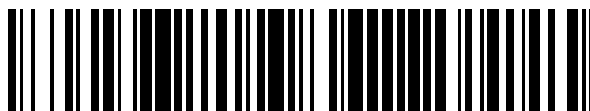


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 890 667**

51 Int. Cl.:

C07J 9/00 (2006.01)
C07J 41/00 (2006.01)
C07J 43/00 (2006.01)
C07J 51/00 (2006.01)
A61K 31/575 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61P 27/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.01.2018 PCT/CN2018/074120**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **02.08.2018 WO18137683**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.01.2018 E 18744021 (9)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.08.2021 EP 3536698**

54 Título: **Compuesto de profármaco de lanosterol y su uso del mismo**

30 Prioridad:

25.01.2017 CN 201710061039
22.09.2017 CN 201710868274

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.01.2022

73 Titular/es:

GUANGZHOU OCUSUN OPHTHALMIC BIOTECHNOLOGY CO., LTD. (100.0%)
Room 1108, 11/F, Tower A, R&F Winner Plaza, No. 100 West Huangpu Road, Tianhe District, Guangzhou Guangdong 510627, CN

72 Inventor/es:

LIU, YIZHI;
WANG, YANDONG;
LI, XIAOLIN;
LUO,ZHI;
SHEN, LIANG;
HOU, LIJUAN;
WEN, XINXIN;
HE, HAIYING;
LI, JIAN y
CHEN, SHUHUI

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 890 667 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

Compuesto de profármaco de lanosterol y su uso del mismo

Campo técnico

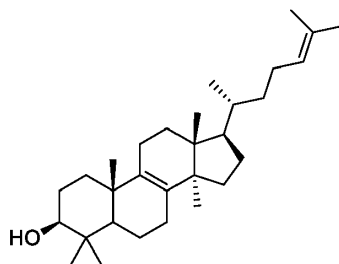
5 La presente invención se refiere a un compuesto representado por la fórmula general (II) o el compuesto específico identificado en la reivindicación 1, una sal farmacéuticamente aceptable y un isómero del mismo, y estos compuestos para el tratamiento de enfermedades oftálmicas.

Antecedentes

10 La catarata es una enfermedad ocular que se produce en el cristalino del globo ocular y la turbidez del cristalino se denomina ampliamente cataratas. El envejecimiento, la herencia, las anomalías metabólicas, los traumatismos, la radiación, el envenenamiento y la desnutrición puntual pueden dañar la cápsula del cristalino y provocar un aumento de permeabilidad y pérdida de la función de barrera, o provocar trastornos metabólicos del cristalino que den lugar a desnaturalización de la proteína del cristalino y formación de turbidez. Si el cristalino del globo ocular cambia de transparencia a opacidad y tiene un impacto sobre la luz solar que reciben los ojos, afectará a la visión ocular. Cuando el grado de turbidez del globo ocular es leve, el efecto sobre la visión es más suave, pero a medida que el grado de turbidez aumenta gradualmente, la agudeza visual aumenta y los casos graves se traducen en ceguera. La catarata es una de las enfermedades oculares más comunes que se traduce en ceguera y es una de las principales causas de la misma. Dado que el mecanismo de formación de cataratas aún no está claro, no se ha logrado ningún avance en farmacoterapia. Por tanto, actualmente el único tratamiento eficaz es el quirúrgico.

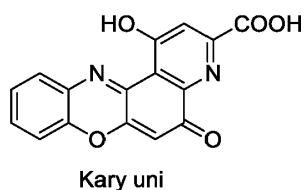
20 Aunque la mejora continua de la cirugía ha proporcionado una gran ayuda en el tratamiento de cataratas, la tasa de curación del tratamiento quirúrgico todavía está muy por debajo de la tasa de incidencia y existe la posibilidad de complicaciones graves. Por otro lado, el coste del tratamiento quirúrgico de cataratas es muy elevado, e incluso en los países desarrollados, la catarata representa una enorme carga para el sistema de cobertura médica. Por tanto, la prevención y el tratamiento con el uso de fármacos juegan un papel decisivo. En la actualidad, los fármacos terapéuticos disponibles clínicamente para cataratas incluyen: 1, inhibidores de aldosa reductasa, tales como catalina (catalina, kary uni, prifenoxinsodio), facolisina, bendazac *L*-lisina, etc.; 2, fármacos de daño anti-oxidativo, tales como glutatión, taurina, aspirina, etc.; 3, fármacos para el metabolismo de nutrientes, como vitaminas, carotenoides, etc.; 4, compuesto de hierbas chinas que incluye píldora Shihu Yeguang, píldora de Qiju Dihuang, Shijueiming San y similares. Se ha confirmado mediante ensayos clínicos a largo plazo que estos fármacos para el tratamiento de cataratas solo pueden retrasar el deterioro de la catarata, pero no revertir la afección para el tratamiento de la misma. Mientras tanto, a medida que la sociedad china comienza a envejecer, el número de pacientes con cataratas aumenta y la demanda de fármacos para cataratas se vuelve más urgente. Por lo tanto, se demandan nuevas variedades de fármacos anti-ataratas externos oftálmicos que sean seguros, muestren buen efecto curativo, intensa penetración intraocular y naturaleza estable.

35 Lanosterol es una molécula anfífila enriquecida en el cristalino que se sintetiza a partir de lanosterol sintasa (LSS) a través de una reacción de ciclación clave de la ruta sintética de colesterol y puede reducir la agregación anormal de las proteínas del cristalino y provocar la reorganización regular para restaurar la transparencia del cristal. Los estudios han demostrado que es posible detectar lanosterol sintasa en el cristalino. Además, en el estudio de ratas Shumiya con cataratas, la combinación específica de mutaciones homocigóticas de lanosterol sintasa y farnesil difosfato farnesiltransferasa 1 (FDFT1) puede aliviar los niveles de colesterol en el cristalino y provocar cataratas. Mientras tanto, estudios recientes de los inventores han encontrado que lanosterol puede reducir significativamente los agregados de proteínas del cristalino preformados *in vitro* a nivel celular. También se ha confirmado que lanosterol puede revertir la afección de cataratas y producir aclaración y transparencia del cristalino *in vivo*. Este resultado se ha publicado recientemente en *Nature* Vol 523 (7562) págs. 607-611 (2015) y el documento WO-A-2016/029199, atrajo la atención mundial ya que es una nueva molécula para la prevención y tratamiento de cataratas.



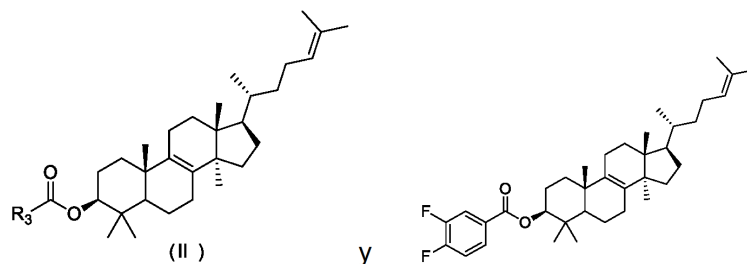
Lanosterol

45 Las gotas oftálmicas Kary uni son un medicamento producido por Santen Pharmaceutical Co., Ltd en Japón para el tratamiento de catarata senil precoz y la fórmula estructural de su principio activo se muestra a continuación:



Sumario de la presente invención

La presente invención proporciona un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que está seleccionado entre el grupo que consiste en:



5

en las que,

R₃ está seleccionado entre el grupo que consiste en arilo de 6 a 10 miembros y heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada

uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 3 R, pero R₃ no es o ;

10 cada uno de R es independientemente F, Br, NH₂, NO₂, OH, CN, COOH, CH₃-C(=O)-O- o NH₂C(=NH)NH-, o está seleccionado entre el grupo formado por alquilo C₁₋₃ y -C(=O)O-alquilo C₁₋₃, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R';

R' es F, Cl, Br, I, NH₂, NO₂, OH, CN o COOH;

el "hetero" en el heteroarilo de 5-10 miembros está seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en -NH-, N, -O- y -S-;

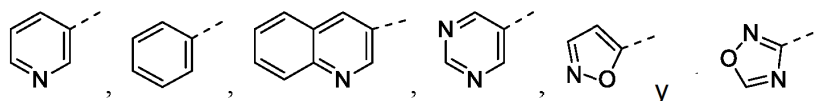
15 en cualquiera de los casos anteriores, el número de heteroátomos en el anillo del grupo heteroarilo es independientemente 1, 2 o 3.

En algunas realizaciones de la presente invención, cada uno de R es independientemente F, Br, NH₂, NO₂, OH, CN, COOH, CH₃, NH₂C(=NH)NH-, CH₃CH₂-, CF₃ o CH₃-C(=O)-O-, y otras variables son como se definen en la presente invención.

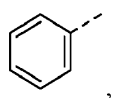
20 En algunas realizaciones de la presente invención, R₃ está seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo, tienilo, piridilo, quinolilo, pirimidilo, isoxazolilo y 1,2,4-oxadiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con

1 o 3 R, pero R₃ no es o , y otras variables son como se definen en la presente invención.

En algunas realizaciones de la presente invención, R₃ está seleccionado entre el grupo que consiste en

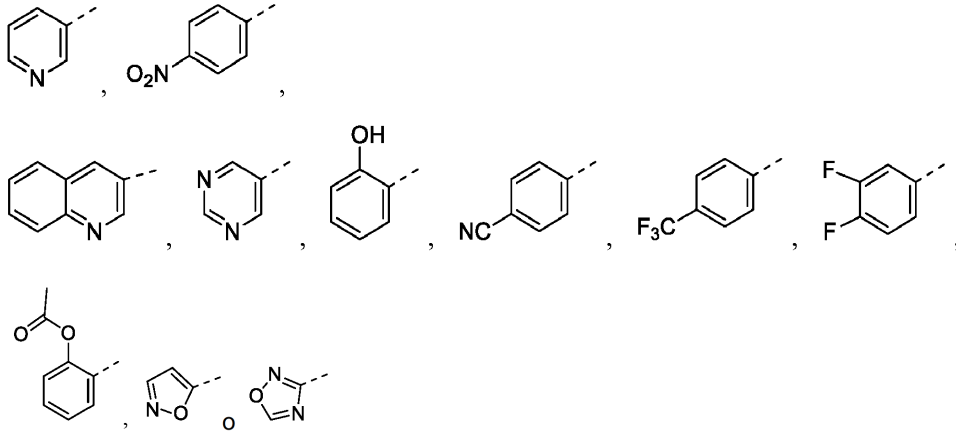


25 cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 3 R, pero R₃ no es



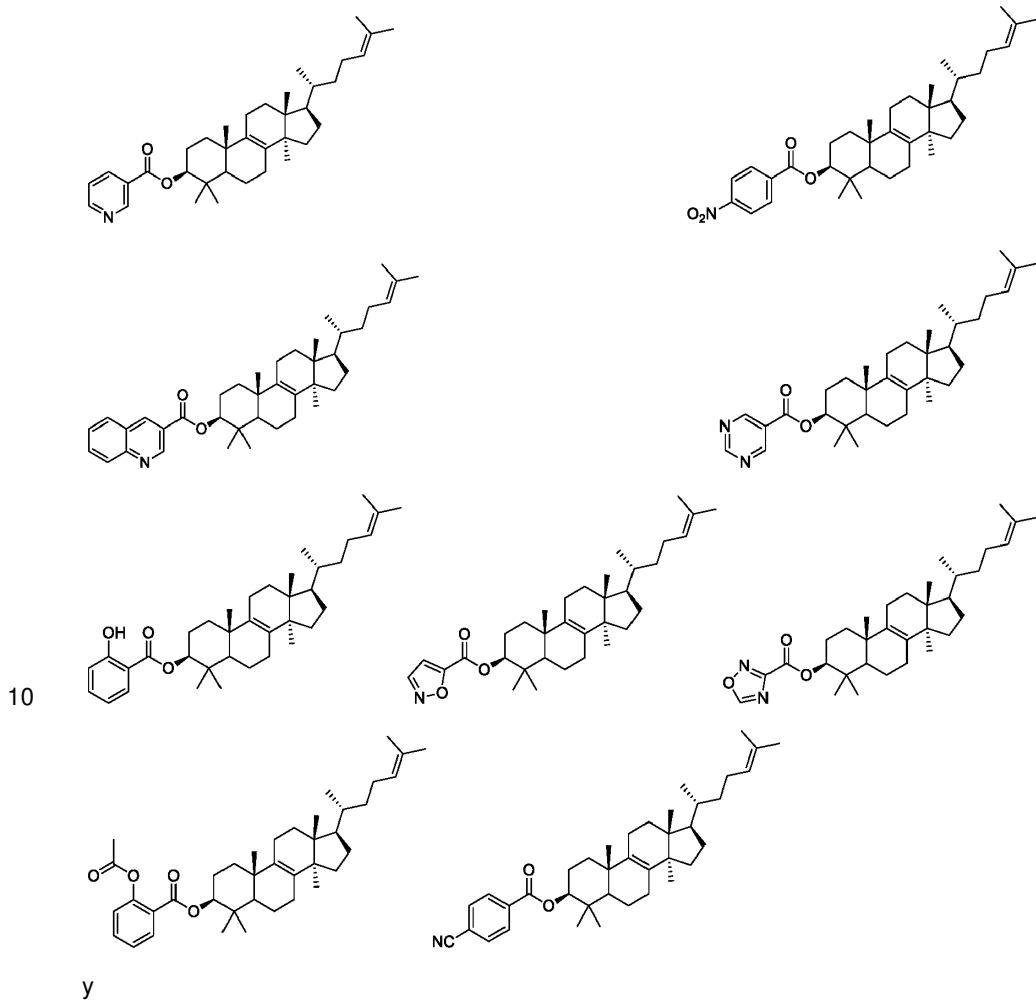
y otras variables son como se definen en la presente invención.

