



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 354 223**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/245** (2006.01) **A61K 31/4168** (2006.01)  
**A61P 21/04** (2006.01) **A61P 25/00** (2006.01)  
**A61P 25/02** (2006.01) **A61P 25/14** (2006.01)  
**A61P 25/16** (2006.01) **A61P 25/28** (2006.01)  
**A61P 27/02** (2006.01) **A61P 27/06** (2006.01)  
**C07D 233/50** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06746499 .0**

96 Fecha de presentación : **17.05.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1884237**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **06.02.2008**

54

Título: **Derivados de amidina para uso en la prevención o el tratamiento de glaucoma.**

30

Prioridad: **17.05.2005 JP 2005-143476**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**11.03.2011**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**11.03.2011**

73

Titular/es: **SANTEN PHARMACEUTICAL Co., Ltd.**  
**9-19, Shimoshinjo 3-chome**  
**Higashiyodogawa-ku**  
**Osaka-shi, Osaka 533-8651, JP**

72

Inventor/es: **Oohashi, Kouji;**  
**Doi, Reina y**  
**Kageyama, Masaaki**

74

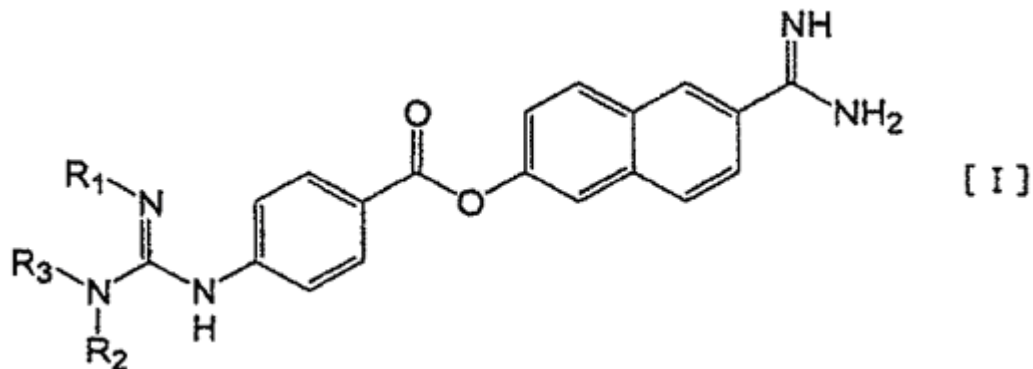
Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 354 223 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

La presente invención se refiere a un compuesto representado por la fórmula general [I] o una sal del mismo para uso en el tratamiento o prevención de glaucoma.



5 La retina tiene la función de recibir la luz del exterior, y juega un importante papel en la función visual. La retina es estructuralmente un tejido que tiene un espesor de entre 0,1 a 0,5 mm que está compuesto de 10 capas como la capa epitelial de pigmento retiniano, la capa plexiforme interna, la capa celular ganglionar y la capa de la fibra nerviosa. En la capa plexiforme interna, existen células neuronales llamadas células amacrinas que se emparejan con las neuritas de las células ganglionares para formar sinapsis. Ya que estas células neuronales responden bien tanto al comienzo como al final de la radiación luminosa, se considera que trabajan como un detector de la intensidad luminosa. En la capa celular ganglionar, existen células ganglionares que están presentes en la parte más interna de la retina (en adelante denominadas "RGC") y se involucran profundamente en la visión motora, en la visión periférica, en la visión del color, en la visión estereoscópica y similares. Además, en la capa de la fibra nerviosa, los depósitos retinianos que son ramas de la arteria y vena centrales de la retina pasan y juegan un importante papel suministrando células neuronales retinianas con oxígeno y nutrición.

20 Cuando los depósitos retinianos se ocluyen o estrechan debido a una causa tal como contracción, trombo o arterioesclerosis, el trastorno tiene lugar en la circulación sanguínea retiniana y, por ello, se bloquean el suministro de oxígeno y la nutrición de la retina o del nervio óptico. El trastorno de la circulación sanguínea retiniana ocupa especialmente una importante posición en las enfermedades de la retina. Ejemplos de síntomas representativos que son acompañados por el trastorno de la circulación sanguínea retiniana incluyen oclusión vascular retiniana en la que la vena retiniana o la arteria retiniana es ocluida o estrechada, la retinopatía diabética que es una de las causas del desprendimiento de retina, y la neuropatía óptica isquémica en la que tiene lugar la disfunción visual. Además, se considera que la muerte celular ganglionar está profundamente afectada también en la incidencia de degeneración macular, retinitis pigmentosa, enfermedad de Leber o similar.

