

(11) *Número de Publicação:* PT 92123 B

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)  
A61K031/57 A C07J007/00 B

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) <i>Data de depósito:</i> 1989.10.27	(73) <i>Titular(es):</i> ALCON LABORATORIES, INC 6201 SOUTH FREEWAY FORT WORTH, TEXAS US
(30) <i>Prioridade:</i> 1988.10.31 US 264918	
(43) <i>Data de publicação do pedido:</i> 1990.05.31	(72) <i>Inventor(es):</i> ABBOT F. CLARK US
(45) <i>Data e BPI da concessão:</i> 12/94 1994.12.05	(74) <i>Mandatário(s):</i> JORGE BARBOSA PEREIRA DA CRUZ RUA DE VÍTOR CORDON 10-A 3/AND. 1200 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES PARA CONTROLAR A HIPERTENSÃO OCULAR COM ESTERÓIDES ANGIOSTÁTICOS

(57) *Resumo:*

[Fig.]

**DESCRIÇÃO**  
**DA**  
**PATENTE DE INVENÇÃO**

**N.º 92 123**

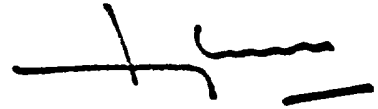
**REQUERENTE:** ALCON LABORATORIES, INC., norte-americana ,  
industrial, com sede em 6201 South Freeway,  
Fort Worth, Texas 76134-2099, Estados Uni -  
dos da América do Norte.

**EPIGRAFE:** " PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES  
PARA CONTROLAR A HIOERTENSÃO OCULAR COM  
ESTERÓIDES ANGIOSTÁTICOS "

**INVENTORES:** Abbot F.Clark.

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris  
de 20 de Março de 1883.

Estados Unidos da América do Norte em 31  
de Outubro de 1988, sob o nº 264,918.



ALCON LABORATORIES, INC.

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE COMPOSIÇÕES PARA CONTROLAR A  
HIPERTENSÃO OCULAR COM ESTERÓIDES ANGIOSTÁTICOS"

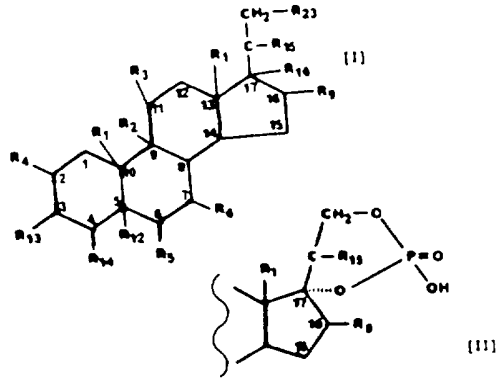
=====

MEMÓRIA DESCRITIVA

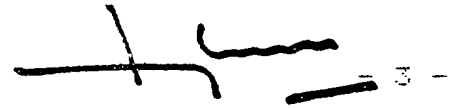
Resumo

O presente invento diz a um processo para a preparação de composições farmacêuticas contendo esteróides angiostáticos para utilização no controlo da hipertensão ocular e aos métodos para a sua utilização no tratamento da hipertensão ocular, incluindo o controlo da hipertensão ocular associada a glaucoma de angulo aberto primário.

O referido processo consiste em se incluir nas referidas composições 0,005 a 2,0 por cento, em peso, de um composto de fórmula:



em que  $R_1$  é  $\beta\text{-CH}_3$  ou  $\beta\text{-CH}_2\text{H}_5$ ;  $R_2$  é, por exemplo, H ou  $\text{-Cl}$ ;  $R_3$  é, por exemplo,  $=\text{O}$  ou  $\text{-OH}$ ;  $R_4$  é H,  $\text{CH}_3$ , Cl ou F;  $R_5$  é H, OH, F, Cl, Br,  $\text{CH}_3$ , fenilo, vinilo ou alilo;  $R_6$  é H ou  $\text{CH}_3$ ;  $R_7$  é H, OH,  $\text{CH}_3$ , F ou  $=\text{CH}_2$ ;  $R_{10}$  é H, OH,  $\text{CH}_3$  ou  $R_{10}$  forma uma segunda ligação entre as posições C-16 e C-17;  $R_{12}$  é  $\text{-H}$  ou forma uma dupla ligação com  $R_{14}$ ;  $R_{13}$  é H,  $\text{-OH}$ ,  $=\text{O}$ ,  $\text{-O-P(O)(OH)}_2$ , ou  $\text{-O-C(=O)-}-(\text{CH}_2)_t\text{COOH}$  onde t é um número inteiro de 2 a 6;  $R_{14}$  é H ou forma uma dupla ligação com  $R_{12}$ ;  $R_{15}$  é  $=\text{O}$  ou  $\text{-OH}$ ; e, por exemplo,  $R_{23}$  com  $R_{10}$  forma um fosfato cíclico tal como é indicado pela Fórmula II.

Handwritten signature and page number "3 -".

## Fundamentos do Invento

### Campo do Invento

Este invento relaciona-se com métodos e composições para o controlo da hipertensão ocular. Especificamente, o invento é dirigido a composições farmacêuticas compreendendo esteroides angiostáticos e métodos de tratamento compreendendo a administração dessas composições no tratamento da hipertensão ocular, incluindo o controlo da hipertensão ocular associada ao glaucoma de ângulo aberto primário.

### Descrição da Técnica Afim

Esteroides que funcionam de modo a inibirem a angiogénese na presença de heparina ou de fragmentos de heparina específicos são apresentados em Crum, et al., A New Class of Steroides Inhibits Angiogenesis in the Presence of Heparin or a Heparin Fragment, Science, Vol. 230, pp 1375-1378 (December 20, 1985). Os autores referem-se a esses esteroides como esteroides "angiostáticos". Incluídos na nova classe de esteroides que revelaram ser angiostáticos encontram-se os metabolitos dihidro e tetrahidro de cortisol e cortexolona. Num estudo continuado dirigido ao teste de uma hipótese em relação ao mecanismo por meio do qual os esteroides inibem a angiogénese, verificou-se que as composições de heparina/esteroide angiostático levam à dissolução da membrana basal de suporte à qual endotélios dependentes de fixação se encontram ligados o que resulta numa involução capilar; Ver, Ingber, et al., A Possible Mechanism for Inhibition of Angiogenesis by Angiostatic Steroids; Induction of Capillary Basement Membrane Dissolution, Endocrinology 119, pp. 1768-1775 (1986).

