, L. Yang, D. Bula & D.F. Chen (2005) Am. J. Ophthalmol. 139, 605-610); (x) traumatismos en el globo ocular (H.-C.H. Wang, J.-H. Choi, W.A. Greene, M.L. Plamper, H.E. Cortez, M. Chavko, Y. Li, J.J. Dalle Lucca & A.J. Johnson (2014) Military Med. 179, S34-S40); (xi) opacidades vítreas, preferentemente hemorragia vítrea e hialosis asteroidea (A. Alamri, H. Alkatan & I. Aljadaan (2016) Middle East African J. Ophthalmol. 23, 271-273); (xii) miopía y miopía degenerativa (G.Z. Xu, W.W. Li & M.O. Tso (1996) Trans. Am. Ophthalmol. Soc. 94, 411-431); (xiii) traumatismo posquirúrgico, preferentemente traumatismo mecánico debido a la cirugía convencional, termotraumatismo debido a cirugía láser y traumatismo inducido por criocirugía (A. Barak, T. Goldkorn & L.S. Morse (2005) Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 46, 2587-2591; X. Liu, S. Ling, X. Gao, C. Xu & F. Wang (2013) JAMA Ophthalmol. 131, 1070-1072; D. Reichstein (2015) Curr. Opin. Ophthalmol. 26, 157-166); (xiv) síndrome del ojo seco (S. Yeh, X.J. Song, D.Q. Li, W. Farley, M.E. Stern & S.C. Pflugfelder (2003) Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 43, 124-129); (xv) afecciones de la córnea, preferentemente tales como abrasiones, laceraciones, ulceraciones, distrofias, opacidades, descompensación endotelial y epitelial, edema posquirúrgico, degeneraciones corneales, vascularización corneal, y ectasias corneales, preferentemente tales como queratocono (R.M. Kaldawy, J. Wagner, S. Ching & G.M. Seigel (2002) Cornea 21, 206-209; N. Szentmary, B. Szende & I. Suveges (2005) Eur. J. Ophthalmol. 15, 17-22). En humanos, se ha demostrado que existe apoptosis en el curso del glaucoma en células ganglionares de la retina mediante la obtención de imágenes a tiempo real usando annexina V marcada con colorante fluorescente DY-776 (M.F. Cordeiro, E.M. Normando, M.J. Cardoso, S. Miodragovic, S. Jeylani, B.M. Davis, L. Guo, S. Ourselin, R. A'Hern & P.A. Bloom (2017) Brain 140, 1757-1767). Para simular este tipo de apoptosis en un modelo no-humano, se someten ratas a una administración sistémica de doxorubicina y se evalúa la apoptosis en órganos grandes como el hígado o el corazón (R. Gillet, G. Grimmer, M. Bennoun, C. Caron de Fromentel, P. Briand & V. Joulin (2000) Oncogene 19, 3498-3507; L.L. Fan, G.P. Sun, W. Wei, Z.G. Wang, L. Ge, W.Z. Fu & H. Wang (2010) World J. Gastroenterol. 16, 1473-1481), o se someten a ratas a la acción de doxorubicina en el ojo y se evalúa la apoptosis en las células ganglionares de la retina (I.M. Parhad, J.W. Griffin, A.W. Clark & J.F. Koves (1984) J. Neuropathol. Exp. Neurol. 43, 188-200). Usamos la apoptosis inducida por doxorubicina en ratas para evaluar si la administración sistémica de compuestos ejemplo, la previene.

Ejemplos

Métodos: Ratas Wistar, 200-250 g, fueron anestesiadas mediante hidrato de cloral, 400 mg/kg, y minibombas osmóticas cebadas antes de la implantación, fueron cargadas con vehículo o compuesto (6), representativo para los compuestos de la invención a una dosis de 60 mg/kg/d, y fueron implantadas subcutáneamente. Subsecuentemente, las ratas (n=7) recibieron doxorubicina a una dosis de 5 mg/kg i.p. tres veces al día, en los días 1, 2 y 3, o las ratas (n=8) recibieron doxorubicina a una dosis de 5 µg o vehículo en un volumen de 5 µl en el cuerpo vítreo del ojo mediante una microjeringa Hamilton durante 5 min en el día 1. Las ratas fueron eutanasiadas 5 días después de la primera administración i.p. de doxorubicina, o 5 días después de la administración de doxorubicina en el cuerpo vítreo, y fueron perfundidas transcardialmente con una solución que contenía 4 % de paraformaldehído en tampón fosfato. Los hígados y ojos fueron subsecuentemente extraídos e incluidos en parafina. Para visualizar la apoptosis, se realizó una tinción basada en el marcaje del extremo terminal con dUTP por medio de la deoxinucleotidil transferasa (*terminal deoxynucleotide transferase-mediated dUTP nick end-label*, TUNEL) en cortes de parafina de 10 µm. El método de disección estereológico (L.M. Cruz-Orive & E.R. Weibel (1990) Am. J. Physiol. 258, L148-L156) fue usado para la cuantificación de la apoptosis. Para el muestreo se utilizó un recuadro de recuento no sesgado (0,05 x 0,05 mm, altura de disector 0,01 mm) para el hígado y (0,10 x 0,025 mm, altura de disector 0,01 mm) para la capa de células ganglionares de la retina. El N_v de células TUNEL-positivas fue determinado con 8-10 disectores y se expresa como número de células TUNEL-positivas x $10^2/\text{mm}^3$ para el hígado y como número de células TUNEL-positivas x $10^3/\text{mm}^3$ para células ganglionares de la retina. La valoración estadística se realizó mediante la prueba t de Student (Tabla 1).