30 Además, el glaucoma es una de las enfermedades oculares que causan seria disfunción visual que conduce a la pérdida de visión si no se trata apropiadamente. En el glaucoma, entre las células neuronales retinianas, particularmente las RGC se dañan selectivamente y se causa un daño al nervio óptico, que da como resultado que progrese el defecto del campo visual. Por tanto, ha tenido que establecerse ahora la denominada "Neuroprotección", es decir, una idea que un tratamiento para impedir o minimizar el daño a las RGC conducirá a un tratamiento límite del glaucoma (Ophthalmology, 40, 251-273, 1998).

35 El mecanismo detallado del daño del nervio óptico glaucomatoso no se ha aclarado todavía. Sin embargo, la teoría mecánica del trastorno, en la que la atrofia del nervio óptico se origina por la compresión directa del nervio óptico debido a un incremento en la presión intraocular, y la teoría circulatoria del trastorno, en la que se ha propuesto que el trastorno circulatorio en la papila óptica es la principal causa de atrofia del nervio óptico, ha sido propuesto, y se considera que ambos de estos mecanismos basados en un trastorno mecánico y en un trastorno circulatorio están relacionados de una manera compleja. Además, tanto el trastorno mecánico como el trastorno circulatorio originan un trastorno del transporte axónico del nervio óptico, y se considera que la interrupción del suministro de un factor neurotrófico que acompaña este trastorno del transporte axónico es una de las causas del daño en las RGC (Ophthalmology, 44, 1413-1416, 2002). Además, glutamato es uno de los neurotransmisores en la retina y se considera que el exceso de activación de la cascada que señala el glutamato por cualquier causa es también una de las causas de daño en las RGC (Surv. Ophthalmol., 48, S38-S46, 2003).

5 En consecuencia, si hay un fármaco que tiene un efecto protector de las células neuronales retinianas tal como de las RGC, se espera que sea útil para la prevención o tratamiento de una enfermedad retiniana tipificada por oclusión vascular retiniana, neuropatía óptica isquémica, retinitis pigmentosa y enfermedad de Leber o una enfermedad ocular acompañada por el daño del nervio óptico tal como glaucoma.

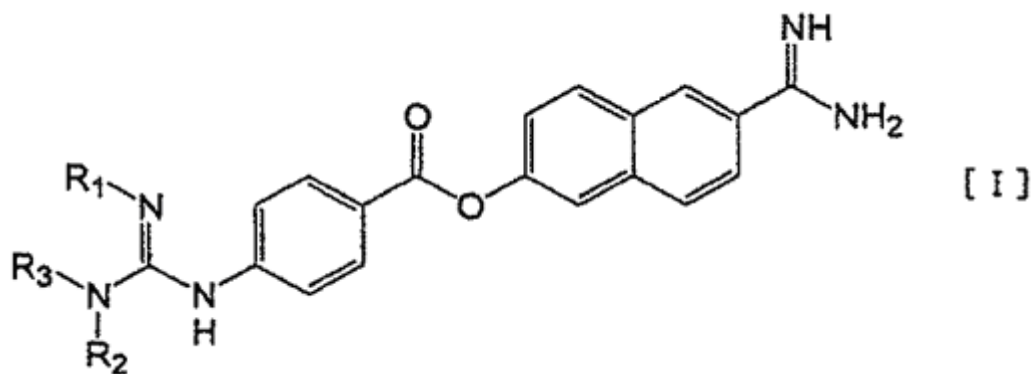
10 Por otra parte, en JP-A-57-053454 y JP-A-61-33173, se describe que un compuesto representado por la fórmula general [I] o una sal del mismo tiene una actividad inhibidora de la tripsina y es eficaz en el tratamiento de pancreatitis. Sin embargo, no se ha estudiado del todo que esa acción farmacológica es exhibida por el compuesto con respecto a una enfermedad ocular tal como una enfermedad retiniana o glaucoma.