Um grupo de esteroides tetrahidro úteis na inibição da angiogenese é apresentado no Requerimento da Patente Internacional No. PCT/US68/02189, Aristoff, et al., (The UpJohn Company). Os compostos são apresentados para utilização no tratamento de traumatismos crânicos, traumatismos vertebrais (da coluna), choque séptico ou traumático, acidente vascular cerebral e choque hemorrágico. Além disso, o requerimento da patente discute a utilidade destes compostos na implantação embrionária e no tratamento do cancro, artrite e arteriosclerose. Os compostos não são apresentados para utilização oftálmica.

Foi apresentado tetrahydrocortisol (THF) para a sua utilização para fazer baixar a pressão intraocular (PIO) de coelhos tornados hipertensos com dexametasona isoladamente, ou com dexametasona/5-beta-dihydrocortisol; ver Southren, et al., Intraocular Effect of a Topically Applied Cortisol Metabolite: 3-alfa, 5-beta-tetrahydrocortisol, Investigative Ophthalmology and Visual Science, Vol. 28 (May, 1987). Os autores sugerem que THF pode ser útil como agente antiglaucoma. No Requerimento da Patente Europeia, Publicação Número 250.088, Southren, et al., são apresentadas composições farmacêuticas contendo THF e um método para utilizar estas composições no controlo da pressão ocular. O THF foi apresentado como um esteroide antagonista em Folkman, et al., Angiostatic Steroids, Ann. Surg., Vol. 206, Nº 3 (1987) em que se sugere que os esteroides angiostáticos podem ser potencialmente utilizados por doenças dominadas por vascularização anormal, incluindo retinopatia diabética, glaucoma neovascular e fibroplasia retrolenticular.

Breve Descrição do Desenho

O único desenho é constituído por um gráfico que ilustra o PIO que faz baixar a eficácia da tetrahydrocortexolona (THS) sobre coelhos com hipertensão ocular induzida por esteroides.

Sumário do Invento

Este invento é dirigido a composições compreendendo esteroides angiostáticos e metabolitos esteroides úteis para o controlo da hipertensão ocular. As composições são particularmente úteis no tratamento do glaucoma de angulo aberto primário.

Além disso o invento inclui métodos para o controlo da hipertensão ocular através de administração tópica de composições aqui apresentadas.

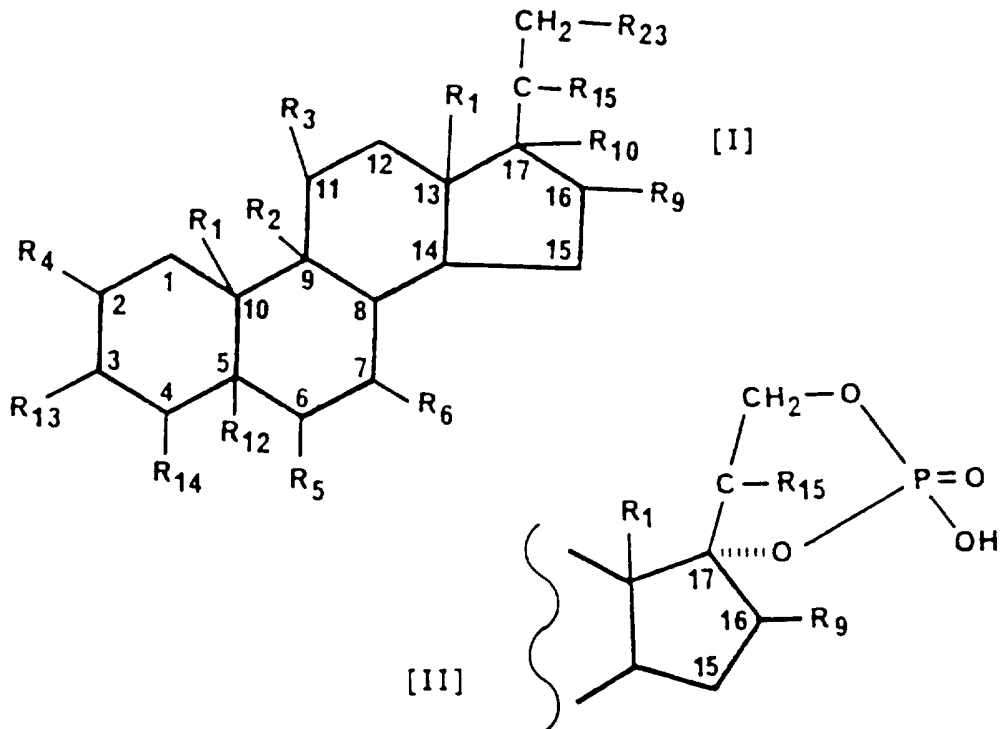
Descrição Detalhada de Apresentações Preferidas

O desenvolvimento de vasos sanguíneos tendo como finalidade um tecido de sustentação viável é conhecido como angiogenese. Agentes que inibem a angiogenese são conhecidos por uma série de termos tais como agentes angiostático, angiolítico ou angiotrópico. Tendo como finalidade esta especificação, o termo "agente angiostático" significa compostos que podem ser usados a fim de inibir a angiogenese.

Os agentes angiostáticos do presente invento são esteroides ou metabolitos esteroides. Quando aqui usado, o termo "esteroides angiostáticos" significa esteroides e metabolitos esteroides que inibem a angiogenese. O presente invento baseia-se na descoberta de que os esteroides angiostáticos podem ser usados

para o controlo da hipertensão ocular. Em particular, os agentes podem ser usados para o tratamento do glaucoma de angulo aberto primário.