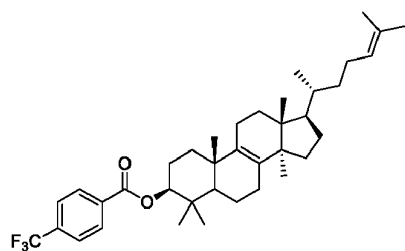
En algunas realizaciones de la presente invención, R₃ es



5 y otras variables son como se definen en la presente invención.

La presente invención también proporciona un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que está seleccionado entre el grupo que consiste en:





La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 5 La presente invención también proporciona el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable, o la composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de enfermedades oftálmicas.

En algunas realizaciones de la presente invención, el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable o la composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de cataratas.

- 10 En algunas realizaciones de la presente invención, el compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable o la composición farmacéutica para uso como gotas oftálmicas en el tratamiento de cataratas.

Campo técnico

Como profármaco novedoso de lanosterol, el compuesto de la presente invención tiene una buena permeabilidad y se puede convertir eficazmente en lanosterol *in vivo*, lo que mejora en gran medida la tasa de utilización de fármacos de lanosterol.

15 Definiciones y descripción

Las realizaciones 1, 3, 6 y 11 son realizaciones de referencia y no son de acuerdo con la invención.

- 20 A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos y frases utilizados en el presente documento tienen los siguientes significados. Un término o frase específico no se debe considerar indefinido o poco claro en ausencia de una definición particular, sino que se debe entender en el sentido común. Cuando aparezca un nombre comercial en la presente memoria, se pretende hacer referencia a su correspondiente producto básico o principio activo. La expresión "farmacéuticamente aceptable" se usa en la presente memoria en términos de aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación, que resultan apropiados para su uso en contacto con tejidos humanos y animales dentro del alcance de un juicio médico fiable, sin toxicidad, irritación, reacción alérgica excesiva u otros problemas o complicaciones, de acuerdo con una relación riesgo/beneficio razonable.

- 25 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" hace referencia a una sal del compuesto de la presente invención que se prepara haciendo reaccionar el compuesto que tiene un sustituyente específico de la presente invención con un ácido o base relativamente no tóxico. Cuando el compuesto de la presente invención contiene un grupo funcional relativamente ácido, se puede obtener una sal de adición de base poniendo en contacto la forma neutra del compuesto con una cantidad suficiente de base en una disolución pura o un disolvente inerte apropiado. La sal de adición de base farmacéuticamente aceptable incluye una sal de sodio, potasio, calcio, amonio, amina orgánica o magnesio o sales similares. Cuando el compuesto de la presente invención contiene un grupo funcional relativamente básico, se puede obtener una sal de adición de ácido poniendo en contacto la forma neutra del compuesto con una cantidad suficiente de ácido en una disolución pura o un disolvente inerte apropiado. Ejemplos de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable incluyen una sal de ácido inorgánico, en la que el ácido inorgánico incluye, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido carbónico, bicarbonato, ácido fosfórico, monohidrógeno fosfato, dihidrógeno fosfato, ácido sulfúrico, hidrógeno sulfato, ácido yodhídrico, ácido fosforoso y similares; y una sal de ácido orgánico, en la que el ácido orgánico incluye, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido isobutírico, ácido maleico, ácido malónico, ácido benzoico, ácido succínico, ácido subérico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido mandélico, ácido ftálico, ácido bencenosulfónico, ácido *p*-toluensulfónico, ácido cítrico, ácido tartárico y ácido metanosulfónico y similares; y una sal de aminoácido (tal como arginina y similares) y una sal de un ácido orgánico tal como ácido glucurónico y similares. Determinados compuestos específicos de la presente invención que contienen grupos funcionales tanto básicos como ácidos se pueden convertir en cualquier sal de adición de ácido o base.

- 35 La sal farmacéuticamente aceptable de la presente invención se puede preparar a partir del compuesto original que contiene un resto ácido o básico mediante un método químico convencional. Generalmente, dicha sal se puede preparar haciendo reaccionar la forma de ácido o base libre del compuesto con una cantidad estequiométrica de una base o ácido apropiado en agua o un disolvente orgánico o una mezcla de los mismos.

Además de la forma de sal, el compuesto proporcionado por la presente invención también existe en forma de profármaco. El profármaco del compuesto descrito en la presente memoria es el compuesto que experimenta

fácilmente un cambio químico en condiciones fisiológicas para convertirse en el compuesto de la presente invención. Adicionalmente, el profármaco se puede convertir en el compuesto de la presente invención mediante un método químico o bioquímico en un entorno *in vivo*.

5 Determinados compuestos de la presente invención pueden existir en forma no solvatada o solvatada, incluida la forma hidratada. Generalmente, la forma solvatada es equivalente a la forma no solvatada y ambas están incluidas dentro del alcance de la presente invención.











10 El compuesto de la presente invención puede tener una forma geométrica o estereoisomérica específica. La presente divulgación contempla todos estos compuestos, incluidos isómero *cis* y *trans*, enantiómero (-) y (+), enantiómero (*R*)- y (*S*), diastereoisómero, isómero (*D*), isómero (*L*) y mezcla racémica y otras mezclas, por ejemplo, una mezcla enriquecida en enantiómero o diastereoisómero. El sustituyente tal como alquilo puede tener un átomo de carbono asimétrico adicional. Todos estos isómeros y mezclas de los mismos están incluidos dentro del alcance de la presente invención.

A menos que se indique lo contrario, el término "enantiómero" o la expresión "isómero óptico" hacen referencia a estereoisómeros que son imágenes especulares entre sí.

15 A menos que se indique lo contrario, la expresión "isómero *cis-trans*" o "isómero geométrico" está provocada por la incapacidad de girar libremente de un enlace doble o sencillo de átomos de carbono en el anillo.

A menos que se indique lo contrario, el término "diastereómero" hace referencia a estereoisómeros en los que las moléculas tienen dos o más centros quirales y no son imágenes especulares entre sí.

A menos que se indique lo contrario, "(*D*)" o "(+)" significa dextrorrotación, "(*L*)" o "(-)" significa levorrotación, "(*DL*)" o "(±)" significa racemización.

20 A menos que se indique lo contrario, la configuración absoluta de un centro estereogénico está representada por un enlace sólido acuñado () y un enlace discontinuo acuñado () , y la configuración relativa de un centro estereogénico está representada por un enlace sólido recto () y un enlace discontinuo recto () , una línea ondulada () representa un enlace sólido acuñado () o un enlace discontinuo acuñado () , o una línea ondulada () representa un enlace sólido recto () y un enlace discontinuo recto () .

25 A menos que se indique lo contrario, el término "tautómero" o la expresión "forma tautomérica" significan que los diferentes isómeros funcionales están en equilibrio dinámico a temperatura ambiente y se pueden convertir rápidamente entre sí. Si los tautómeros son posibles (como en disolución), se puede lograr el equilibrio químico de los tautómeros. Por ejemplo, los tautómeros de protón (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones por medio de transferencia de protón, tales como isomerización de ceto-enol e isomerización de imina-enamina. El tautómero de valencia incluye la transformación mutua de algunos electrones codificados. Un ejemplo específico de tautomerización de ceto-enol es la interconversión entre dos tautómeros de pentano-2,4-diona y 4-hidroxipent-3-en-2-ona.

30

A menos que se indique lo contrario, las expresiones "enriquecido en un isómero", "enriquecido en isómero", "enriquecido en un enantiómero" o "enriquecido en enantiómero" se refieren a que el contenido de uno de los isómeros o enantiómeros es inferior a un 100 %, y el contenido del isómero o enantiómero es de un 60 % o más, o un 70 % o más, o un 80 % o más, o un 90 % o más, o un 95 % o más, o un 96 % o más, o un 97 % o más, o un 98 % o más, o un 99 % o más, o un 99,5 % o más, o un 99,6 % o más, o un 99,7 % o más, o un 99,8 % o más, o un 99,9 % o más.

35

A menos que se indique lo contrario, las expresiones "exceso de isómero" o "exceso de enantiómero" se refieren a la diferencia entre los porcentajes relativos de los dos isómeros axialmente quirales. Por ejemplo, cuando el contenido de un isómero o enantiómero es de un 90 % y el otro es de un 10 %, entonces el exceso de isómero o enantiómero (valor ee) es de un 80 %.

40

El isómero (*R*)- y (*S*)- ópticamente activo, o isómero *D* y *L*, se puede preparar usando síntesis quiral o reactivos quirales u otras técnicas convencionales. Si se va a obtener un tipo de enantiómero de un compuesto concreto de la presente invención, el enantiómero puro deseado se puede obtener mediante síntesis asimétrica o acción derivada del auxiliar quiral, seguido de separación de la mezcla diastereoisomérica resultante y escisión del grupo auxiliar. Alternativamente, cuando la molécula contiene un grupo funcional básico (tal como amino) o un grupo funcional ácido (tal como carboxilo), el compuesto reacciona con un ácido o base ópticamente activos apropiados para formar una sal del isómero diastereomérico, que posteriormente se somete a resolución diastereomérica mediante métodos convencionales en la técnica para dar lugar al enantiómero puro. Además, el enantiómero y el diastereoisómero generalmente se aíslan mediante cromatografía, que usa una fase estacionaria quiral y opcionalmente una combinación con un método de derivado químico (por ejemplo, carbamato generado a partir de amina). El compuesto de la presente invención puede contener una proporción no natural de isótopo atómico en uno o más de un átomo(s) que constituye el compuesto. Por ejemplo, el compuesto se puede marcar radiactivamente con un isótopo radiactivo, tal como tritio (³H), yodo-125 (¹²⁵I) o C-14 (¹⁴C). En otro ejemplo, el hidrógeno se puede reemplazar por hidrógeno pesado para formar un fármaco deuterado, y el enlace compuesto por bario y carbono es más fuerte que el enlace

45

50

55

formado por hidrógeno y carbono comunes. En comparación con los fármacos no deuterados, los fármacos deuterados tienen menores efectos secundarios y una mayor estabilidad de fármaco, mejorando la eficacia y prolongando la semivida biológica del fármaco. Todas las variaciones isotópicas del compuesto de la presente invención, ya sean radiactivas o no, quedan incluidas dentro del alcance de la presente invención. La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier agente o medio de vehículo que sea capaz de administrar una cantidad eficaz de la sustancia activa de la presente invención, no interfiera con la actividad biológica de la sustancia activa y no tenga efectos secundarios tóxicos sobre el hospedador o paciente. El vehículo representativo incluye agua, aceite, vegetal y mineral, base de crema, base de loción, base de pomada y similares. La base incluye un agente de suspensión, un espesante, un potenciador de la penetración y similares. Sus formulaciones son bien conocidas por los expertos en el campo cosmético o en el campo farmacéutico tópico.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o condición subsiguiente puede suceder, pero no es un requisito, que el término incluye el caso en el que el evento o condición sucede y el caso en el que el evento o condición no sucede.


El término "sustituido" significa que uno o más átomo(s) de hidrógeno en un átomo específico está(n) sustituido(s) con el sustituyente, incluyendo las variantes de deuterio e hidrógeno, siempre que la valencia del átomo específico sea normal y el compuesto sustituido sea estable. Cuando el sustituyente es oxígeno (es decir, =O), significa que dos átomos de hidrógeno están sustituidos. Las posiciones en el anillo aromático no se pueden sustituir por oxígeno. La expresión "opcionalmente sustituido" significa que un átomo puede estar sustituido con un sustituyente o no, a menos que se especifique lo contrario, el tipo y número del sustituyente pueden ser arbitrarios siempre que resulte químicamente viable.


Cuando cualquier variable (tal como R) aparece en la constitución o estructura del compuesto más de una vez, la definición de variable en cada caso es independiente. De este modo, por ejemplo, si un grupo está sustituido con 0-2 R, el grupo puede estar opcionalmente sustituido con hasta dos R, en el que la definición de R en cada caso es independiente. Además, se permite una combinación del sustituyente y/o la variante del mismo solo cuando la combinación da como resultado un compuesto estable.

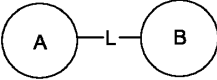
Cuando el número de un grupo de enlace es 0, tal como $-(CRR)_0-$, significa que el grupo de enlace es un enlace sencillo.

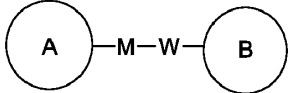
Cuando una de las variables está seleccionada entre un enlace sencillo, significa que los dos grupos unidos por el enlace sencillo están directamente conectados. Por ejemplo, cuando L en A-L-Z representa un enlace sencillo, la estructura de A-L-Z es en realidad A-Z.

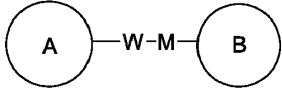
Cuando un sustituyente está ausente, significa que el sustituyente no existe. Por ejemplo, cuando X está ausente en A-X, la estructura de A-X es en realidad A. Cuando un sustituyente se puede unir a más de un átomo en un anillo,

dicho sustituyente se puede unir a cualquier átomo del anillo. Por ejemplo, la unidad estructural 

o  significa que el sustituyente R puede estar ubicado en cualquier posición del ciclohexilo o ciclohexadieno. Cuando el sustituyente enumerativo no indica en qué átomo está unido al grupo objeto de sustitución, dicho sustituyente puede estar unido por cualquier átomo del mismo. Por ejemplo, cuando piridilo actúa como sustituyente, se puede unir al grupo objeto de sustitución por medio de cualquier átomo de carbono en el anillo de piridina. Cuando el grupo de enlace enumerativo no indica la dirección de enlace, esta es arbitraria, por ejemplo, el

grupo de enlace L presente en  es -MW-, luego -MW- puede unir el anillo A y el anillo B para

formar  en la misma dirección que el orden de lectura de izquierda a derecha, y forma

 en la dirección contraria al orden de lectura de izquierda a derecha. Se permite una combinación del grupo de enlace, sustituyente y/o variantes del mismo solo cuando dicha combinación pueda dar como resultado un compuesto estable.