Resultados: Doxorubicina causó apoptosis en el hígado o en la retina tal y como se evidencia por la presencia de células TUNEL-positivas (Tabla 1). El compuesto (6) confirió protección significativa en frente la apoptosis inducida por doxorubicina en el hígado y en la retina, tal y como se evidencia por la reducción de N_v de células TUNEL-positivas vs a los sujetos tratados con vehículo (Tabla 1).

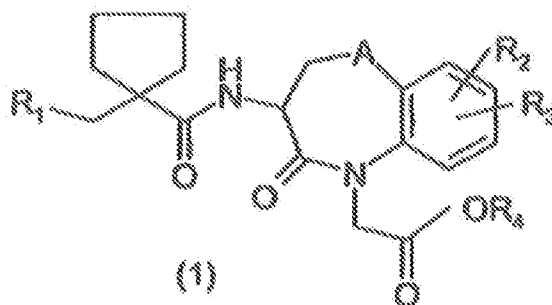
Conclusiones: El compuesto (6) reduce la densidad de células apoptóticas en hígado de rata en un 23,46 % y en la retina en un 8,21 % (Tabla 1). La apoptosis inducida por doxorubicina en el hígado se caracterizó por muchos rasgos morfológicos similares a los de la apoptosis observada en las células ganglionares de la retina.

Tabla 1. Efectos sobre la apoptosis inducida por doxorubicina.

	Doxorubicina + Vehículo N _v	Doxorubicina + Compuesto (6) N _v
Hígado	10,36 ± 0,55	7,93 ± 0,25**
%	100	76,54
CGR	36,65 ± 0,36	33,64 ± 0,96*
%	100	91,79
*P<0,05, **P<0,01 vs Doxorubicina+Vehículo; test t-Student's; CGR, Células ganglionares de la retina; N _v , número de células TUNEL-positivas/mm ³ ± SEM.		

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto con la fórmula general (1):

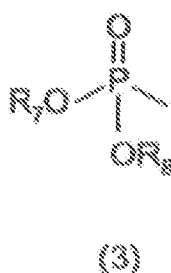
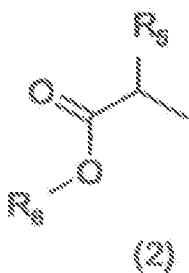


para el uso en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades ópticas y/o enfermedades oftalmológicas seleccionadas del grupo constituido por:

- (i) todas las formas de glaucoma primarios y secundarios;
- (ii) trastornos maculares adquiridos;
- (iii) neuropatía óptica;
- (iv) neuritis óptica;
- (v) uveítis;
- (vi) distrofias hereditarias de la retina;
- (vii) enfermedades vasculares de la retina;
- (viii) escleritis y epiescleritis;
- (ix) desprendimientos de retina;
- (x) traumatismos en el globo ocular;
- (xi) opacidades vítreas;
- (xii) miopía y miopía degenerativa;
- (xiii) traumatismo posquirúrgico;
- (xiv) síndrome del ojo seco;
- (xv) afecciones de la córnea

y en el que en el compuesto de fórmula general (1)

R₁ representa un grupo con fórmula (2) o (3):