Agentes que podem ser usados de acordo com o presente invento compreendem esteroides angiostáticos. Esteroides angiostáticos que podem ser usados compreenderão tipicamente os esteroides angiostáticos em PCT/US86/02189 que têm a fórmula que se segue:



em que R<sub>1</sub> é β-CH<sub>3</sub> ou β-CH<sub>2</sub>H<sub>5</sub>;

R<sub>2</sub> é H ou -Cl;

R<sub>3</sub> é H, =O, -OH, -O-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>), -OC(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alquilo, -OC(=O)ARIL, -OC(=O)N(R)<sub>2</sub> ou α-OC(=O)OR<sub>7</sub>, em que ARILO é furilo, tienilo, pirrolilo, ou piridilo e cada uma das referidas metades é substituída facultativamente com um ou dois grupos



-S-; cada um de entre X e X' é uma ligação, -CON(R<sub>18</sub>)-, -N(R<sub>18</sub>)CO-, -O-, -S-, -S(O)-, ou -S(O)<sub>2</sub>-; R<sub>18</sub> é hidrogénio ou (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alquilo; cada um de entre R<sub>16</sub> e R<sub>17</sub> é um grupo alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono substituído facultativamente por um hidroxilo ou R<sub>16</sub> e R<sub>17</sub> tomados em conjunto com o átomo de azoto ao qual cada um deles está ligado formam um heterocíclico monocíclico seleccionado de entre pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino, piperazino ou N-alquilo (inferior)-piperazino em que alquilo tem de 1 a 4 átomos de carbono; n é um número inteiro de 4 a 9; m é um número inteiro de 1 a 5; p é um número inteiro de 2 a 9; q é um número inteiro de 1 a 5; Z é uma ligação ou -O-; r é um número inteiro de 2 a 9; e Q é um de entre os que se seguem:

(1) -R<sub>19</sub>-CH<sub>2</sub>COOH em que R<sub>19</sub> é -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R<sub>20</sub>)-, ou N(R<sub>20</sub>)SO<sub>2</sub>-; e R<sub>20</sub> é hidrogénio ou (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo inferior; com a condição de que o número total de átomos de carbono em R<sub>20</sub> e (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub> não seja superior a 10; ou

(2) -CO-COOH; ou

(3) CON(R<sub>21</sub>)CH(R<sub>22</sub>)COOH em que R<sub>21</sub> é H e R<sub>22</sub> é H, CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>COOH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>SH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub> ou -CH<sub>2</sub>Ph-OH em que Ph-OH é p-hidroxifenilo;

ou R<sub>21</sub> é CH<sub>3</sub> e R<sub>22</sub> é H;

ou R<sub>21</sub> e R<sub>22</sub> tomados em conjunto são -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

ou -N(R<sub>21</sub>)CH(R<sub>22</sub>)COOH tomados em conjunto é -NHCH<sub>2</sub>CONHCH<sub>2</sub>COOH; e seus sais farmacêuticamente aceitáveis;

com a condição de exceptuando o composto em que R<sub>1</sub> é -CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> e R<sub>3</sub> tomados em conjunto formam uma dupla ligação entre as posições 9 e 11, R<sub>4</sub> e R<sub>6</sub> são hidrogénio, R<sub>12</sub> e R<sub>14</sub> tomados em conjunto formam uma dupla ligação entre as posições 4 e 5, R<sub>5</sub> é α-F, R<sub>9g</sub> é β-CH<sub>3</sub>, R<sub>10</sub> é α-OH, R<sub>13</sub> e R<sub>15</sub> são =O e R<sub>23</sub> é -OF(O)-(OH)<sub>2</sub>; R<sub>13</sub> é

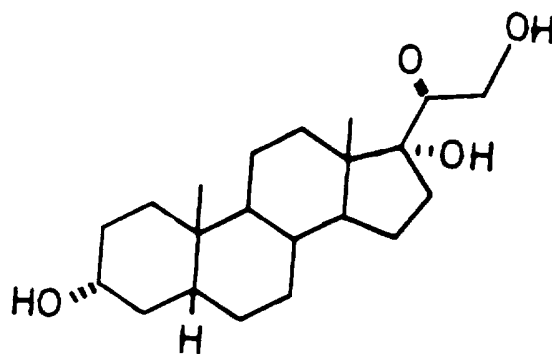
=O apenas quando  $R_{23}$  com  $R_{10}$  forma o fosfato cíclico descrito anteriormente.

Exceptuado dos compostos com a Fórmula I encontra-se o composto  $3,11\beta,17\alpha, 21$ -tetrahidroxi- $5$ -pregnano- $20$ -ona (os isómeros  $3$ -alfa,  $5$ -beta;  $3$ -alfa,  $5$ -alfa;  $3$ -beta,  $5$ -alfa; e  $3$ -beta,  $5$ -beta do tetrahidrocortisol) em que:

$R_{15}$  é =O;  $R_{10}$  é  $\alpha$  OH;  
 $R_1$  é  $CH_3$ ;  $R_3$  é  $\beta$  OH;  $R_2$  é H;  
 $R_4$  é H;  $R_{13}$  é  $\alpha$  ou  $\beta$  OH;  $R_{14}$  é H;  
 $R_{12}$  é  $\alpha$  ou  $\beta$  H;  $R_5$  é H;  $R_6$  é H;  $R_9$  é H e  $R_{23}$  é OH.

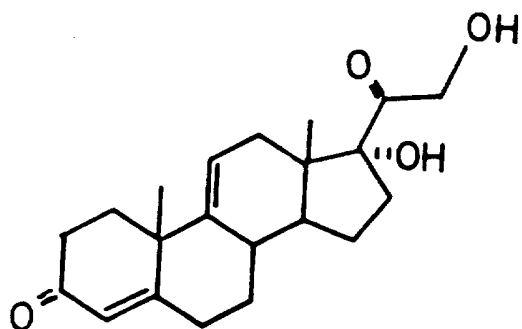
A não ser que especificado de um modo diferente, todos os grupos substituintes ligados à metade ciclopenta fenantreno com a Fórmula I podem encontrar-se na posição alfa ou beta. Adicionalmente, as estruturas anteriores incluem todos os sais farmacêuticamente aceitáveis dos esteroides angiostáticos.