A menos que se especifique lo contrario, el término "anillo" se refiere a un cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquenilo, cicloalquinilo, heterocicloalquinilo, arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido. El llamado anillo incluye un solo anillo, un conjunto de anillos, un anillo en espiral, un anillo condensado o un anillo con puente. El número del átomo en el anillo se define normalmente como el número de miembro del anillo, por ejemplo, un "anillo de 5-7 miembros" significa que de 5 a 7 átomos están dispuestos en el anillo. A menos que se especifique lo contrario, el anillo contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos. Por tanto, un "anillo de 5-7 miembros" incluye, por ejemplo, fenilo, piridinilo y piperidinilo; por otro lado, la expresión "anillo de heterocicloalquilo de 5-7 miembros" incluye piridilo

y piperidinilo, pero excluye fenilo. El término "anillo" también incluye un sistema de anillos que contiene al menos un anillo, en el que cada anillo cumple independientemente la definición anterior.

A menos que se especifique lo contrario, el término "heterociclo" o "heterociclilo" se refiere a un anillo estable monocíclico, bicíclico o tricíclico que contiene un heteroátomo o un grupo de heteroátomos, que puede ser saturado, parcialmente insaturado o insaturado (aromático) y puede contener átomos de carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente entre N, O y S, en los que cualesquiera de los heterociclos anteriores se pueden condensar con un anillo de benceno para formar un anillo bicíclico. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre se pueden oxidar opcionalmente (es decir, NO y S(O)_p, p es 1 o 2). El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o no sustituido (es decir, N o NR, en el que R es H u otros sustituyentes ya definidos en la presente memoria). El heterociclo se puede unir al grupo colgante de cualquier heteroátomo o átomo de carbono para formar una estructura estable. Si el compuesto resultante es estable, el heterociclo descrito en la presente memoria puede tener una sustitución en una posición de carbono o nitrógeno. El átomo de nitrógeno del heterociclo está opcionalmente cuaternizado. En una realización preferida, cuando el número total de átomos de S y O del heterociclo es mayor que 1, el heteroátomo no es adyacente entre sí. En otra realización preferida, el número total de átomos de S y O del heterociclo no es mayor que 1. Como se usa en la presente memoria, la expresión "grupo heterocíclico aromático" o el término "heteroarilo" se refiere a un anillo estable de 5, 6 o 7 miembros o anillo aromático heterocíclico monocíclico o bicíclico de 7, 8, 9 o 10 miembros que contiene átomos de carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo seleccionados independientemente entre N, O y S. El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o no sustituido (es decir, N o NR, donde R es H u otros sustituyentes ya definidos en la presente memoria). Los heteroátomos de nitrógeno y azufre se pueden oxidar de manera opcional (es decir, NO y S(O)_p, p es 1 o 2). El número total de átomos de S y O de un heterociclo aromático no es mayor que uno. El anillo con puente también se incluye en la definición de heterociclo. Un anillo con puente se forma cuando uno o más de un átomo (es decir, C, O, N o S) se enlazan con dos átomos de carbono o nitrógeno no adyacentes. El anillo con puente preferido incluye, pero sin limitación, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno y un grupo carbono-nitrógeno. Vale la pena señalar que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. En un anillo con puente, el sustituyente de anillo también puede estar presente en el puente.

Los ejemplos de compuesto heterocíclico incluyen, pero sin limitación: acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, bencimidazolinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, dihidrobenzofurano, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2*H*,6*H*-1,5-2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-*b*] tetrahydrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1*H*-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3*H*-indolilo, isobenzofuranilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, metilendioxfenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, hidroxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, benzodiazepinilo, fenoloxazinilo ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperodinilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirodazínilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2*H*-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4*H*-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydrodoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrazolilo, 6*H*-1,2,5-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiofenilo, tienooxazolilo, tienotiazolilo, tienoimidazol, tienilo, triazinilo, 1*H*-1,2,3-triazolilo, 2*H*-1,2,3-triazolilo, 1*H*-1,2,4-triazolilo, 4*H*-1,2,4-triazolilo y xantenilo. También se incluyen compuestos de anillo condensado y espiró.

A menos que se especifique lo contrario, el término "hidrocarbilo" o sus hipónimos (por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo y arilo, etc.), por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo de hidrocarburo lineal, de cadena ramificada o cíclica o cualquier combinación de los mismos. Pueden estar completamente saturados (por ejemplo, alquilo), mono o poliinsaturados (por ejemplo, alquenilo, alquinilo y arilo), pueden estar mono, di o polisustituidos, pueden ser monovalentes (por ejemplo, metilo), divalentes (por ejemplo, metileno) o multivalentes (por ejemplo, metenilo), también pueden incluir un grupo divalente o multivalente, tener un número específico de átomos de carbono (por ejemplo, C₁-C₁₂ indica de 1 a 12 átomos de carbono, C₁₋₁₂ está seleccionado entre el grupo que consiste en C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁ y C₁₂; C₃₋₁₂ está seleccionado entre el grupo que consiste en C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁ y C₁₂). El término "hidrocarbilo" incluye, pero sin limitación, hidrocarbilo alifático e hidrocarbilo aromático. El hidrocarbilo alifático incluye hidrocarbilo lineal y cíclico, específicamente incluye, pero sin limitación, alquilo, alquenilo y alquinilo. El hidrocarbilo aromático incluye, pero sin limitación, hidrocarbilo aromático de 6-12 miembros tal como fenilo, naftilo y similares. En algunas realizaciones, el término "hidrocarbilo" se refiere a un grupo atómico lineal o ramificado o una combinación de los mismos que puede estar completamente saturado, mono o poliinsaturado y puede incluir un grupo divalente o multivalente. Los ejemplos de grupo hidrocarbilo saturado incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, isobutilo, ciclohexilo, (ciclohexil)metilo, ciclopropilmetilo y los homólogos o isómeros de *n*-amilo, *n*-hexilo, *n*-heptilo, *n*-octilo y otros grupos atómicos. El hidrocarbilo insaturado tiene uno o más de un doble o triple enlace. Los ejemplos de alquilo insaturado incluyen, pero sin limitación, vinilo, 2-propenilo, butenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2- (butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo), etinilo, 1- y 3-propinilo, 3-butenilo y más homólogos e isómeros superiores.

A menos que se especifique lo contrario, el término "heterohidrocarbilo" o sus hipónimos (tales como heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo y heteroarilo, etc.), por sí mismo o en combinación con otro término, se refiere a un grupo hidrocarburo estable lineal, ramificado o cíclico o cualquier combinación de los mismos, que tiene un número

especificado de átomos de carbono y al menos un heteroátomo. En algunas realizaciones, el término "heteroalquilo" por sí mismo o en combinación con otro término se refiere a una cadena lineal estable, grupo de hidrocarburo ramificado o una combinación de los mismos, que tiene un número especificado de átomos de carbono y al menos un heteroátomo. En una realización específica, el heteroátomo está seleccionado entre B, O, N y S, en donde los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados y el átomo de nitrógeno está opcionalmente cuaternizado. El heteroátomo o grupo de heteroátomos se puede ubicar en cualquier posición interior de un heterohidrocarbilo, incluida la posición en la que el hidrocarbilo se une a la parte restante de la molécula. Pero los términos "alcoxi", "alquilamino" y "alquiltio" (o tioalcoxi) se usan con un significado convencional y se refieren a un grupo alquilo conectado a la parte restante de la molécula mediante un átomo de oxígeno, un amino o un átomo de azufre, respectivamente. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$, $-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ y $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$. Pueden estar presentes hasta dos heteroátomos consecutivos, tales como, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$.

A menos que se especifique lo contrario, el término "ciclohidrocarbilo", "heterociclohidrocarbilo" o sus hipónimos (tales como arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquenilo, cicloalquinilo, heterocicloalquinilo, etc.) por sí mismo o en combinación con otro término se refiere a "hidrocarbilo" o "heterohidrocarbilo" ciclado. Además, para heterohidrocarbilo o heterociclohidrocarbilo (por ejemplo, heteroalquilo y heterocicloalquilo), un heteroátomo puede ocupar la posición en la que el heterociclo se une a la posición restante de la molécula. Los ejemplos del cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, cicloheptilo y similares. Los ejemplos no limitantes de heterocicloalquilo incluyen 1-(1,2,5,6-tetrahidropiridilo), 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-morfolinilo, 3-morfolinilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidro-tiofen-2-ilo, tetrahidro-tiofen-3-ilo, 1-piperazinilo y 2-piperazinilo.

A menos que se especifique lo contrario, el término "alquilo" se refiere a un grupo de hidrocarburo saturado ramificado o de cadena lineal, que puede estar monosustituido (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{F}$) o polisustituido (por ejemplo, $-\text{CF}_3$), puede ser monovalente (por ejemplo, metilo), divalente (por ejemplo, metileno) o multivalente (por ejemplo, metenilo). Los ejemplos de alquilo incluyen metilo (Me), etilo (Et), propilo (tal como *n*-propilo e isopropilo), butilo (tal como *n*-butilo, isobutilo, *s*-butilo, *t*-butilo), pentilo (tal como *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo) y similares.

A menos que se especifique lo contrario, el término "alquenilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más de un doble enlace carbono-carbono en cualquier posición de la cadena, puede ser monosustituido o polisustituido y puede ser monovalente, divalente o multivalente. Los ejemplos de alquenilo incluyen etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, butadienilo, pentadienilo, hexadienilo y similares.

A menos que se especifique lo contrario, el término "alquinilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más de un triple enlace carbono-carbono en cualquier posición de la cadena, puede ser monosustituido o polisustituido y puede ser monovalente, divalente o multivalente. Los ejemplos de alquinilo incluyen etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y similares.

A menos que se especifique lo contrario, cicloalquilo incluye cualquier hidrocarbilo cíclico o policíclico estable, y cualquier átomo de carbono está saturado, puede estar monosustituido o polisustituido y puede ser monovalente, divalente o multivalente. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, norbornanilo, [2.2.2]bicyclooctano, [4.4.0]bicyclodecanilo y similares.

A menos que se especifique lo contrario, cicloalquenilo incluye cualquier hidrocarbilo cíclico o policíclico estable que tenga uno o más de un enlace sencillo carbono-carbono insaturado en cualquier posición del anillo, puede estar monosustituido o polisustituido y puede ser monovalente, divalente o multivalente. Los ejemplos del cicloalquenilo incluyen, pero sin limitación, ciclopentenilo, ciclohexenilo y similares.

A menos que se especifique lo contrario, cicloalquinilo incluye cualquier hidrocarbilo cíclico o policíclico estable que tenga uno o más triples enlaces carbono-carbono en cualquier posición del anillo, puede estar monosustituido o polisustituido y puede ser monovalente, divalente o multivalente.

A menos que se especifique lo contrario, "cicloalquenilalquilo" o "cicloalquenilalquilo" se refiere a un alquilo sustituido con cicloalquenilo.

A menos que se especifique lo contrario, "cicloalquinilalquilo" o "cicloalquinilalquilo" se refiere a alquilo sustituido con cicloalquinilo.

A menos que se especifique lo contrario, el término "halo" o "halógeno" por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Además, el término "haloalquilo" pretende incluir monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, se entiende que el término "haloalquilo (C_1-C_4)" incluye, pero sin limitación, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo y similares. A menos que se especifique lo contrario, los ejemplos de haloalquilo incluyen, pero sin limitación, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo y pentacloroetilo.

El término "alcoxi" representa cualquier alquilo definido anteriormente que tiene un número específico de átomos de carbono unidos por un puente de oxígeno. A menos que se especifique lo contrario, alcoxi C_{1-6} incluye alcoxi C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 y C_6 . Los ejemplos de alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi, *n*-pentiloxi y *S*-pentoxi.

A menos que se especifique lo contrario, el término "arilo" se refiere a un sustituyente aromático poliinsaturado, puede ser mono, di o polisustituído, puede ser monovalente, divalente o multivalente, puede ser un anillo individual o un anillo múltiple (por ejemplo, de uno a tres anillos; en los que al menos un anillo es aromático), que están condensados entre sí o conectados de forma covalente. El término "heteroarilo" se refiere a un arilo (o anillo) que contiene de uno a cuatro heteroátomos. En un ejemplo ilustrativo, el heteroátomo está seleccionado entre B, O, N y S, en el que los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados y el átomo de nitrógeno está opcionalmente cuaternizado. Un heteroarilo se puede unir a la parte restante de una molécula a través de un heteroátomo. Los ejemplos no limitantes de arilo o heteroarilo incluyen fenilo, naftilo, bifenilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, pirazinilo, oxazolilo, fenil-oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, furanilo, tienilo, piridilo, pirimidinil benzotiazolilo, purinilo, benciimidazolilo, indolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, quinolilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-benzotiazolilo, purinilo, 2-benciimidazolilo, 5-indolilo, 1-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 3-quinolilo y 6-quinolilo. El sustituyente de cualquiera de los sistemas de anillo arilo y heteroarilo anteriores está seleccionado entre el sustituyente aceptable descrito a continuación.

A menos que se especifique lo contrario, cuando se combina con otros términos (tales como ariloxi, ariltio, arilalquilo), el arilo incluye el anillo de arilo y heteroarilo como se ha definido con anterioridad. Por lo tanto, se entiende que el término "arilalquilo" incluye el grupo (por ejemplo, bencilo, fenetilo, piridilmetilo, etc.) donde un arilo está unido a un alquilo, incluyendo un alquilo donde el átomo de carbono (por ejemplo, metileno) ha sido reemplazado por un átomo, tal como oxígeno, por ejemplo, fenoximetilo, 2-piridiloximetil-3-(1-naftiloxi)propilo y similares.