A representa CH₂, O o S,

R₂ y R₃ independientemente representan hidrógeno o halógeno,

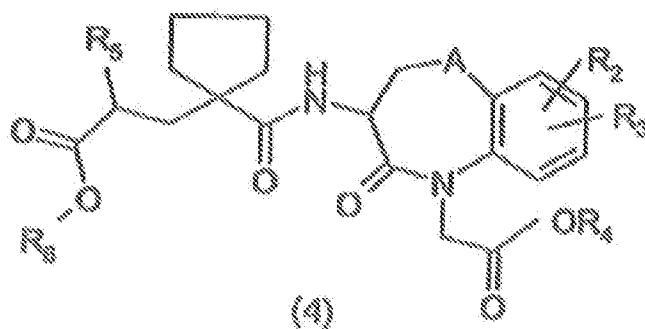
R₄ y R₆ independientemente representan hidrógeno o un grupo que forma un éster carboxílico biolábil;

R₅ se selecciona del grupo que consiste en alcoxi(C1-C6)alquilo(C1-C6) que puede ser sustituido por un alcoxi(C1-C6), fenil-alquilo(C1-C6) y feniloxi- alquilo(C1-C6) donde el grupo fenilo puede ser sustituido por alquilo(C1-C6), alcoxi(C1-C6) o halógeno, y naftil-alquilo(C1-C6),

R₇ y R₈ representan independientemente hidrógeno o un grupo que forma un éster de ácido fosfónico biolábil, y

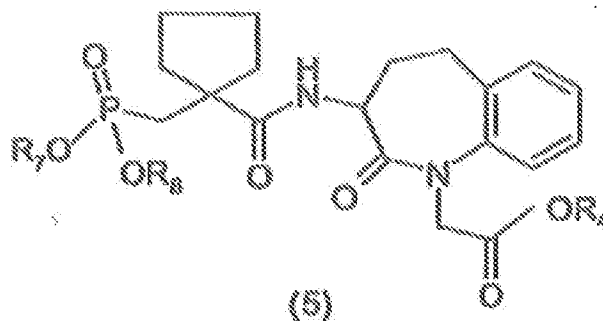
todos los estereoisómeros, así como sales de los mismos aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

2. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** el compuesto para el uso es un compuesto con la fórmula general (4):



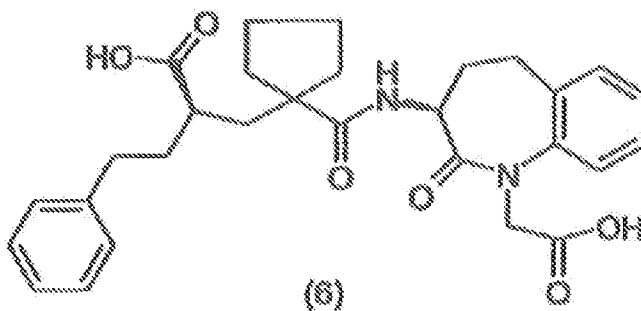
donde los símbolos A, y R₂ a R₆ tienen los significados que se dan en la reivindicación 1, todos los estereoisómeros, así como sales de los mismos aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

3. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** el compuesto para uso el es un compuesto con la fórmula general (5):



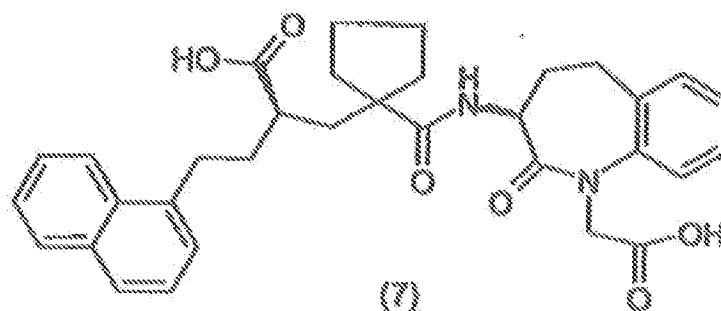
donde los símbolos R₄, y R₇ a R₈ tienen los significados que se dan en la reivindicación 1, todos los estereoisómeros, así como sales de los mismos aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

4. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** el compuesto para el uso es un compuesto ácido (2R)-2-[[1-([[(3S)-1-(carboximetil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzacepin-3-il]amino]carbonil)ciclopentil]metil]-4-fenilbutanóico con la fórmula (6):



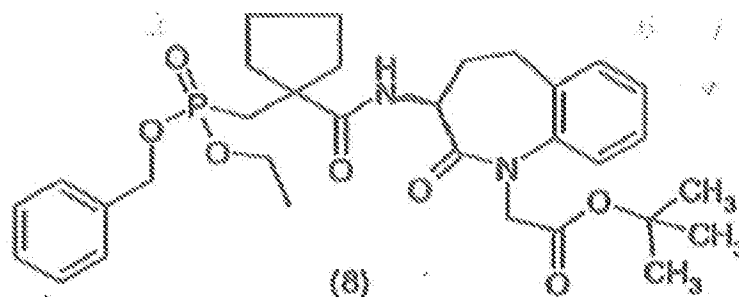
así como sales de los mismos aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

5. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** el compuesto para el uso es un compuesto ácido (2R)-2-[[1-([[(3S)-1-(carboximetil)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzacepin-3-il]amino]carbonil)ciclopentil]metil]-4-(1-naftil)butanóico con la fórmula (7):



así como sales de los mismos aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

6. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** el compuesto para el uso es un compuesto acetato de tert-butil-((3S)-3-[[[1-[[[benciloxi](etoxi)fosforil]metil]ciclopentil]carbonil]amino)-2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1-benzacepin-1-ilo) con la fórmula (8):



así como sales de los mismos aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

7. El compuesto para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, **caracterizado porque** la sal farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en la sal de litio, la sal de calcio, la sal de magnesio y la sal de cinc, preferentemente porque la sal farmacéuticamente aceptable es la sal de calcio.
8. El compuesto para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, **caracterizado porque** el compuesto es para el uso en la profilaxis y/o el tratamiento de (i) todas las formas de glaucoma primarios y secundarios, preferentemente glaucoma primario de ángulo abierto, glaucoma de tensión normal, glaucoma primario de ángulo cerrado, síndrome de pseudoexfoliación y glaucoma, síndrome de dispersión pigmentaria y glaucoma, glaucoma neovascular, glaucoma inflamatorio, glaucoma relacionado con las lentes, glaucoma traumático, glaucoma congénito primario, glaucoma iatrogénico inducido o glaucoma maligno.
9. El compuesto para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, **caracterizado porque** el compuesto es para el uso en la profilaxis y/o el tratamiento de (ii) trastornos maculares adquiridos, preferentemente degeneración macular asociada con la edad, neovascularización coroidea idiopática, coriorretinopatía serosa central, trastornos de la interfase vítreo-macular, telangiectasia macular idiopática, edema macular cistoide, o edema macular microquístico.
10. El compuesto para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, **caracterizado porque** el compuesto es para el uso en la profilaxis y/o el tratamiento de (iii) neuropatía óptica, preferentemente neuropatía óptica isquémica anterior o posterior; o de (iv) neuritis óptica; o de (v) uveítis, preferentemente uveítis anterior, uveítis intermedia, uveítis posterior o panuveítis; o de (viii) escleritis y epiescleritis.
11. El compuesto para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, **caracterizado porque** el compuesto es para el uso en la profilaxis y/o el tratamiento de (vi) distrofias hereditarias de la retina, preferentemente distrofia de conos, distrofia de cono-bastón, distrofia de bastones, enfermedad de Stargardt, distrofia corneorretiniana cristalina de Bietti, retina moteada benigna familiar, distrofia macular viteliforme de Best, distrofia macular viteliforme del adulto, distrofia macular de Carolina del Norte, drusas familiares dominantes o distrofia macular anular concéntrica.
12. El compuesto para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, **caracterizado porque** el compuesto es para el uso en la profilaxis y/o el tratamiento de (vii) enfermedades vasculares de la retina preferentemente retinopatía diabética, retinopatía no diabética, oclusión venosa retiniana, oclusión arterial retiniana, síndrome de isquemia ocular, retinopatía hipertensiva, retinopatía drepanocítica, talasemia

retinopática, retinopatía de la prematuridad, macroaneurisma arterial retiniano, telangiectasia primaria de la retina, enfermedad de Eales o retinopatía por radiación.

- 5 13. El compuesto para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, **caracterizado porque** el compuesto es para el uso en la profilaxis y/o el tratamiento de (xii) miopía, o miopía degenerativa; o del (xiv) síndrome del ojo seco.
- 10 14. El compuesto para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, **caracterizado porque** el compuesto es para el uso en la profilaxis y/o el tratamiento de (x) traumatismos en el globo ocular; o de (xiii) traumatismo posquirúrgico, preferentemente traumatismo mecánico debido a cirugía convencional, termotraumatismo debido a cirugía láser o traumatismo inducido por criocirugía; o de (xi) opacidades vítreas, preferentemente hemorragia vítrea, o hialosis asteroidea; o de (ix) desprendimientos de retina.
- 15 15. El compuesto para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, **caracterizado porque** el compuesto es para el uso en la profilaxis y/o el tratamiento de (xv) afecciones de la córnea, preferentemente abrasiones, laceraciones, ulceraciones, distrofias, opacidades, descompensación endotelial y epitelial, edema posquirúrgico, degeneraciones corneales, o vascularización corneal; o de ectasias corneales, preferentemente queratocono.