Os esteroides angiostáticos preferidos são:

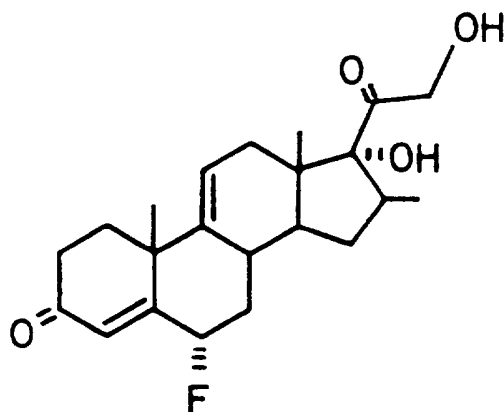


Tetrahydrocortexolona (THF) e os seus

sais farmacêuticamente aceitáveis;



4,9(11)-pregnadien 17 $\alpha$ , 21-diol-3,20-diona e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis;



6 $\alpha$ -fluoro-17 $\alpha$ , 21-dihidroxi-16 $\beta$ -metil-pregna-4,9(11)-diene-3,20-diona e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Sem pretendermos ficar limitados por qualquer teoria, pensa-se que os esteroides angiostáticos do tipo anteriormente descrito actuam de modo a controlar a pressão intraocular inibindo a acumulação ou estimulação da dissolução de material extracelular amorfo na rede trabecular do olho. A presença deste material extracelular amorfo altera a integridade da rede trabecular saudável e constitui um sintoma associado ao glaucoma de ângulo aberto primário (GAAP). Não se compreende bem a razão pela qual este material extracelular amorfo se forma na rede trabecular de pessoas que sofrem de GBAP. Contudo, verificou-se que o material extracelular amorfo se compõe geralmente de glicosaminoglicans (GAGs) e de material de membrana basal; ver, Ophthalmology, Vol. 90, No.7 (July 1983); Mayo Clin. Proc., Vol. 61, pp 59-67 (Jan.1968); e Pediat. Neurosci. Vol. 12, pp. 240-251 (1985-86). Quando estes materiais se formam na rede trabecular, o humor aquoso, normalmente presente na câmara anterior do olho, não pode abandonar esta câmara através da sua via normal (a rede trabecular) na sua taxa normal. Assim, um volume normal do humor aquoso é produzido pelos processos ciliares do olho e é introduzido na câmara anterior, mas a sua saída através da rede trabecular é anormalmente lenta. Isto resulta na formação de pressão no interior do olho, de hipertensão ocular, que pode dar origem a pressão sobre o nervo óptico. A hipertensão ocular assim gerada pode levar à cegueira devido a lesão do nervo óptico.

Muitos métodos para o tratamento do glaucoma de ângulo aberto primário e da hipertensão ocular concentram-se no bloqueio da produção do humor aquoso pelo olho. Contudo, o humor aquoso constitui a fonte principal de alimento para os tecidos do olho, particularmente da cornea e cristalino que não são mantidos pelo fornecimento de sangue. Assim, não é desejável privar esses tecidos da irrigação e da nutrição necessárias proporcionadas pelo humor aquoso. é desejável procurar árduamente uma saída

normal do humor aquoso mantendo a integridade normal da rede trabecular. Isto é conseguido de acordo com o presente invento pela administração de esteroides angiostáticos.

Pensa-se que os esteroides angiostáticos aqui apresentados funcionam na rede trabecular de um modo semelhante ao indicado por Ingber, et al., em que se mostra que os esteroides angiostáticos levam à dissolução da membrana basal de sustentação usando um modelo de neovascularização de embrião de pinto; Endocrinology, 119, pp. 1768-1775 (1986). Pensa-se que os esteroides angiostáticos do presente invento evitam a acumulação, ou promovem a dissolução de, materiais extracelulares amorfos na rede trabecular inibindo a formação de materiais de membrana basal e de glicosaminoglicanos. Assim, evitando o desenvolvimento destes materiais ou promovendo a sua dissolução, a integridade normal da rede trabecular é mantida e o humor aquoso flue através da rede trabecular com uma taxa normal. Consequentemente, é controlada a pressão intraocular do olho.

Os esteroides angiostáticos do presente invento podem ser incorporados em várias formulações para administração ao olho. Por exemplo, podem ser usadas formulações tópicas as quais podem incluir preservativos, surfactantes, promotores da viscosidade, tampões, cloreto de sódio e água farmacêuticamente aceitáveis a fim de formar soluções e suspensões oftálmicas aquosas estéreis. A fim de preparar formulações de unguento oftálmico estéril, combina-se um esteroide angiostático com um preservativo num veículo apropriado, tal como óleo mineral, lanolina líquida ou petrolatum branco. As formulações de gel oftálmico estéreis compreendendo os esteroides angiostáticos do presente invento podem ser preparadas suspendendo um esteroide angiostático numa base hidrofílica preparada a partir de uma combinação de, por exemplo, Carbopol-940 (um polímero carboxivinílico fornecido por

B.F. Goodrich Company) de acordo com formulações publicadas para preparações oftálmicas análogas. Os preservativos e os agentes de tonicidade podem também ser incorporados nessas formulações de gel.

O tipo específico de formulações seleccionadas dependerá de vários factores, tais como do esteroide angiostático ou do seu sal a serem utilizados, e da frequência da dosagem. Soluções, suspensões aquosas, unguentos e geles oftálmicos tópicos são as formas de dosagem preferidas. O esteroide angiostático será normalmente contido nestas formulações numa quantidade variando entre cerca de 0,005 e cerca de 2,0 por cento em peso (p.%). De preferência as concentrações variam entre cerca de 0,05 e cerca de 1,0 p.%. Assim, para administração tópica, estas formulações são administradas à superfície do olho uma a quatro vezes por dia, dependendo da decisão de rotina do clínico experiente.

#### Exemplo 1

A formulação indicada a seguir ilustra uma composição oftálmica tópica que pode ser usada de acordo com o presente invento.