La expresión "grupo saliente" se refiere a un grupo funcional o átomo que puede ser reemplazado por otro grupo funcional o átomo a través de una reacción de sustitución (tal como una reacción de sustitución por afinidad). Por ejemplo, los grupos salientes representativos incluyen triflato; cloro, bromo y yodo; grupo sulfonato, tal como mesilato, tosilato, *p*-bromobenzenosulfonato, *p*-toluenosulfonatos y similares; aciloxi, como acetoxi, trifluoroacetoxi y similares.

La expresión "grupo protector" incluye, pero sin limitación, "grupo protector de amino", "grupo protector de hidroxilo" o "grupo protector de mercapto". La expresión "grupo protector de amino" se refiere a un grupo protector adecuado para bloquear la reacción secundaria en el nitrógeno de un amino. Los grupos protectores de amino representativos incluyen, pero sin limitación: formilo; acilo, tal como alcanolilo (por ejemplo, acetilo, tricloroacetilo o trifluoroacetilo); alcóxicarbonilo, tal como *terc*-butoxicarbonilo (Boc); arilmetoxicarbonilo tal como benciloxicarbonilo (Cbz) y 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc); arilmetilo tal como bencilo (Bn), tritilo (Tr), 1,1-bis-(4'-metoxifenil)metilo; sililo tal como trimetilsililo (TMS) y *terc*-butildimetilsililo (TBS) y similares. La expresión "grupo protector de hidroxilo" se refiere a un grupo protector adecuado para bloquear la reacción secundaria en hidroxilo. Los grupos protectores de hidroxilo representativos incluyen, pero sin limitación: alquilo tal como metilo, etilo y *terc*-butilo; acilo tal como alcanolilo (por ejemplo, acetilo); arilmetilo como bencilo (Bn), *p*-metoxibencilo (PMB), 9-fluorenilmetilo (Fm) y difenilmetilo (benzhidrido, DPM); sililo tal como trimetilsililo (TMS) y *terc*-butil dimetilsililo (TBS) y similares.

El compuesto de la presente invención se puede preparar mediante una diversidad de métodos sintéticos bien conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo la siguiente realización enumerativa, la realización formada por la siguiente realización enumerativa en combinación con otros métodos de síntesis química y la sustitución equivalente bien conocida por los expertos en la técnica. La realización preferida incluye, pero sin limitación, la realización de la presente invención.

Todos los disolventes usados en la presente invención están comercialmente disponibles. La presente invención emplea las siguientes abreviaturas: ac representa acuoso; HATU representa *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N,N'*-hexafluorofosfato de tetrametiluronio; EDC representa clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida; *m*-CPBA significa ácido 3-cloroperoxibenzoico; eq representa equivalente o igual; CDI representa carbonildiimidazol; DCM representa diclorometano; PE representa éter de petróleo; DIAD significa azodiformiato de diisopropilo; DMF representa *N,N*-dimetilformamida; DMSO representa sulfóxido de dimetilo; EtOAc representa acetato de etilo; EtOH representa etanol; MeOH representa metanol; CBz representa benciloxicarbonilo, que es un grupo protector de amina; BOC representa *terc*-butilcarbonilo, que es un grupo protector de amina; HOAc representa ácido acético; NaCNBH₃ representa cianoborohidruro de sodio; r.t. representa temperatura ambiente; O/N representa durante la noche; THF representa tetrahidrofurano; Boc₂O representa dicarbonato de di-*terc*-butilo; TFA representa ácido trifluoroacético; DIPEA representa etil-diisopropilamina; SOCl₂ representa cloruro de tionilo; CS₂ representa disulfuro de carbono; TsOH representa ácido *p*-toluenosulfónico; NFSI representa *N*-fluorobenzenosulfonimida; NCS representa 1-cloropirrolidin-2,5-diona; *n*-Bu₄NF representa fluoruro de tetrabutilamonio; *i*PrOH representa 2-propanol; pf representa punto de fusión; LDA representa diisopropilamida de litio; el profármaco de lanosterol 026 representa el compuesto 8 de la presente invención, es decir, la realización 8.

Los compuestos se nombran manualmente o mediante el software ChemDraw®, los compuestos disponibles comercialmente utilizan los nombres de su directorio de proveedores.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es el efecto de lanosterol y sus gotas oftálmicas de profármaco 026 en el modelo de catarata neonatal de conejo neozelandés inducida por selenito de sodio observado por lámpara de rendija. NC: grupo de control normal; MC: grupo de control modelo; PC: grupo de control positivo; LT: grupo de tratamiento de gotas oftálmicas de lanosterol; 026: grupo de tratamiento de gotas oftálmicas de profármaco 026 de lanosterol.

La Figura 2 es la comparación de transparencia de cristalino del modelo de catarata neonatal de conejo neozelandés inducida por selenito de sodio en cada grupo *in vitro* después de 42 días de administración. NC: grupo de control normal; MC: grupo de control modelo; PC: grupo de control positivo; LT: grupo de tratamiento de gotas oftálmicas de lanosterol; 026: grupo de tratamiento de gotas oftálmicas de profármaco 026 de lanosterol. La cuadrícula es de 2,12x2,12 mm.

La Figura 3 es la comparación de actividad de glutatión peroxidasa (GSH-PX) de cristalino del modelo de catarata neonatal de conejo neozelandés inducida por selenito de sodio después de 42 días de administración. NC: grupo de control normal; MC: grupo de control modelo; PC: grupo de control positivo; LT: grupo de tratamiento de gotas oftálmicas de lanosterol; 026: grupo de tratamiento de gotas oftálmicas de profármaco 026 de lanosterol. V.S NC: ** representa $p < 0,01$, * representa $p < 0,05$; V.S MC: ## representa $p < 0,01$, # representa $p < 0,05$; V.S PC: ++ representa $p < 0,01$, + representa $p < 0,05$.

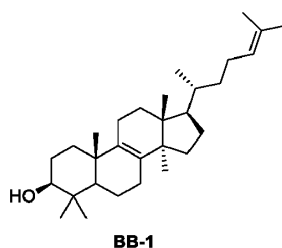
La Figura 4 es el efecto de lanosterol y sus gotas oftálmicas de profármaco 026 en el modelo de catarata de conejo neozelandés inducida por rayos ultravioleta observada mediante lámpara de rendija. NC: grupo de control normal; MC: grupo de control modelo; PC: grupo de control positivo; LT: grupo de tratamiento de gotas oftálmicas de lanosterol; 026: grupo de tratamiento de gotas oftálmicas de profármaco 026 de lanosterol.

La Figura 5 es la comparación de transparencia de cristalino de catarata de conejo neozelandés inducida por rayos ultravioleta en cada grupo *in vitro* después de 42 días de administración. NC: grupo de control normal; MC: grupo de control modelo; PC: grupo de control positivo; LT: grupo de tratamiento de gotas oftálmicas de lanosterol; 026: grupo de tratamiento de gotas oftálmicas de profármaco 026 de lanosterol. La cuadrícula es de 2,12x2,12 mm.

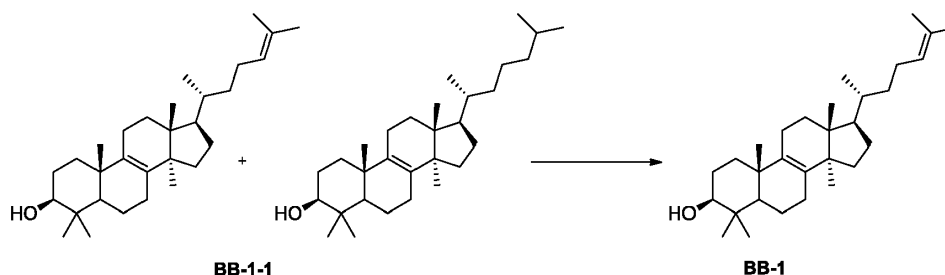
La Figura 6 es la comparación de actividad de glutatión peroxidasa (GSH-PX) de cristalino de la catarata neonatal de conejo neozelandés inducida por rayos ultravioleta en cada grupo después de 42 días de administración. NC: grupo de control normal; MC: grupo de control modelo; PC: grupo de control positivo; LT: grupo de tratamiento de gotas oftálmicas de lanosterol; 026: grupo de tratamiento de gotas oftálmicas de profármaco 026 de lanosterol. V.S NC: ** representa $p < 0,01$, * representa $p < 0,05$; V.S MC: ## representa $p < 0,01$, # representa $p < 0,05$; V.S PC: ++ representa $p < 0,01$, + representa $p < 0,05$.

Descripción detallada de la realización preferida

Fragmento BB-1 de la realización de referencia 1



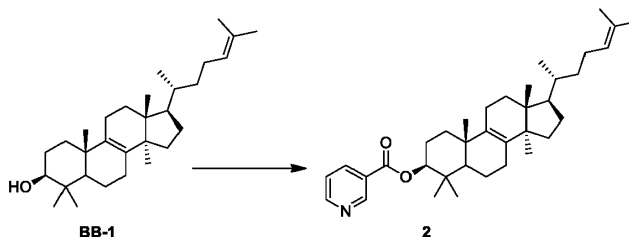
Ruta de síntesis:



Etapa 1: síntesis de compuesto BB-1

La mezcla BB-1-1 se separó mediante cromatografía de fluidos supercríticos (condición de separación: columna: Chiralpak AD-3150 x 4,6 mm D.I., 3 µm; fase móvil: A:CO₂ B:etanol (dietanolamina al 0,05 %); gradiente: B es de 5 % a 40 % en 5 minutos, a continuación B es de 40 % durante 2,5 minutos y posteriormente B es de 5 % durante

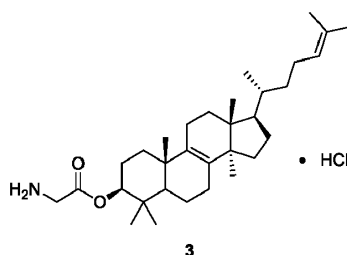
Ruta de síntesis:



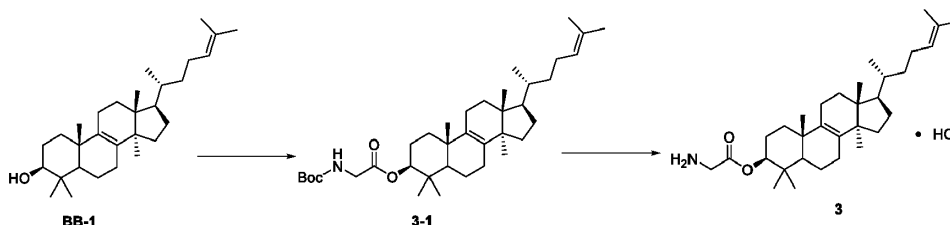
Etapa 1: síntesis de compuesto 2

5 Se disolvió el compuesto BB-1 (500 mg, 1,17 mmol) en diclorometano (10,00 ml), seguido de adición de ácido piridin-3-carboxílico (288,08 mg, 2,34 mmol), dicitclohexilcarbodiimida (555,23 mg, 2,69 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (328,76 mg, 2,3 mmol) con agitación a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, se concentró para eliminar el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con EA/PE (0-5 %) para dar el compuesto objetivo 2. RMN ¹H (400MHz, CLOROFORMO-d) δ = 9,24 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,77 (dd, J = 1,8, 4,8 Hz, 1H), 8,30 (td, J = 1,9, 8,0 Hz, 1H), 7,48-7,32 (m, 1H), 5,10 (t ancho, J = 7,0 Hz, 1H), 4,85-4,73 (m, 1 H), 2,10-1,67 (m, 17H), 1,56-1,16 (m, 10H), 1,05 (d, J = 5,0 Hz, 7H), 0,98-0,86 (m, 10H), 0,70 (s, 3H).

Realización 3



Ruta de síntesis:



15

Etapa 1: síntesis de compuesto 3-1

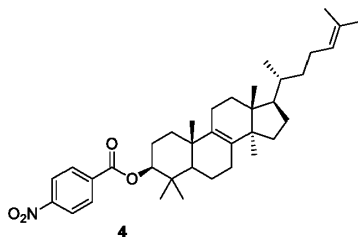
Se obtuvo el compuesto 3-1 de acuerdo con la Etapa 1 de la realización 2. RMN ¹H (400MHz, CLOROFORMO-d) δ = 5,10 (t ancho, J = 7,0 Hz, 1H), 5,00 (s ancho, 1H), 4,67-4,49 (m, 1H), 3,90 (d ancho, J = 5,3 Hz, 2H), 2,04-1,61 (m, 15H), 1,58-1,29 (m, 18H), 1,20-0,80 (m, 20H), 0,74-0,63 (m, 3H).

20 Etapa 2: síntesis de compuesto 3

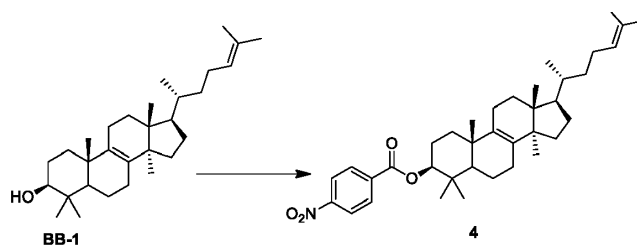
Se disolvió el compuesto 3-1 (200,00 mg, 0,3425 mmol) en diclorometano (5,00 ml) y se enfrió la mezcla a 0 °C, seguido de adición lenta de una disolución de ácido clorhídrico en acetato de etilo (0,5 M, 10,00 ml). Se calentó la mezcla lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Una vez completada la reacción, se evaporó la mezcla a sequedad a presión reducida y se preparó el compuesto objetivo 3 con ácido clorhídrico y se separó. RMN ¹H (METANOL-d₄, 400MHz): δ = 5,07-5,15 (m, 1H), 4,64-4,72 (m, 1H), 3,81-3,93 (m, 2H), 1,17-2,17 (m, 30H), 0,88-1,13 (m, 14H), 0,71-0,81 ppm (m, 3H).

