



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2009128968/15, 27.12.2007

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
28.12.2006 EP 06380338.1

(43) Дата публикации заявки: 10.02.2011 Бюл. № 4

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 28.07.2009

(86) Заявка РСТ:
EP 2007/064570 (27.12.2007)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2008/080939 (10.07.2008)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул.Б.Спаская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. А.В.Мицу, рег.№ 364

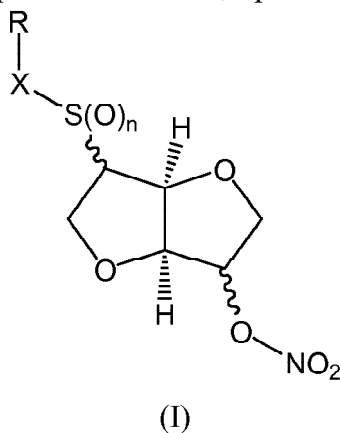
(71) Заявитель(и):
ЛАСЕР, С.А. (ES)

(72) Автор(ы):
РЕПОЛЬЕС МОЛИНЕР Хосе (ES),
ПУБИЛЬ КОЙ Франсиско (ES),
МОУРЕЛЬЕ МАНСИНИ Марисабель (ES)

**(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗОСОРБИДМОНОНИТРАТА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПОВЫШЕННОЙ
ВНУТРИГЛАЗНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

(57) Формула изобретения

1. Применение соединения формулы (I) или его таутомера, фармацевтически приемлемой соли, пролекарства или сольвата:



где

n является целым числом, выбранным из 0, 1 и 2;

X представляет -S(O)m-, -(C=O)- или одинарную связь, где m является целым

числом, выбранным из 0, 1 и 2, при условии, что когда X является $-(C=O)-$, то n равен 0;

R представляет водород или остаток R^a , где R^a выбран из группы, состоящей из:

C_{1-6} алкила;

C_{2-6} алкенила;

C_{3-8} циклоалкила;

C_{3-8} циклоалкила, где CH_2 группа заменена на O, S, NH или NCH_3 ;

C_{4-8} циклоалкенила;

фенила;

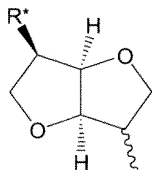
пиридила;

тиофенила;

нитрозила;

S-цистеинила;

S-глутатионила; и



где R^* выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила; C_{3-8} циклоалкила; C_{4-8} циклоалкенила; ацетилокси, гидроксила, ONO_2 и галогена;

и где R^a является необязательно замещенным от одной до трех группами, независимо выбранными из C_{1-6} алкила; C_{2-6} алкенила; C_{3-8} циклоалкила, C_{4-8} циклоалкенила, ацетилокси, гидроксила, ONO_2 и галогена,

в качестве активного(ых) ингредиента(ов) в производстве фармацевтической композиции для профилактики и/или лечения офтальмологических заболеваний, опосредуемых внутриглазной гипертензией.

2. Применение по п.1, где офтальмологическим заболеванием является глаукома, отек желтого пятна, возрастная дегенерация желтого пятна и диабетическая ретинопатия, более предпочтительно глаукома.

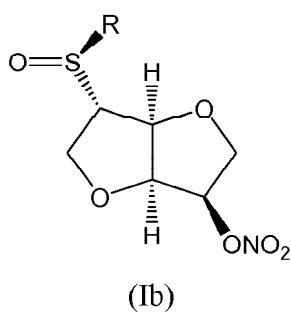
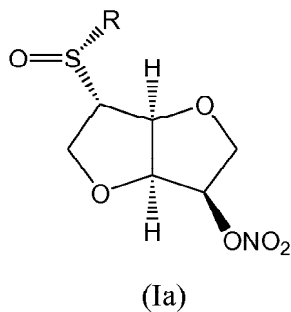
3. Применение по п.1 или 2, где или один из, или оба m и n равен(ны) 0.

4. Применение по любому из пп.1 или 2, где X представляет одинарную связь или -S-

5. Применение по любому из пп.1 или 2, где R представляет водород, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{3-8} циклоалкил, C_{4-8} циклоалкенил, $(C_{1-6}$ алкил) C_{3-8} циклоалкил, $(C_{1-6}$ алкил) C_{4-8} циклоалкенил, фенил или $(C_{1-6}$ алкил)фенил.