<u>Componente</u>	<u>P.%</u>
THS	0,005 a 2,0
Tiloxapol	0,01 a 0,05
Cloreto de Benzalconio	0,01
Cloreto de Sódio	0,8
Edetato de Dissódio	0,01
NaOH/HCl	q.b. pH 7,4
Água Purificada	q.b. 100 ml

### Exemplo 2

Verificou-se que se pode desencadear hipertensão ocular em coelhos jovens pela aplicação tópica de um glucocorticoide potente; ver, Experimental Eye Research, 27:567 (1978); Investigative Ophthalmology and Visual Science, 26:1093 (1985); ou por meio de uma combinação de glucocorticoide com o metabolito de cortisol dihidrocortisol; ver, Investigative Ophthalmology and Visual Science, Vol. 26 (March, 1985). Verificou-se também que injeções oculares de glucocorticoides também induzem hipertensão ocular em coelhos; ver, J. Ocular Pharmacology, 3:185-189 (1987). Este modelo de coelho com injeção ocular foi usado para testar o efeito do esteroide angiostático, tetrahidrocortexolone (THS), sobre a hipertensão ocular. A coelhos vermelhos da Nova Zelândia pesando aproximadamente 1 kg, administraram-se semanalmente injeções de Subtenon de acetato de dexametasona e 5 $\beta$ -dihidrocortisol em dois quadrantes de cada olho (aproximadamente 1 mg de acetato de dexametasona e 5 $\beta$ -dihidrocortisol/kg peso corporal/semana). As pressões intraoculares foram medidas semanalmente com a aplicação de um pneumotonómetro de Alcon. Cada grupo continha 4-5 animais. Após duas semanas o tratamento com esteroide, PIO foi elevada em 5 mm/Hg. Administrou-se então a metade dos animais injeções de Subtenon de THS (aproximadamente 3 mg/kg do peso corporal/semana) para além de 1 mg/kg do peso corporal/semana de dexametasona/5 $\beta$ -dihidrocortisol. A outra metade continuou a receber injeções de dexametasona/5 $\beta$ -dihidrocortisol de aproximadamente 1 mg/kg do peso corporal/semana.

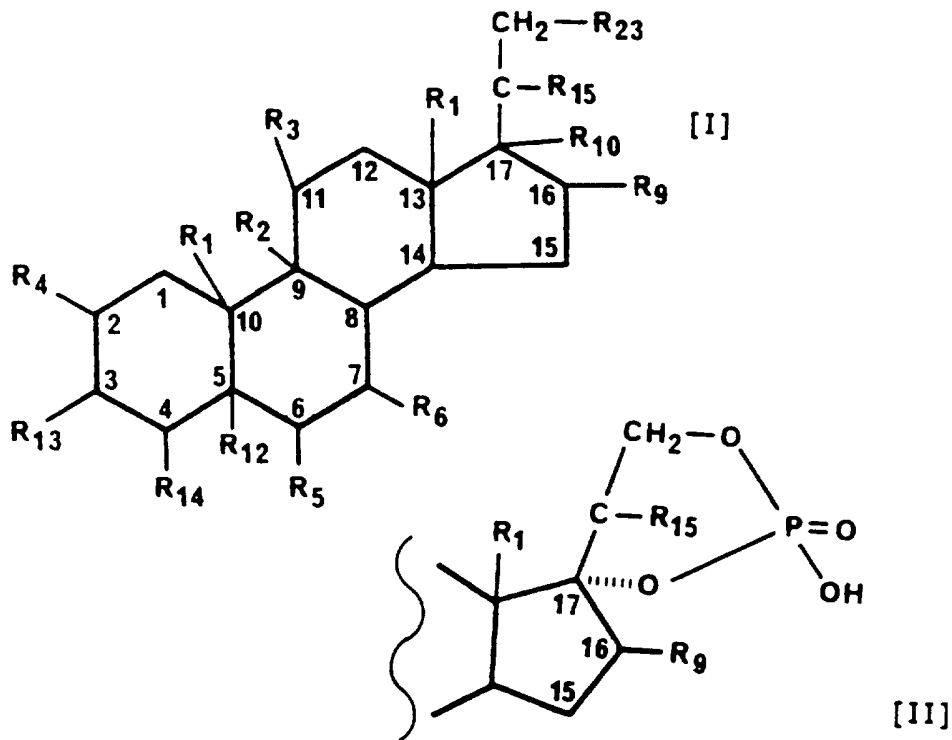
A Fig. 1 ilustra o efeito de descida da PIO provocado pelo esteroide angiostático, THS, nos coelhos com hipertensão ocular induzida por glucocorticoide descritos anteriormente. Os traçados indicam dados médios da PIO dos animais ao longo de um período de quatro semanas. Após quatro semanas, o grupo ao qual

se tinha administrado THS para além do dexametasona/5 $\beta$ -dihidro-  
cortisol (-  $\square$  -  $\square$  -) apresentava uma descida de aproximadamente 4  
mm Hg na PIO em comparação com o grupo testemunha (-O-O-) o qual  
recebeu acetato de dexametasona/5 $\beta$ -dihidro-cortisol. Estes resul-  
tados indicam que o esteroide angiostático, THS, é eficaz pra  
fazer descer a pressão intraocular em coelhos com hipertensão  
ocular induzida com esteroides.