25

Realización 4



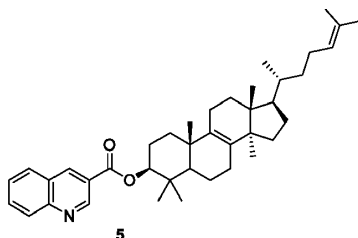
Ruta de síntesis:



5 Etapa 1: síntesis de compuesto 4

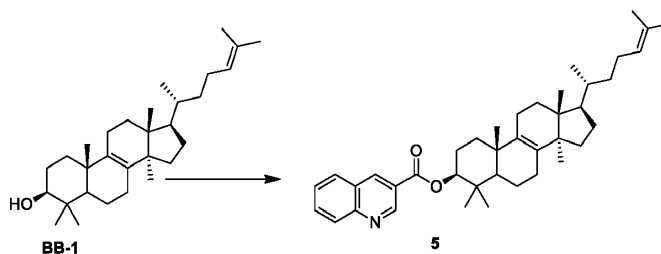
Se disolvió el compuesto BB-1 (200,00 mg, 0,4687 mmol) en diclorometano (10,00 ml), seguido de adición de 4-dimetilaminopiridina (68,71 mg, 0,5624 mmol), ácido p-nitrobenzoico (93,99 mg, 0,5624 mmol) y clorhidrato de 1-etil-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (107,82 mg, 0,5624 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Una vez completada la reacción, se concentró para eliminar el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con EA/PE (0-5 %) para dar el compuesto objetivo 4. RMN ¹H (CLOROFORMO-d, 400MHz): δ = 8,20-8,25 (m, 2H), 8,11-8,16 (m, 2H), 5,04 (t ancho, J = 7,0 Hz, 1H), 4,69-4,76 (m, 1H), 1,08-2,05 (m, 29H), 0,99 (d, J = 4,0 Hz, 6H), 0,89 (s, 3H), 0,85 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,83 (s, 3H), 0,64 ppm (s, 3H).

Realización 5



15

Ruta de síntesis:

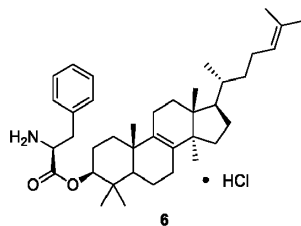


Etapa 1: síntesis de compuesto 5

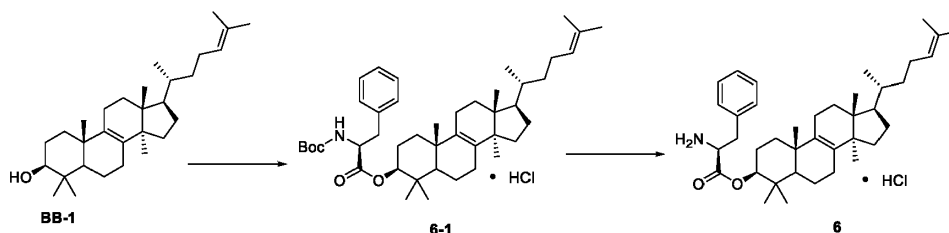
Se obtuvo el compuesto 5 de acuerdo con la etapa 1 de la realización 2. RMN ¹H (CLOROFORMO-d, 400MHz): δ = 9,41 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,77 (td, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,52-7,60 (m, 1H), 5,04 (t ancho, J = 7,0 Hz, 1H), 4,79 (dd, J = 11,3, 4,8 Hz, 1H), 1,94-2,07 (m, 5H), 1,71-1,91 (m, 6H), 1,60-1,68 (m, 6H), 1,49-1,57 (m, 5H), 1,12-1,39 (m, 7H), 1,02 (d, J = 8,5 Hz, 6H), 0,93 (s, 3H), 0,80-0,87 (m, 6H), 0,64 ppm (s, 3H).

20

Realización 6



Ruta de síntesis:



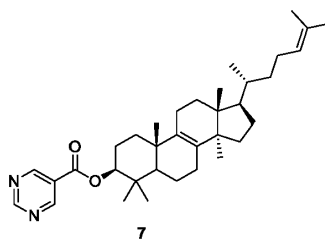
5 Etapa 1: síntesis de compuesto 6-1

Se obtuvo el compuesto 6-1 de acuerdo con la etapa 1 de la realización 2. RMN ^1H (CLOROFORMO- d_6 , 400MHz): $\delta = 7,19-7,25$ (m, 2H), 7,14-7,18 (m, 1H), 7,08-7,13 (m, 2H), 5,03 (t ancho, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,83 (d ancho, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,39-4,63 (m, 2H), 2,90-3,13 (m, 2H), 1,73-2,01 (m, 8H), 1,39-1,69 (m, 16H), 1,32 (s, 9H), 1,21-1,27 (m, 2H), 0,95-1,14 (m, 3H), 0,92 (s, 3H), 0,84 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 0,80 (s, 3H), 0,75 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H), 0,61 ppm (s, 3H).

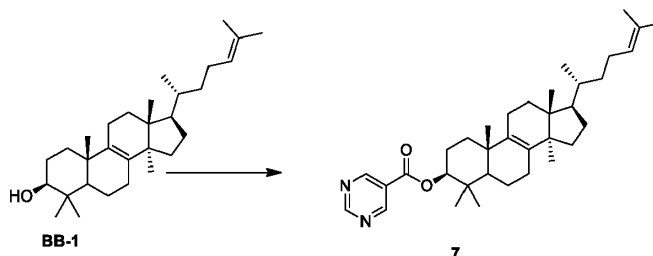
10 Etapa 2: síntesis de compuesto 6

Se obtuvo el compuesto 6 de acuerdo con la etapa 2 de la realización 3. RMN ^1H (METANOL- d_4 , 400MHz): $\delta = 7,25-7,32$ (m, 2H), 7,19-7,25 (m, 3H), 5,00 (t ancho, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,50 (dd ancho, $J = 10,8, 5,3$ Hz, 1H), 4,25 (t ancho, $J = 7,3$ Hz, 1H), 3,19 (s ancho, 1H), 3,03 (dd, $J = 14,3, 7,8$ Hz, 1H), 1,98 (s ancho, 5H), 1,40-1,74 (m, 15H), 1,12-1,29 (m, 7H), 0,91-0,96 (m, 3H), 0,56-0,86 ppm (m, 17H).

15 Realización 7



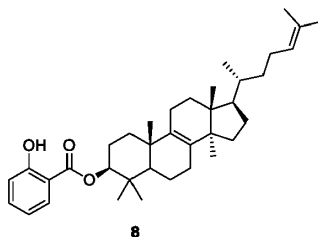
Ruta de síntesis:



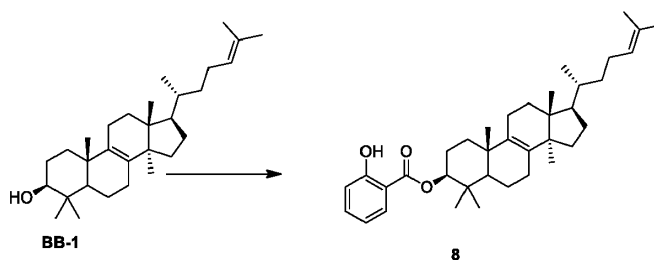
Etapa 1: síntesis de compuesto 7

20 Se obtuvo el compuesto 7 de acuerdo con la etapa 1 de la realización 2. RMN ^1H (CLOROFORMO- d_6 , 400MHz): $\delta = 9,30$ (s, 1H), 9,22 (s, 2H), 5,03 (t ancho, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,75 (dd, $J = 11,0, 4,5$ Hz, 1H), 1,65-2,04 (m, 13H), 1,62 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,05-1,50 (m, 10H), 0,98 (d, $J = 7,5$ Hz, 6H), 0,89 (s, 3H), 0,85 (d ancho, $J = 6,5$ Hz, 3H), 0,80-0,83 (m, 3H), 0,63 ppm (s, 3H).

Realización 8



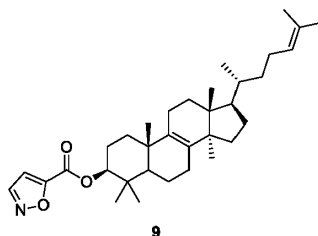
Ruta de síntesis:



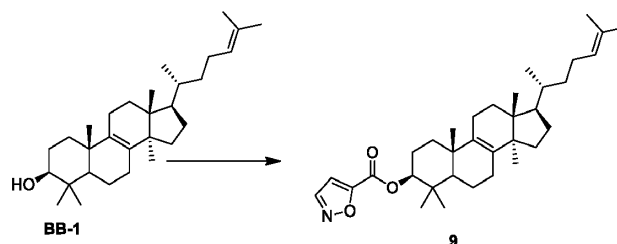
5 Etapa 1: síntesis de compuesto 8

Se proporcionó el compuesto 8 de acuerdo con la etapa de la realización 2. RMN ^1H (CLOROFORMO-d, 400MHz): δ = 10,97 (s, 1H), 7,85 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,41-7,53 (m, 1H), 6,99 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 5,12 (t ancho, J = 7,0 Hz, 1H), 4,77-4,85 (m, 1H), 1,68-2,13 (m, 16H), 1,13-1,64 (m, 13H), 1,07 (d, J = 3,0 Hz, 6H), 0,98 (s, 3H), 0,94 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,72 ppm (s, 3H).

10 Realización 9



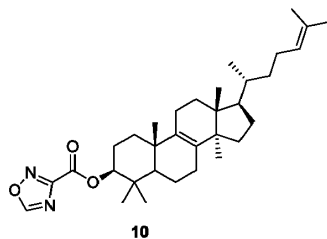
Ruta de síntesis:



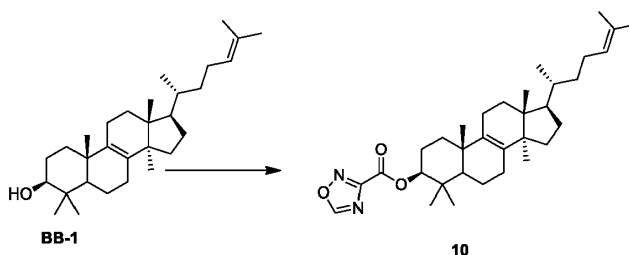
Etapa 1: síntesis de compuesto 9

15 Se obtuvo el compuesto 9 de acuerdo con la etapa 1 de la realización 2. RMN ^1H (400MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8,36 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,10 (t ancho, J = 7,2 Hz, 1H), 4,78 (dd, J = 4,8, 11,0 Hz, 1H), 2,10-1,66 (m, 17H), 1,58-1,16 (m, 12H), 1,03 (d, J = 14,6 Hz, 6H), 0,97-0,83 (m, 9H), 0,70 (s, 3H).

Realización 10



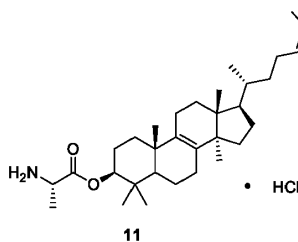
Ruta de síntesis:



5 Etapa 1: síntesis de compuesto 10

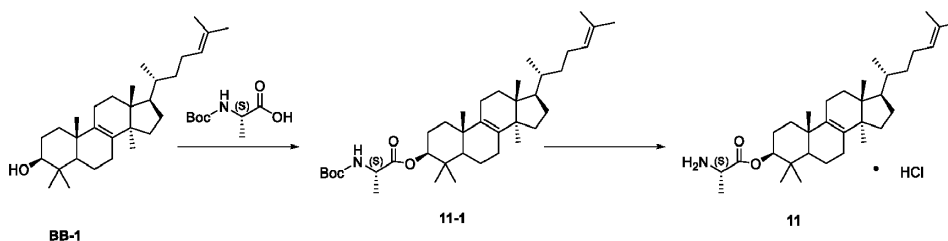
Se obtuvo el compuesto 10 de acuerdo con la etapa 1 de la realización 2. RMN ¹H (400MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8,05 (s, 1H), 5,03 (t ancho, J= 7,0 Hz, 1H), 4,66-4,49 (m, 1H), 2,06-1,89 (m, 5H), 1,74-1,62 (m, 3H), 1,55-1,16 (m, 17H), 0,95 (s, 3H), 0,87-0,75 (m, 16H), 0,62 (s, 3H).

Realización 11



10

Ruta de síntesis:



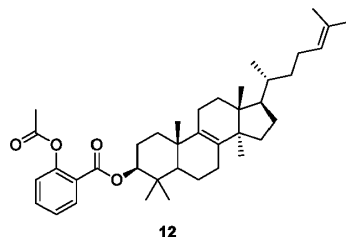
Etapa 1: síntesis de compuesto 11-1

15 Se obtuvo el compuesto 11-1 de acuerdo con la etapa 1 de la realización 2. RMN ¹H (400MHz, CLOROFORMO-d) δ = 5,13-4,92 (m, 2H), 4,48 (dd, J= 5,0, 11,0 Hz, 1H), 4,24 (t ancho, J= 7,0 Hz, 1H), 2,13-1,74 (m, 8H), 1,69-1,47 (m, 13H), 1,38 (s, 12H), 1,34 (d ancho, J= 7,0 Hz, 5H), 1,20-0,72 (m, 18H), 0,62 (s, 3H).