6. Применение по любому из пп.1 или 2, где R представляет собой C_{1-6} алкил.

7. Применение по любому из пп.1 или 2, где соединение формулы (I) является соединением формулы (Ia) и (Ib):

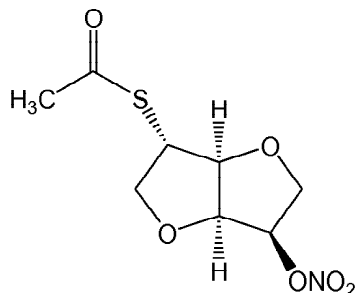


8. Применение по любому из пп.1 или 2, где соединение формулы (I) выбрано из:

2-тиоизосорбид-5-мононитрата,

5,5'-динитрат-2,2'-дитиодиизосорбида,

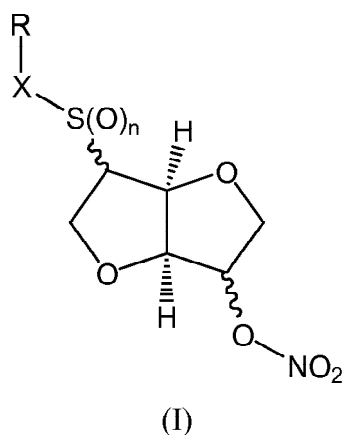
2-метилтиоизосорбид-5-мононитрат,
 2-[(R)-метилсульфинил]изосорбид-5-мононитрата,
 2-[(S)-метилсульфинил]изосорбид-5-мононитрата,
 2-метилсульфинилизосорбид-5-мононитрата,
 2-метилсульфонилизосорбид-5-мононитрата,
 S-нитрозо-2-тиоизосорбид-5-мононитрата,
 2-(тетрагидропиран-2-илтио)изосорбид-5-мононитрата,
 2-(изосорбидил-2'-дитио)изосорбид-5-мононитрата и
 2-(5'-ацетилоксиизосорбидил-2'-дитио)изосорбид-5-моно-нитрата.
 9. Применение по п.1 или 2, где соединение является 2-ацетилтиоизосорбид-5-мононитратом, который представлен следующей формулой:



10. Соединение формулы (I), которое определено в любом из пп.1 или 3-9, для лечения и/или профилактики офтальмологических заболеваний, опосредуемых внутриглазной гипертензией.

11. Соединение по п.10, где офтальмологическое заболевание является глаукомой, отеком желтого пятна, возрастной дегенерацией желтого пятна или диабетической ретинопатией, более предпочтительно глаукомой.

12. Способ профилактики и/или лечения офтальмологических заболеваний, опосредуемых внутриглазной гипертензией, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его таутомера, фармацевтически приемлемой соли, пролекарства или сольвата:



где n является целым числом, выбранным из 0, 1 и 2;

X представляет -S(O)m-, -(C=O)- или одинарную связь, где m является целым числом, выбранным из 0, 1 и 2, при условии, что когда X является -(C=O)-, то n равен 0;

R представляет водород или остаток R^a, где R^a выбран из группы, состоящей из:

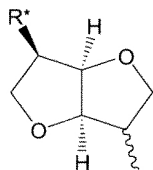
C₁₋₆ алкила;

C₂₋₆ алкенила;

C₃₋₈ циклоалкила;

C₃₋₈ циклоалкила, где CH₂ группа заменена на O, S, NH или NCH₃;

C_{4-8} циклоалкенила;
 фенила;
 пиридила;
 тиофенила;
 S-цистеинила;
 S-глутатионила; и



где R^* выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила; C_{3-8} циклоалкила; C_{4-8} циклоалкенила; ацетилокси, гидроксила, ONO_2 и галогена;

и где R^a является необязательно замещенным от одной до трех группами, независимо выбранными из C_{1-6} алкила; C_{2-6} алкенила; C_{3-8} циклоалкила, C_{4-8} циклоалкенила, ацетилокси, гидроксила, ONO_2 и галогена.