REIVINDICAÇÕES:

18. - Processo para a preparação de uma composição para o controlo da hipertensão ocular associada a glaucoma de angulo aberto primário, caracterizado por se incluir na referida composição:

uma quantidade terapêuticamente eficaz de um esteróide angiostático tendo a fórmula:



em que R<sub>1</sub> é β-CH<sub>3</sub> ou β-CH<sub>2</sub>H<sub>5</sub>;

R<sub>2</sub> é H ou -Cl;

R<sub>3</sub> é =O, -OH, -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alquil, -OC(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alquil, -OC(=O)-ARIL, -OC(=O)N(R)<sub>2</sub> ou α-OC(=O)OR<sub>7</sub>, em que ARILO é furilo, tienilo, pirrolilo, ou piridilo e cada uma das referidas porções é substituída facultativamente com um ou dois grupos

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo, ou ARILO é -(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>-fenilo em que f é 0 a 2 e o anel fenilo é substituído facultativamente com 1 a 3 grupos seleccionados de entre cloro, fluoro, bromo, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxi, tio(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)alcoxi, Cl<sub>3</sub>C-, F<sub>3</sub>C-, -NH<sub>2</sub> e -NHCOCH<sub>3</sub> e R é hidrogénio, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo, ou fenilo e cada R pode ser igual ou diferente, e R<sub>7</sub> é ARILO tal como foi aqui anteriormente definido, ou (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)alquilo;

ou em que R<sub>2</sub> e R<sub>3</sub> tomados em conjunto são oxigénio (-O-) ligando posições C-9 e C-11; ou

em que R<sub>2</sub> e R<sub>3</sub> tomados em conjunto formam uma dupla ligação entre posições C-9 e C-11;

ou R<sub>2</sub> é α-F e R<sub>3</sub> é β-OH;

ou R<sub>2</sub> é α-Cl e R<sub>3</sub> é β-Cl;

e R<sub>4</sub> é H, CH<sub>3</sub>, Cl ou F;

R<sub>5</sub> é H, OH, F, Cl, Br, CH<sub>3</sub>, fenilo, vinilo ou alilo; R<sub>6</sub> é H ou CH<sub>3</sub>;

R<sub>7</sub> é H, OH, CH<sub>3</sub>, F ou =CH<sub>2</sub>;

R<sub>10</sub> é H, OH, CH<sub>3</sub> ou R<sub>10</sub> forma uma segunda ligação entre as posições C-16 e C-17;

R<sub>12</sub> é -H ou forma uma dupla ligação com R<sub>14</sub>;

R<sub>13</sub> é H, -OH, =O, -O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, ou -O-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>COOH onde t é um número inteiro de 2 a 6;

R<sub>14</sub> é H ou forma uma dupla ligação com R<sub>12</sub>;

R<sub>15</sub> é =O ou -OH;

e R<sub>23</sub> com R<sub>10</sub> forma um fosfato cíclico tal como é indicado pela Fórmula II;

em que R<sub>9</sub> e R<sub>15</sub> têm o significado definido anteriormente;

ou em que R<sub>23</sub> é -OH, O-C(=O)-R<sub>11</sub>, -OP(O)(OH)<sub>2</sub>, ou -O-C(=O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>COOH em que t é um número inteiro de 2 a 6; e R<sub>11</sub> é

-Y-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-X-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-SO<sub>3</sub>H, -Y'-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-X'-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NR<sub>16</sub>R<sub>17</sub> ou -Z(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>Q, em que Y é uma ligação ou -O-; Y' é uma ligação, -O-, ou -S-; cada um de entre X e X' é uma ligação, -CON(R<sub>18</sub>)-, -N(R<sub>18</sub>)CO-, -O-, -S-, -S(O)-, ou -S(O<sub>2</sub>)-; R<sub>18</sub> é hidrogénio ou

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo; cada um de entre R<sub>16</sub> e R<sub>17</sub> é um grupo alquilo inferior com de 1 a 4 átomos de carbono substituídos facultativamente com um hidroxilo ou R<sub>16</sub> e R<sub>17</sub> tomados em conjunto com o átomo de azoto ao qual cada um deles está ligado formam um anel heterocíclico monocíclico seleccionado de entre pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino, piperazino ou N-alquil (inferior)-piperazino em que alquilo tem de 1 a 4 átomos de carbono; n é um número inteiro de 4 a 9; m é um número inteiro de 1 a 5; p é um número inteiro de 2 a 9; q é um número inteiro de 1 a 5;

Z é uma ligação ou -O-; r é um número inteiro de 2 a 9; e Q é um dos que se seguem:

(1) -R<sub>19</sub>-CH<sub>2</sub>COOH em que R<sub>19</sub> é -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R<sub>20</sub>)-, ou N(R<sub>20</sub>)SO<sub>2</sub>-; e R<sub>20</sub> é hidrogénio ou C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo inferior; com a condição de o número total de átomos de carbono em R<sub>20</sub> e (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub> não ser superior a 10; ou

(2) -CO-COOH; ou

(3) CON(R<sub>21</sub>)CH(R<sub>22</sub>)COOH em que R<sub>21</sub> é H e R<sub>22</sub> é H, CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>COOH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>SH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, ou -CH<sub>2</sub>Ph-OH (em que Ph-OH é p-hidroxifenilo);

ou R<sub>21</sub> é CH<sub>3</sub> e R<sub>22</sub> é H, 3

ou R<sub>21</sub> e R<sub>22</sub> tomados em conjunto são -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

ou -N(R<sub>21</sub>)CH(R<sub>22</sub>)COOH tomados em conjunto é -NHCH<sub>2</sub>CONHCH<sub>2</sub>COOH; e seus sais farmacologicamente aceitáveis;

com a condição de que exceptuando quando para o composto R<sub>1</sub> é -CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> e R<sub>3</sub> tomados em conjunto formam uma dupla ligação entre as posições 9 e 11, R<sub>4</sub> e R<sub>6</sub> são hidrogénio, R<sub>12</sub> e R<sub>14</sub> tomados em conjunto formam uma dupla ligação entre as posições 4 e 5, R<sub>5</sub> é α-F, R<sub>9</sub> é β-CH<sub>3</sub>, R<sub>10</sub> é α-OH, R<sub>13</sub> e R<sub>15</sub> são =O e R<sub>23</sub> é -OP(O)- (OH)<sub>2</sub>, R<sub>13</sub> é =O apenas quando R<sub>23</sub> com R<sub>10</sub> forma o fosfato cíclico anteriormente descrito e com excepção dos compostos em que:

R<sub>5</sub> é =O; R<sub>10</sub> é α OH;

$R_1$  é  $\text{CH}_3$ ;  $R_3$  é  $\beta$  OH;  $R_2$  é H;

$R_4$  é H;  $R_{13}$  é  $\alpha$  ou  $\beta$ OH;  $R_{14}$  é H;

$R_{12}$  é  $\alpha$  o  $\beta$ H;  $R_5$  é H;  $R_6$  é H;  $R_9$  é H e  $R_{23}$  é OH.