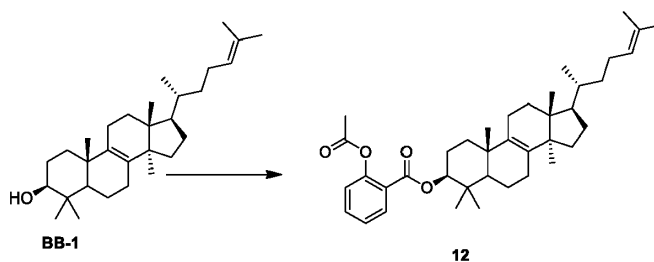
Etapa 2: síntesis de compuesto 11

20 Se obtuvo el compuesto 11 de acuerdo con la etapa 2 de la realización 3. RMN ¹H (400MHz, METANOL-d₄) δ = 5,12 (t ancho, J= 7,3 Hz, 1H), 4,78-4,54 (m, 1H), 4,12 (q, J= 7,0 Hz, 1H), 2,15-1,73 (m, 13H), 1,77-1,58 (m, 11H), 1,49-1,20 (m, 7H), 1,17-0,85 (m, 16H), 0,80 - 0,64 (m, 3H).

Realización 12



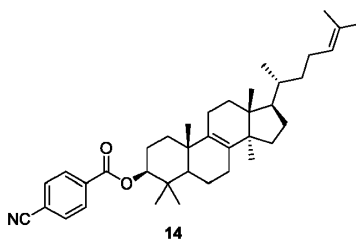
Ruta de síntesis:



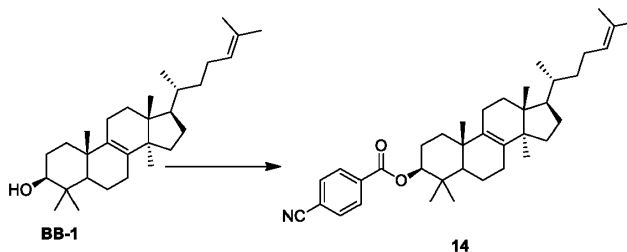
5 Etapa 1: síntesis de compuesto 12

Se añadió ácido salicílico (632,35 mg, 3,51 mmol) a un matraz de reacción y se disolvió en diclorometano (10,00 ml), y se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (594,03 mg, 4,68 mmol) al matraz de reacción. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad para dar un producto bruto. El producto bruto se volvió a disolver en diclorometano (20,00 ml), seguido de adición del compuesto BB-1 (500,00 mg, 1,17 mmol) y trimetilamina (710,35 mg, 7,02 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 10,0 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano (100 ml x 2). La fase orgánica combinada se evaporó a sequedad para dar un producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna para dar el compuesto objetivo 12. RMN ¹H (400MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7,96 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,63-7,46 (m, 1H), 7,13 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 5,21-4,99 (m, 1H), 3,84-3,57 (m, 1H), 2,04-1,61 (m, 17H), 1,60 (s, 3H), 1,49-1,05 (m, 11H), 1,01-0,82 (m, 13H), 0,74 (s, 3H), 0,70-0,64 (m, 3H).

Realización 14



Ruta de síntesis:

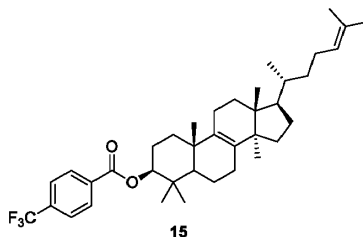


20 Etapa 1: síntesis de compuesto 14

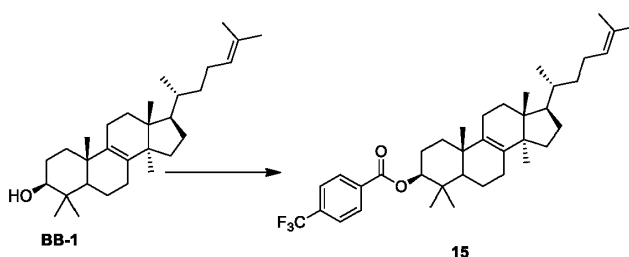
Se obtuvo el compuesto 14 de acuerdo con la etapa 1 de la realización 2. RMN ¹H (CLOROFORMO-d, 400MHz): δ = 8,06 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,04 (t ancho, J = 7,0 Hz, 1H), 4,68-4,74 (m, 1H), 1,63-2,04 (m, 13H), 1,62 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,25-1,50 (m, 7H), 1,01- 1,19 (m, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,88 (s, 3H), 0,85 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,82 (s, 3H), 0,63 ppm (s, 3H).

25

Realización 15



Ruta de síntesis:

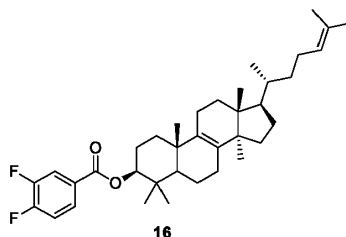


5 Etapa 1: síntesis de compuesto 15

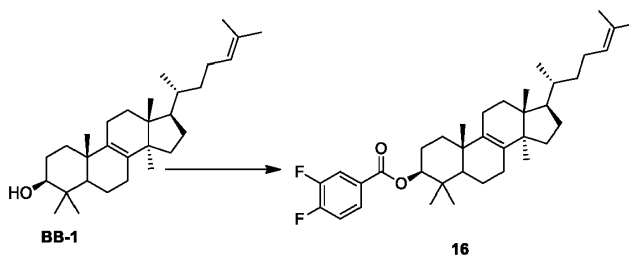
Se obtuvo el compuesto 15 de acuerdo con la etapa 1 de la realización 2. RMN ^1H (CLOROFORMO-d, 400MHz): δ = 8,08 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,04 (t ancho, J = 7.0 Hz, 1H), 4,68-4,74 (m, 1H), 1,75-2,04 (m, 8H), 1,60-1,73 (m, 7H), 1,37-1,55 (m, 7H), 1,02-1,37 (m, 7H), 0,98 (d, J = 5,0 Hz, 6H), 0,81-0,90 (m, 9H), 0,64 ppm (s, 3H).

RMN ^{19}F (CLOROFORMO-d, 377MHz): δ = -63,06 ppm (s ancho, 3F).

10 Realización 16



Ruta de síntesis:



Etapa 1: síntesis de compuesto 16

15 Se obtuvo el compuesto 16 de acuerdo con la etapa 1 de la realización 2. RMN ^1H (CLOROFORMO-D, 400MHz): δ = 7,72-7,81 (m, 2H), 7,11-7,19 (m, 1H), 5,03 (br t, J = 7,0 Hz, 1H), 4,63-4,74 (m, 1H), 1,60-2,04 (m, 16H), 1,40-1,56 (m, 7H), 1,04-1,35 (m, 6H), 0,97 (d, J = 9,0 Hz, 6H), 0,81-0,89 (m, 9H), 0,63 ppm (s, 3H).

RMN ^{19}F (CLOROFORMO-d, 377MHz): δ = -150,84--103,14 ppm (m, 1F).

Ensayo de bioactividad

20 Realización de ensayo 1: estudio de penetración de fármaco oftálmico y conversión de fármaco en lanosterol *in vivo*

En el presente estudio, se utilizaron conejos blancos neozelandeses (peso superior a 2 kg, edad superior a 12 semanas) como animales de experimentación. Cada compuesto se estudió con dos conejos blancos

neozelandeses. Cada conejo se sometió a instilación con 50 µl de gotas oftálmicas en cada ojo, se usaron tres ojos para recolectar muestras de humor acuoso y se usó un ojo como respaldo. La fórmula de las gotas oftálmicas era 1,2 % de hidroxipropilmetilcelulosa (tamaño E5), 20,5 % de poloxámero (tamaño P407), 1,6 % de poloxámero (tamaño P188), la concentración del compuesto era 5 mM y las gotas oftálmicas estaban en forma de suspensión homogénea. Después de verter las gotas oftálmicas en el ojo del conejo, se recogió el humor acuoso anterior a las 0,5, 2, 4 y 6 horas después de la administración. El volumen de cada muestra no superó los 50 µl. A cada animal se le administró una anestesia suave antes de recoger las muestras. Se recogieron tres muestras en cada momento. Las muestras de humor acuoso recogidas se almacenaron en hielo seco inmediatamente después de la recogida o en un frigorífico a -80 ± 10 °C. Después de la recogida de muestra, los animales fueron sacrificados. La concentración del compuesto en cada muestra se determinó usando un espectrómetro de masas de triple cuadrupolo (API 4000). Las Tablas 1 y 2 muestran el ensayo DMPK *in vivo*; las Tablas 3 a 9 muestran la concentración de fármaco en el humor acuoso después de verter el compuesto lanosterol (fármaco original) y el compuesto profármaco en los ojos (250 nM por ojo).

Los resultados indicaron que tanto lanosterol por sí mismo como su compuesto de profármaco de la presente invención pudieron penetrar en el humor acuoso desde la córnea o a través de otras vías; y el compuesto profármaco se pudo convertir en lanosterol de fármaco original durante el proceso de infiltración y exhibió una mayor concentración y exposición de lanosterol en el humor acuoso.

Tabla 1 el ensayo DMPK *in vivo*

Nombre compuesto	Compuesto 1,4,8,9,10,12 y lanosterol			
Método de cromatografía líquida				
Fase móvil A	Una disolución de agua y acetonitrilo (la relación en volumen es 95:5) que contiene ácido fórmico al 0,025 %, 1 mmol de sal de tampón de acetato de amonio			
Fase móvil B	Una disolución de acetonitrilo y agua (la relación en volumen 95:5) que contiene 0,025 % de ácido fórmico, 1 mmol de sal de tampón de acetato de amonio			
Columna cromatográfica	ACQUITY UPLC® protein BEH 300A C4 1,7 µm 2,1 × 50 mm			
Gradiente	Caudal (µl/min)	A (%)	B (%)	
	de 500 a 600	de 2 a 80	de 98 a 20	
Método de espectrometría de masas				
Fuente de iones	APCI o ESI			
Modo de detección	Monitorización iónica multipolar			
Polaridad	Iones positivos			
Nombre compuesto	Par iónico	Tiempo de retención (min)	Potencial de exclusión (eV)	Energía de colisión (eV)
Compuesto 1	668,4/200,2	1,62	50	56
Compuesto 4	409,3/109,1	2,03	55	30
Compuesto 8	409,3/109,1	2,05	50	38
Compuesto 9	409,3/121,0	1,82	65	38
Compuesto 10	409,3/135,4	1,79	55	38
Compuesto 12	409,4/191,2	1,96	50	28
Lanosterol	409,4/149,1	1,48	50	38

Tabla 2 gradiente del método de cromatografía líquida para DMPK de lanosterol y compuesto 8 *in vivo*

Caudal	Gradiente		
500 µl/min	Tiempo (minuto)	A (%)	B (%)
	comienzo	80,0	20,0
	0,30	70,0	30,0
	1,20	20,0	80,0
	2,00	2,0	98,0

Caudal	Gradiente		
		2,30	2,0
	2,31	80,0	20,0
	2,40	80,0	20,0

Tabla 3 concentración promedio de la muestra en el humor acuoso (nM) después de verter 250 nmol de lanosterol en cada ojo de conejo blanco neozelandés

Nombre compuesto de gotas oftálmicas	Lanosterol (fármaco original)
Nombre del compuesto de ensayo	Lanosterol (fármaco original)
Tiempo (horas)	Concentración promedio (nM)
0,5	106*
2	496
4	300
6	225
AUC (nM.h)	1779

* BQL: por debajo del límite de cuantificación, AUC: cantidad de exposición.

- 5 Tabla 4: concentración promedio de la muestra en el humor acuoso (nM) después de verter 250 nmol de compuesto 1 en cada ojo de conejo blanco neozelandés.

Nombre compuesto de gotas oftálmicas	Compuesto 1 (profármaco)	
	Compuesto 1	Lanosterol
Nombre del compuesto de ensayo	Concentración promedio (nM)	Concentración promedio (nM)
Tiempo (horas)	Concentración promedio (nM)	Concentración promedio (nM)
0,5	7,5	BQL
2	8,6	BQL
6	BQL	15,6

* BQL: por debajo del límite de cuantificación

Tabla 5: concentración promedio de la muestra en el humor acuoso (nM) después de verter 250 nmol de compuesto 4 en cada ojo de conejo blanco neozelandés.

Nombre compuesto de gotas oftálmicas	Compuesto 4 (profármaco)	
	compuesto 4	Lanosterol
Nombre del compuesto de ensayo	Concentración promedio (nM)	Concentración promedio (nM)
Tiempo (horas)	Concentración promedio (nM)	Concentración promedio (nM)
0,5	BQL	278
2	BQL	326
4	BQL	67,7
6	BQL	73,6

* BQL: por debajo del límite de cuantificación

Tabla 6: concentración promedio de la muestra en el humor acuoso (nM) después de verter 250 nmol de compuesto 8 en cada ojo de conejo blanco neozelandés.

Nombre compuesto de gotas oftálmicas	Compuesto 8 (profármaco)	
Nombre del compuesto de ensayo	Compuesto 8	Lanosterol
Tiempo (horas)	Concentración promedio (nM)	Concentración promedio (nM)
0,5	41,0	471
2	33,3	478
4	25,5	403
6	BQL	586
AUC (nM.h)	124	2700

* BQL: por debajo del límite de cuantificación, AUC: cantidad de exposición.

5 Tabla 7: concentración promedio de la muestra en el humor acuoso (nM) después de verter 250 nmol de compuesto 9 en cada ojo de conejo blanco neozelandés.

Nombre compuesto de gotas oftálmicas	Compuesto 9 (profármaco)	
Nombre del compuesto de ensayo	Compuesto 9	Lanosterol
Tiempo (horas)	Concentración promedio (nM)	Concentración promedio (nM)
0,5	BQL	171
2	BQL	879

* BQL: por debajo del límite de cuantificación

Tabla 8 concentración promedio de la muestra en el humor acuoso (nM) después de verter 250 nmol de compuesto 10 en cada ojo de conejo blanco neozelandés.

Nombre compuesto de gotas oftálmicas	Compuesto 10 (profármaco)	
Nombre del compuesto de ensayo	Compuesto 10	Lanosterol
Tiempo (horas)	Concentración promedio (nM)	Concentración promedio (nM)
0,5	BQL	405
2	37,9	1482

* BQL: por debajo del límite de cuantificación

10 Tabla 9 concentración promedio de la muestra en el humor acuoso (nM) después de verter 250 nmol de compuesto 12 en cada ojo de conejo blanco neozelandés.

Nombre del compuesto de gotas oftálmicas	Compuesto 12 (profármaco)	
Nombre del compuesto de ensayo	Compuesto 12	Lanosterol
Tiempo (horas)	Concentración media (nM)	Concentración media (nM)
0,5	60	422
2	15,6	308
4	BQL	165
6	BQL	210
AUC (nM.h)	BQL	1480

* BQL: por debajo del límite de cuantificación, AUC: cantidad de exposición.

Realización de ensayo 2: estudio farmacodinámico de gotas oftálmicas de lanosterol y su profármaco en modelo de catarata inducida por selenito de sodio en conejos neonatales neozelandeses

1. Animal experimental

5 Conejos neozelandeses neonatales de 7 días de edad, grado normal, y 5 conejos jóvenes por camada fueron amamantados por una madre conejo.

2. Agrupación y procesado

Los conejos jóvenes experimentales se dividieron aleatoriamente en 5 grupos con 5 conejos por grupo.

1) Grupo de control normal (NC): en el día P10, se inyectó 0,25 ml de disolución salina fisiológica a los conejos jóvenes por vía subcutánea en el cuello, y no se les administró después del día P15.

10 2) Grupo de control modelo (CM): en el día P10, se inyectó una disolución de selenito de sodio (en disolución salina fisiológica) 20 µmol/kg de peso corporal a conejos jóvenes por vía subcutánea, y después del día P15, se vertieron gotas oftálmicas de blanco exentas de fármaco en el ojo derecho 3 veces al día durante 42 días.

15 3) Grupo de control positivo (PC): en el día P10, se inyectó una disolución de selenito de sodio (en disolución salina fisiológica) 20 µmol/kg de peso corporal a conejos jóvenes por vía subcutánea, y después del día P15, se vertieron gotas oftálmicas kary uni (Santen Pharmaceutical Co., Ltd en Japón) en el ojo derecho 3 veces al día durante 42 días.

4) Grupo de tratamiento con gotas oftálmicas de lanosterol (LT): en el día P10, se inyectó una disolución de selenito de sodio (en disolución salina fisiológica) 20 µmol/kg de peso corporal a conejos jóvenes por vía subcutánea, y después del día P15, se vertieron gotas oftálmicas de lanosterol en el ojo derecho 3 veces al día durante 42 días.

20 5) Grupo de tratamiento con gotas oftálmicas de profármaco de lanosterol 026 (026): en el día P10, se inyectó una disolución de selenito de sodio (en disolución salina fisiológica) 20 µmol/kg de peso corporal a conejos jóvenes por vía subcutánea, y después del día P15, se vertieron gotas oftálmicas de profármaco de lanosterol 026 en el ojo derecho 3 veces al día durante 42 días.

3. Ensayo experimental

25 1) Fotografía con lámpara de rendija: se observaron conejos neozelandeses neonatales inducidos por selenito de sodio en cada grupo con una lámpara de rendija antes de la administración y 7 días, 14 días, 21 días y 42 días después de la administración, respectivamente;

2) Ensayo de transparencia de cristalino *in vitro*: el último día se sometió a disección el globo ocular del animal, se separó completamente el cristalino que contenía la cápsula y se colocó el cristalino sobre una cuadrícula (2,12 x 2,12 mm). Las fotografías mostraron la nitidez de la cuadrícula fotografiada a través de la lente.

30 3) Ensayo de actividad de glutatión peroxidasa (GSH-PX): la actividad de GSH-PX de cristalino de conejo aislado en cada grupo se determinó mediante el método proporcionado en la especificación del estuche de detección de actividad de GSH-PX (Nanjing Jiancheng Bioengineering Institute). Los datos experimentales se analizaron mediante ANOVA de una vía con el software estadístico SPSS. Se utilizó el método LSD para comparar los grupos y el nivel de diferencia estadística fue $p < 0,05$.

35 4. Resultado experimental

40 1) Observación con lámpara de rendija: la figura 1 mostró que el selenito de sodio podía inducir cataratas en el cristalino de conejo neozelandés neonatal. La observación con lámpara de rendija mostró que los síntomas de catarata se redujeron significativamente después de la administración de gotas oftálmicas de profármaco de lanosterol 026 a los ojos durante 42 días (Figura 1-I) en comparación con la predoxis (Figura 1-J). Los síntomas de cataratas no cambiaron significativamente antes y después de la administración de las gotas oftálmicas kary uni (Figura 1-E, 1-F) y gotas oftálmicas de lanosterol (Figura 1-G, 1-H).

45 2) Ensayo de transparencia de cristalino *in vitro*: la figura 2 mostró la transparencia de cristalino de conejos neozelandeses neonatales con catarata inducida por selenito de sodio en cada grupo después de 42 días de administración. En el lado izquierdo de cada fotografía estaba el cristalino del ojo izquierdo (no se administró al ojo izquierdo como autocontrol), y en el derecho estaba el cristalino del ojo derecho (se administró al ojo derecho de acuerdo con la agrupación). Después de 42 días de administración de gotas oftálmicas de profármaco de lanosterol 026, la transparencia de cristalino del ojo derecho fue significativamente mayor que la del ojo izquierdo, y también significativamente mayor que la del grupo MC, pero aún fue menor que la del grupo NC. No hubo cambios significativos en la transparencia de cristalino después de la administración al ojo derecho en el grupo de LT.

50 3) Ensayo de actividad de GSH-PX: después de 42 días de administración, el resultado de la actividad de GSH-PX de cristalino en cada grupo mostró (véase figura 3) que después de la inyección subcutánea de selenito de sodio, la actividad de GSH-PX en el cristalino ocular de conejo se redujo significativamente y hubo una diferencia estadística

($p < 0,01$) en comparación con el grupo NC. Las gotas oftálmicas de profármaco de lanosterol 026 y las gotas oftálmicas de fármaco de control positivo kary uni pudieron aumentar la actividad GSH-PX de cristalino, y hubo una diferencia estadística en comparación con el grupo MC ($p < 0,01$), y el efecto de mejora de 026 es mejor que el de kary uni ($p < 0,01$). El efecto de las gotas oftálmicas de lanosterol sobre la actividad de cristalino GSH-PX fue significativamente menor que el de 026 y kary uni, y no hubo diferencia estadística en comparación con el grupo MC ($p > 0,05$).

5. Conclusión

Los resultados anteriores indicaron que las gotas oftálmicas de profármaco de lanosterol 026 pudieron aliviar los síntomas de catarata en conejos neozelandeses neonatales inducidos por selenito de sodio y mejorar la transparencia de cristalino y la actividad de cristalino GSH-PX.

10 Realización de ensayo 3: estudio farmacodinámico de gotas oftálmicas de lanosterol y su profármaco en un modelo de catarata de conejos neozelandeses neonatales inducida por rayos ultravioleta

1. Animal experimental

Conejos adultos neozelandeses de 2,0-2,5 kg, grado normal, machos y hembras, un total de 25.

Agrupamiento y procesado

15 Los conejos experimentales se dividieron aleatoriamente en 5 grupos con 5 conejos por grupo.

1) Grupo de control normal (NC): alimentación normal, sin administración de fármacos.

2) Grupo de control modelo (MC): irradiación UV de 313 nm durante 24 horas para preparar el modelo, a continuación se vertieron gotas oftálmicas de blanco exentas de fármaco en el ojo derecho 3 veces al día durante 42 días.

20 3) Grupo de control positivo (PC): irradiación UV de 313 nm durante 24 horas para preparar el modelo, a continuación se vertieron gotas oftálmicas kary uni (Santen Pharmaceutical Co., Ltd en Japón) en el ojo derecho 3 veces al día durante 42 días.

4) Grupo de tratamiento con gotas oftálmicas de lanosterol (LT): irradiación UV de 313 nm durante 24 horas para preparar el modelo, a continuación se vertieron gotas oftálmicas de lanosterol en el ojo derecho 3 veces al día durante 42 días.

25 5) Grupo de tratamiento de gotas oftálmicas con profármaco de lanosterol 026 (026): irradiación UV de 313 nm durante 24 horas para preparar el modelo, a continuación se vertieron gotas oftálmicas de profármaco 026 de lanosterol en el ojo derecho 3 veces al día durante 42 días.

3. Ensayo experimental

1) Fotografía con lámpara de rendija: cada grupo se observó con lámpara de rendija antes de la administración y 7 días, 14 días, 21 días y 42 días después de la administración respectivamente;

30 2) ensayo de transparencia de cristalino *in vitro*: el último día se sometió a disección el globo ocular del animal, se separó completamente el cristalino que contenía la cápsula y se colocó el cristalino sobre una cuadrícula (2,12 x 2,12 mm). Las fotografías mostraron la nitidez de la cuadrícula fotografiada a través del cristalino.

35 3) Ensayo de actividad de glutatión peroxidasa (GSH-PX): la actividad de GSH-PX de cristalino de conejo aislado en cada grupo se determinó mediante el método proporcionado en la especificación del estuche de detección de actividad de GSH-PX (Nanjing Jiancheng Bioengineering Institute). Los datos experimentales se analizaron mediante ANOVA de una vía con el software estadístico SPSS. Se utilizó el método LSD para comparar los grupos y el nivel de diferencia estadística fue $p < 0,05$.

4. Resultado experimental

40 1) Observación con lámpara de rendija: la figura 4 mostró que los rayos ultravioleta podían inducir catarata en el cristalino de conejo neozelandés. La observación con lámpara de rendija mostró que los síntomas de cataratas se redujeron significativamente después de las gotas oftálmicas de profármaco de lanosterol 026 durante 42 días (Figura 4-I) en comparación con la predosis (Figura 4-J). Los síntomas de catarata no cambiaron significativamente antes y después de la administración de gotas oftálmicas kary uni (Figura 4-E, 4-F) y gotas oftálmicas de lanosterol (Figura 4-G, 4-H).

45 2) ensayo de transparencia de cristalino *in vitro*: la figura 5 mostró la transparencia de cristalino de conejos neozelandeses con catarata inducida por ultravioleta en cada grupo después de 42 días de administración. En el lado izquierdo de cada fotografía estaba el cristalino del ojo izquierdo (no se administró al ojo izquierdo como autocontrol), y en el derecho estaba el cristalino del ojo derecho (se administró al ojo derecho de acuerdo con la agrupación). Después de 42 días de administración de gotas oftálmicas de profármaco de lanosterol 026, la transparencia de
50 cristalino del ojo derecho fue significativamente mayor que la del ojo izquierdo, y también significativamente mayor

que la del grupo MC, pero aún fue menor que la del grupo NC. No hubo cambios significativos en la transparencia de cristalino después de la administración al ojo derecho en el grupo LT.

5 3) Ensayo de actividad de GSH-PX: después de 42 días de administración, la actividad de GSH-PX de cristalino en cada grupo mostró (véase figura 6) que después de la irradiación UV, la actividad de GSH-PX de cristalino en ojos de conejo se redujo significativamente y hubo una diferencia estadística en comparación con el grupo NC ($p < 0,01$ o $p < 0,05$). Las gotas oftálmicas de profármaco de lanosterol 026 y las gotas oftálmicas de fármaco de control positivo kary uni podían aumentar la actividad de GSH-PX de cristalino, y hubo una diferencia estadística en comparación con el grupo MC ($p < 0,01$), y el efecto de mejora de 026 fue mejor que el de kary uni ($p < 0,05$). El efecto de las gotas oftálmicas de lanosterol sobre la actividad de cristalino GSH-PX fue significativamente menor que el de 026 y kary uni, 10 y no hubo diferencia estadística en comparación con el grupo MC ($p > 0,05$).

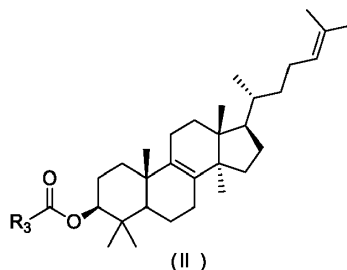
5. Conclusión

Los resultados anteriores indicaron que las gotas oftálmicas de profármaco de lanosterol 026 podían aliviar los síntomas de catarata de conejos neozelandeses inducida por irradiación UV y mejorar la transparencia de cristalino y la actividad de cristalino GSH-PX.

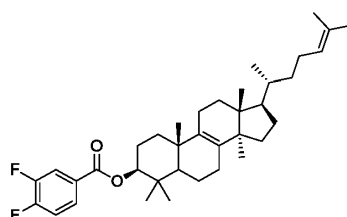
15

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que está seleccionado entre el grupo que consiste en la fórmula (II):



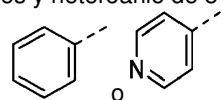
5 y



en la que,

R₃ está seleccionado entre el grupo que consiste en arilo de 6 a 10 miembros y heteroarilo de 5 a 10 miembros, cada

uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 3 R, pero R₃ no es



10 cada uno de R es independientemente F, Br, NH₂, NO₂, OH, CN, COOH, CH₃-C(=O)-O- o NH₂C(=NH)NH-, o está seleccionado entre el grupo formado por alquilo C₁₋₃ y -C(=O)O-alquilo C₁₋₃, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 R';

R' es F, Cl, Br, I, NH₂, NO₂, OH, CN o COOH;

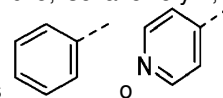
15 el "hetero" en el heteroarilo de 5-10 miembros está seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en -NH-, N, -O- y -S-;

en donde el número de heteroátomos en el anillo de heteroarilo es independientemente 1, 2 o 3.