2a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o esteróide angiostático estar presente numa concentração variando entre cerca de 0,005 e 2,0%, em peso.

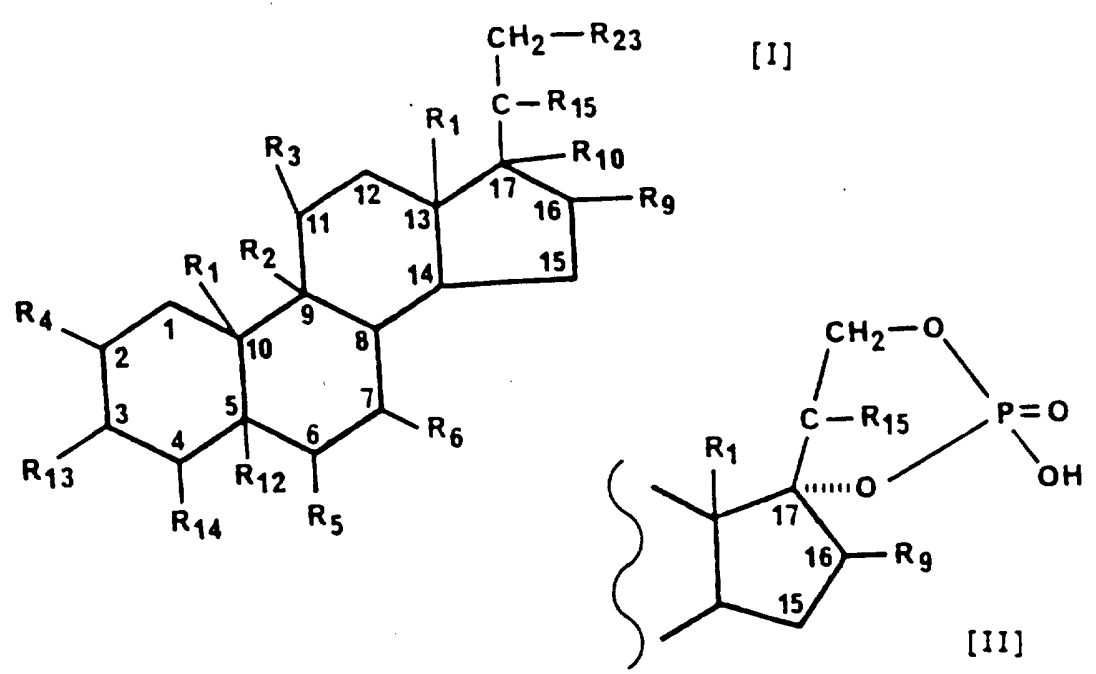
3a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o esteróide angiostático compreender tetra-hidrocor-texolona ou os seus sais farmacologicamente aceitáveis.

4a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o esteróide angiostático compreender 6 $\alpha$ -fluoro-17 $\alpha$ ,21-di-hidroxi-16 $\beta$ -metil-pregna-4,9(11)-dieno-3,20-diona ou seus sais farmacologicamente aceitáveis.

5a. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o esteróide angiostático compreender 4,9(11)-pregna-dien-17 $\alpha$ ,21-diol-3,20-diona ou os seus sais farmacologicamente aceitáveis.

6a. - Método para o controlo da hipertensão ocular associada a glaucoma de angulo aberto primário, caracterizado por compreender:

a administração de uma quantidade terapêuticamente eficaz de um esteróide angiostático tendo a fórmula:



em que  $R_1$  é  $\beta\text{-CH}_3$  ou  $\beta\text{-CH}_2\text{H}_5$ ;  
 $R_2$  é H ou  $-\text{Cl}$ ;  
 $R_3$  é H,  $=\text{O}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ alquil,  $-\text{OC}(=\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ alquil,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{ARIL}$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R})_2$  ou  $\alpha\text{-OC}(=\text{O})\text{OR}_7$ , em que ARILO é furilo, tienilo, pirrolilo, ou piridilo e cada uma das referidas porções é substituída facultativamente com um ou dois grupos  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alquilo, ou ARILO é  $-(\text{CH}_2)_f\text{-fenil}$  em que f é 0 ou 2 e o anel fenilo é substituído facultativamente com 1 a 3 grupos seleccionados de entre cloro, fluoro, bromo,  $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alquilo,  $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alcoxi, tio $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alcoxi,  $\text{Cl}_3\text{C-}$ ,  $\text{F}_3\text{C-}$ ,  $-\text{NH}_2$  e  $-\text{NHCOCH}_3$  e R é hidrogénio,  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ alquilo, ou fenilo e cada R pode ser igual ou diferente, e  $R_7$  é ARILO tal como é aqui definido, ou  $(\text{C}_1\text{-C}_{12})$ alquilo;  
 ou  
 em que  $R_2$  e  $R_3$  tomados em conjunto são oxigénio  $(-\text{O}-)$  ligando posições C-9 e C-11; ou



em que  $R_2$  e  $R_3$  tomados em conjunto formam uma dupla ligação entre as posições C-9 e C-11;

ou  $R_2$  é  $\alpha$ -F e  $R_3$  é  $\beta$ -OH;

ou  $R_2$  é  $\alpha$ -Cl e  $R_3$  é  $\beta$ -Cl;

e  $R_4$  é H,  $\text{CH}_3$ , Cl ou F;

$R_5$  é H, OH, F, Cl, Br,  $\text{CH}_3$ , fenilo, vinilo ou alilo;

$R_6$  é H ou  $\text{CH}_3$ ;

$R_9$  é H, OH,  $\text{CH}_3$ , F ou  $=\text{CH}_2$ ;

$R_{10}$  é H, OH,  $\text{CH}_3$  ou  $R_{10}$  forma uma segunda ligação entre as posições C-16 e C-17;

$R_{12}$  é -H ou forma uma dupla ligação com  $R_{14}$ ;