2.- El compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que cada uno de R es independientemente F, Br, NH₂, NO₂, OH, CN, COOH, CH₃, NH₂C(=NH)NH-, CH₃CH₂-, CF₃ o CH₃-C(=O)-O-.

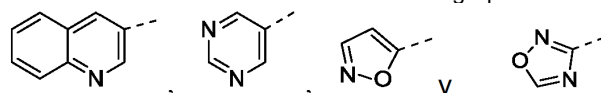
20 3.- El compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1 o 2, en el que R₃ está seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo, tienilo, piridilo, quinolilo, pirimidilo, isoxazolilo y 1,2,4-oxadiazolilo,

cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 o 3 R, pero R₃ no es



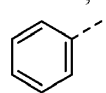
4.- El compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 3, en el que R₃ está

seleccionado entre el grupo que consiste en

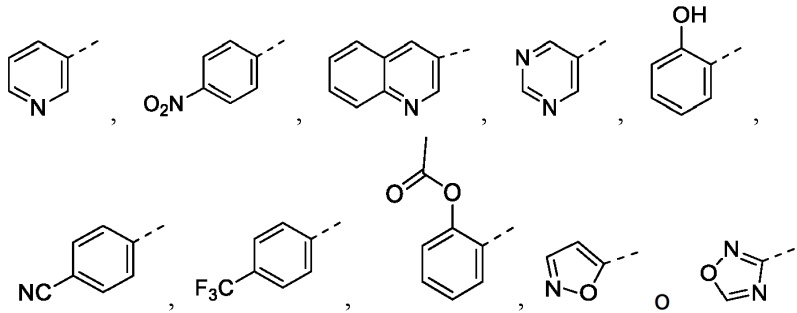


cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1

25 o 3 R, pero R₃ no es

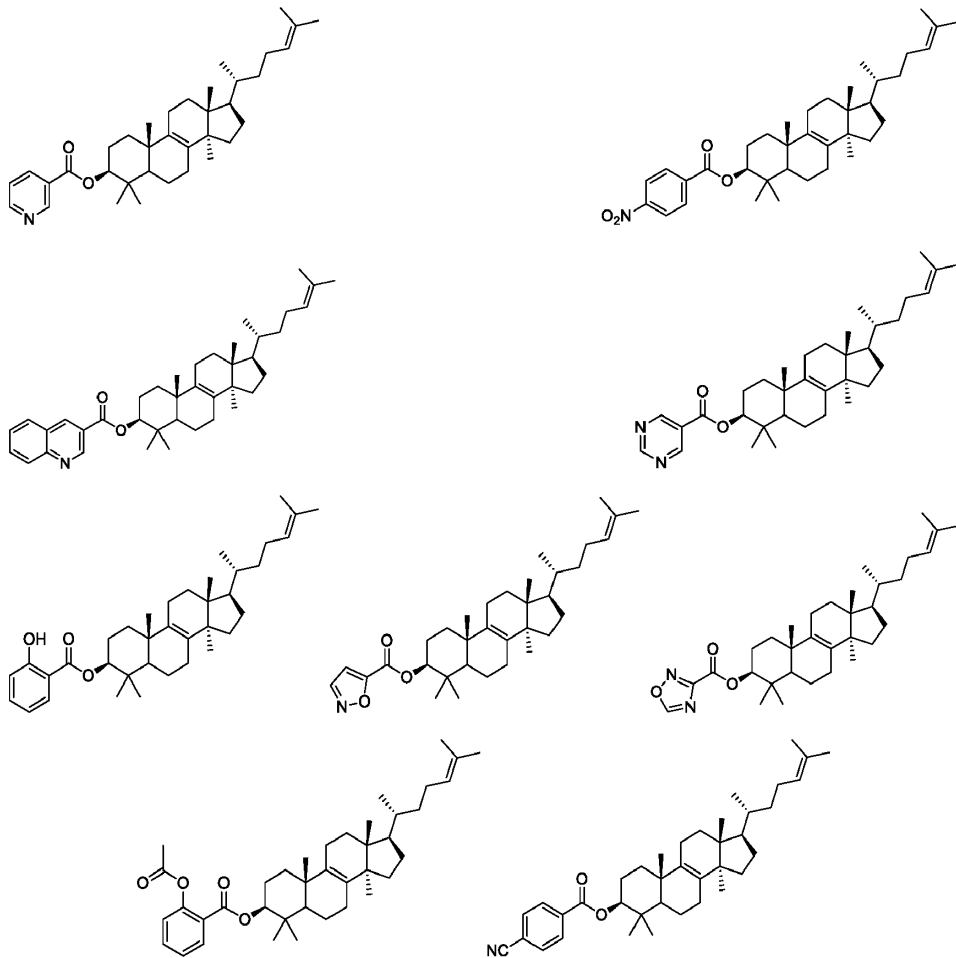


5.- El compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 4, en el que R₃ es

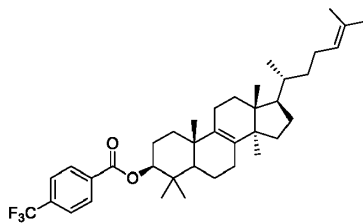


6.- El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, que está seleccionado entre el grupo que consiste en:

5



10 y



7.- Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 como principio activo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

8.- El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable según cualquiera de las reivindicaciones 1-6 o la composición farmacéutica según la reivindicación 7 para su uso en el tratamiento de enfermedades oftálmicas.

9.- El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable o la composición farmacéutica según la reivindicación 8 para su uso en el tratamiento de cataratas.

5 10.- El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9 para uso como gotas oftálmicas en el tratamiento de cataratas.

Antes de la administración Después de 42 días de administración

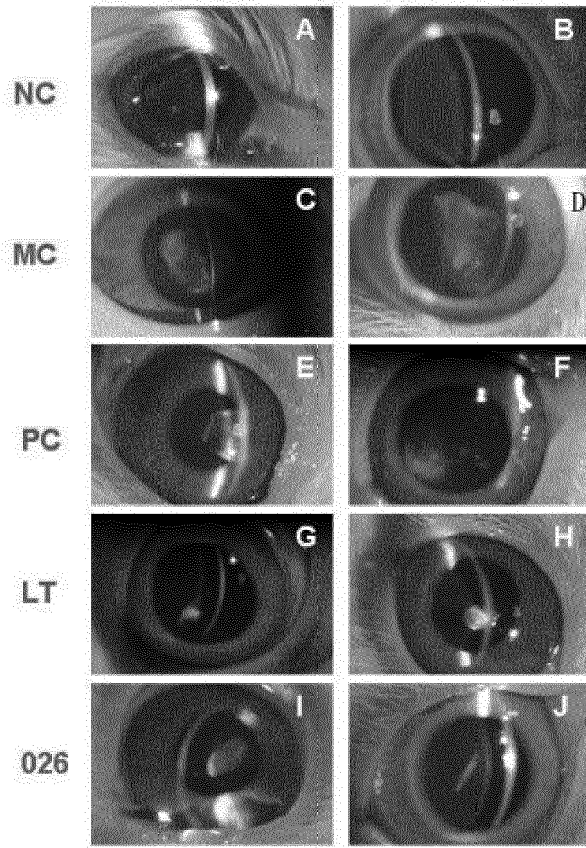


Figura 1

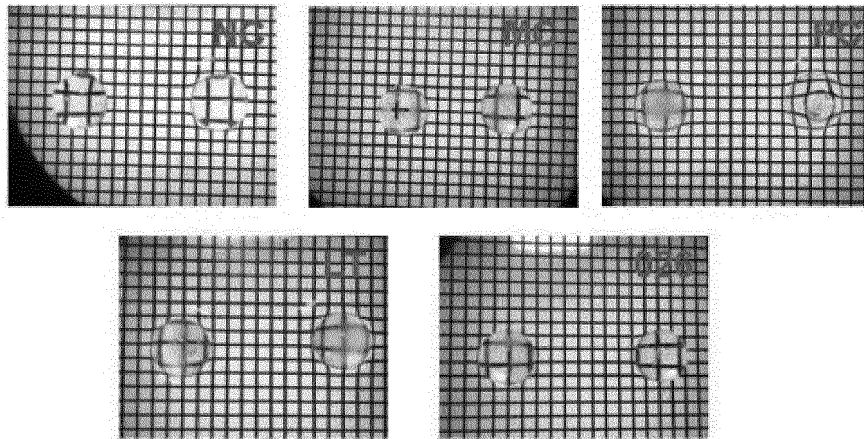


Figura 2

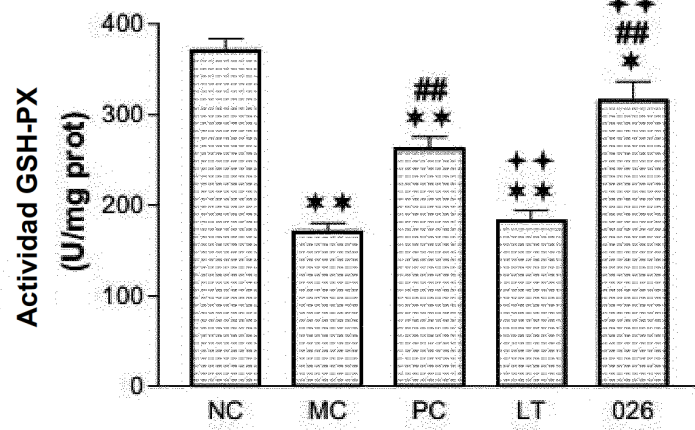


Figura 3

Antes de la administración Después de 42 días de administración

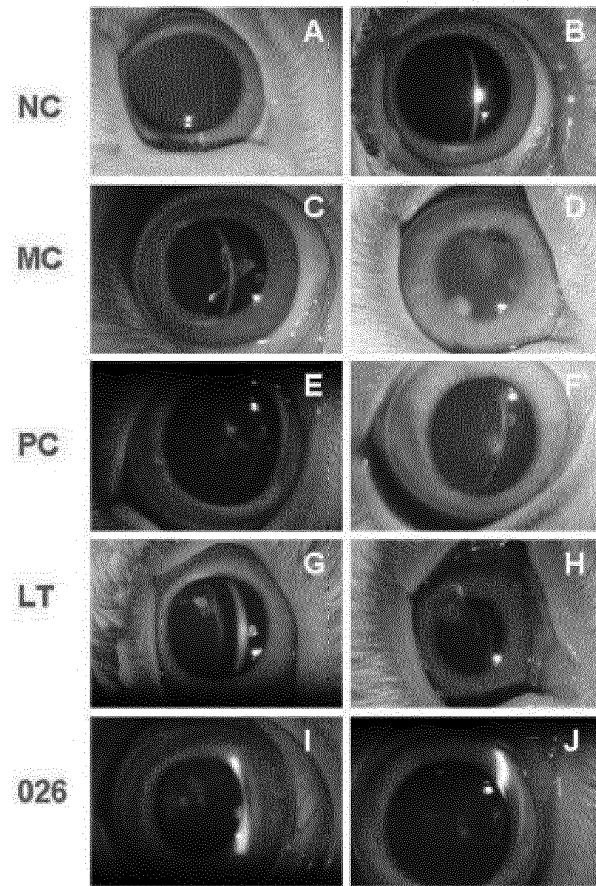


Figura 4

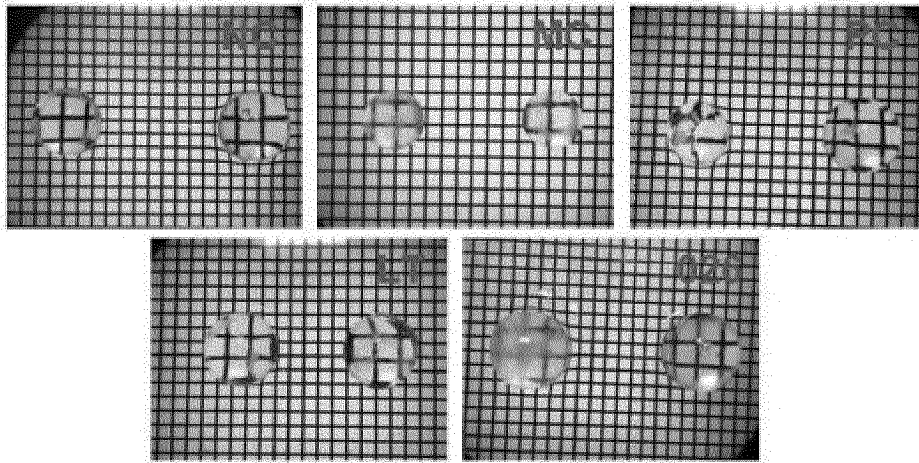


Figura 5

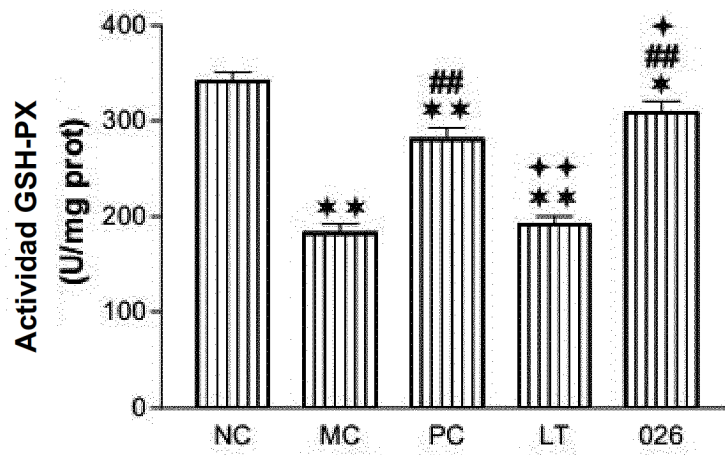


Figura 6