$R_{13}$  é H, -OH, =O,  $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ , ou  $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_t\text{COOH}$  onde t é um número inteiro de 2 a 6;

$R_{14}$  é H ou forma uma dupla ligação com  $R_{12}$ ;

$R_{15}$  é =O ou -OH;

e  $R_{23}$  com  $R_{10}$  forma um fosfato ciclico tal como é indicado pela Fórmula II;

em que  $R_9$  e  $R_{15}$  têm o significado definido anteriormente;

ou em que  $R_{23}$  é -OH,  $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_{11}$ ,  $-\text{O}-\text{P}(\text{O})-(\text{OH})_2$ , ou  $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_t\text{COOH}$  em que t é um número inteiro de 2 a 6; e  $R_{11}$  é

$-\text{Y}-(\text{CH}_2)_n-\text{X}-(\text{CH}_2)_m-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{Y}-(\text{CH}_2)_p-\text{X}'-(\text{CH}_2)_q-\text{NR}_{16}\text{R}_{17}$  ou

$-\text{Z}(\text{CH}_2)_r\text{Q}$ , em que Y é uma ligação ou -O-; Y' é uma ligação, -O-, ou -S-; cada um de entre X e X' é uma ligação,  $-\text{CON}(\text{R}_{18})-$ ,

$-\text{N}(\text{R}_{18})\text{CO}-$ , -O-, -S-,  $-\text{S}(\text{O})-$ , ou  $-\text{S}(\text{O}_2)-$ ;  $R_{18}$  é hidrogénio ou

( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ )alquilo; cada um de entre  $R_{16}$  e  $R_{17}$  é um grupo alquilo inferior de 1 a 4 átomos de carbono substituído facultativamente

com um hidroxilo ou  $R_{16}$  e  $R_{17}$  tomados em conjunto com o átomo de

azoto ao qual estão ligados formam um anel heterocíclico monocíclico

seleccionado de entre pirrolidino, piperidino, morfolino,

tiomorfolino, piperazino ou N-alquil (inferior)-piperazino em que

alquilo tem de 1 a 4 átomos de carbono; n é um número inteiro de

4 a 9; m é um número inteiro de 1 a 5; p é um número inteiro de 2

a 9; q é um número inteiro de 1 a 5;

Z é uma ligação ou -O-; r é um número inteiro de 2 a 9; e Q é um dos que se seguem:

(1)  $-R_{19}-CH_2COOH$  em que  $R_{19}$  é -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>N(R<sub>20</sub>)-, ou N(R<sub>20</sub>)SO<sub>2</sub>-; e R<sub>20</sub> é hidrogénio ou (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo; com a condição do número total de átomos de carbono em R<sub>20</sub> e (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub> não ser superior a 10; ou

(2) -CO-COOH; ou

(3)  $CON(R_{21})CH(R_{22})COOH$  em que R<sub>21</sub> é H e R<sub>22</sub> é H, CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>COOH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>SH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>, ou -CH<sub>2</sub>Ph-OH (em que Ph-OH é p-hidroxifenilo);

ou R<sub>21</sub> é CH<sub>3</sub> e R<sub>22</sub> é H;

ou R<sub>21</sub> e R<sub>22</sub> tomados em conjunto são -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

ou N(R<sub>21</sub>)CH(R<sub>22</sub>)COOH tomados em conjunto é -NHCH<sub>2</sub>CONHCH<sub>2</sub>COOH; e seus sais farmacologicamente aceitáveis;

com a condição de exceptuando para o composto em que R<sub>1</sub> é -CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> e R<sub>3</sub> tomados em conjunto formam uma dupla ligação entre as posições 9 e 11, R<sub>4</sub> e R<sub>6</sub> são hidrogénio, R<sub>12</sub> e R<sub>14</sub> tomados em conjunto formam uma dupla ligação entre as posições 4 e 5, R<sub>5</sub> é α-F, R<sub>9</sub> é β-CH<sub>3</sub>, R<sub>10</sub> é α-OH, R<sub>13</sub> e R<sub>15</sub> são =O e R<sub>23</sub> é -OP(O)--(OH)<sub>2</sub>, R<sub>13</sub> é =O apenas quando R<sub>23</sub> com R<sub>10</sub> forma o fosfato cíclico anteriormente descrito e exceptuando os compostos em que R<sub>15</sub> é =O.

R<sub>10</sub> é α OH; R<sub>1</sub> é CH<sub>3</sub>; R<sub>3</sub> é β OH; R<sub>2</sub> é H;

R<sub>4</sub> é H; R<sub>13</sub> é α ou β OH; R<sub>14</sub> é H;

R<sub>12</sub> é α ou β H; R<sub>5</sub> é H; R<sub>6</sub> é H; R<sub>9</sub> é H e R<sub>23</sub> é OH.

7a. - Método de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por o esteróide angiostático estar presente numa concentração que varia entre cerca de 0,005 e 2,0%, em peso.

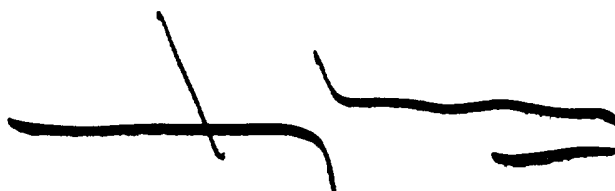
8a. - Método de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por o esteróide angiostático compreender tetra-hidrocortexolona ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

9a. - Método de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por o esteróide angiostático compreender 6 $\alpha$ -fluoro-17 $\alpha$ ,21-di-hidroxi-16 $\beta$ -metil-pregna-4,9(11)-dieno-3,20-diona ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

10a. - Método de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por o esteróide angiostático compreender 4,9(11)-pregnadien-17 $\alpha$ ,21-diol-3,20-diona ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

11a. - Método de acordo com a reivindicação 7, caracterizado por o esteróide angiostático ser administrado tópicamente ao olho.

Lisboa, 27 de Outubro de 1989



J. PEREIRA DA CRUZ  
Agente Oficial da Propriedade Industrial  
RUA VICTOR CORDEN, 10-A, 1.<sup>o</sup>  
1200 LISBOA

11