15 WO 99/46367 describe la disposición de la identificación de factores de activación celular y el uso de activación celular como un marcador diagnóstico. Okajima et al., Cardiovascular Drug Reviews, 1995, Vol. 13, nº 1, páginas 51-65, describe la disposición de la acción farmacológica de Nafamostat Mesilate (NM, FUT-175) que inhibe varias serinaproteasas, el posible mecanismo que sirve de base a su eficacia en el tratamiento de la coagulación intravascular diseminada, y el uso en el tratamiento de tales estados como pancreatitis aguda, plasmaferesis, hemodiálisis, y vasoespasmo cerebral. Yanamoto et al., Neurosurgery, 1992, Vol. 30, nº 3, páginas 358-363, describe la investigación acerca del efecto del inhibidor FUT-175 de la multiserinaproteasa sintética sobre el vasoespasmo cerebral después de hemorragia subaracnoide (SAH), donde los resultados indican que el efecto inhibidor en la cascada de serinaproteasa del plasma en una etapa temprana de SAH impide el desarrollo de vasoespasmo cerebral. Murkin et al., Anesthesia, the brain, and cardiopulmonary bypass, The Annals of thoracic surgery, 1993, Vol. 56, nº 6, páginas 1461-1463, describe la etiología y la incidencia del daño neurológico que ocurre después de operaciones cardíacas que emplean derivación cardiopulmonar usando los resultados de la eficacia de varios agentes que incluyen tiopental, nimodipine y nafamostat para disminuir la disfunción cognitiva posterior a la derivación. El documento WO 2004/089918 describe un compuesto pentacíclico heteroaromático que tiene una proteína tirosina fosfatasa 1B que inhibe la actividad y es útil como un medicamento curativo de la diabetes sacarina, complicaciones de la diabetes sacarina, hiperlipidemia u obesidad. El documento WO 03/009803 describe métodos de limitar el descenso en la función cognitiva en un asunto dentro de una población de pacientes susceptibles por administrar un compuesto antiinflamatorio que incluye FUT-175, al paciente, así como para determinar la eficacia de un compuesto antiinflamatorio en limitar el descenso de la función cognitiva. El documento US 4.454.338 describe compuestos amidino que tienen una fuerte actividad antitripsina, antiplasmina, anticicleína y antitrombina y también una actividad anticomplemento, y un proceso para producir dichos compuestos. Zhang et al., Molecular Vision, 2003, Vol. 9, páginas 238-248, describe resultados experimentales con respecto a la activación plasminógena inducida por la ligadura del nervio óptico, que precede a la pérdida celular ganglionar, y la inhibición de la activación plasminógena que usa el inhibidor uroquinasa, la amilorida, y el inhibidor de plasmina, la antiplasmina  $\alpha$ -2 protege contra la pérdida celular ganglionar inducida por la ligadura del nervio óptico.

40 Es muy interesante someter a investigación un nuevo uso medicinal de un compuesto representado por la fórmula general [I] o una sal del mismo.

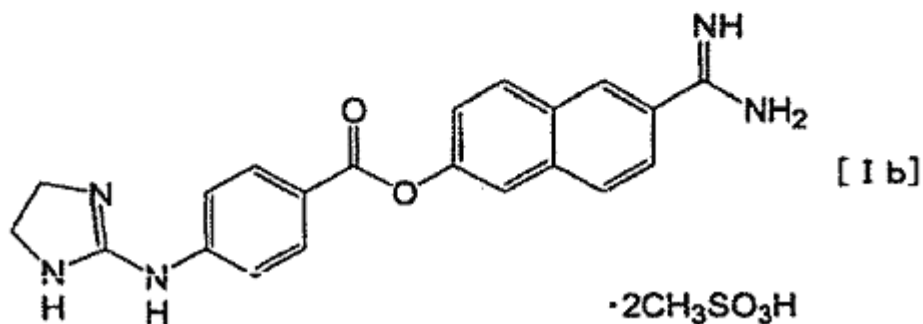
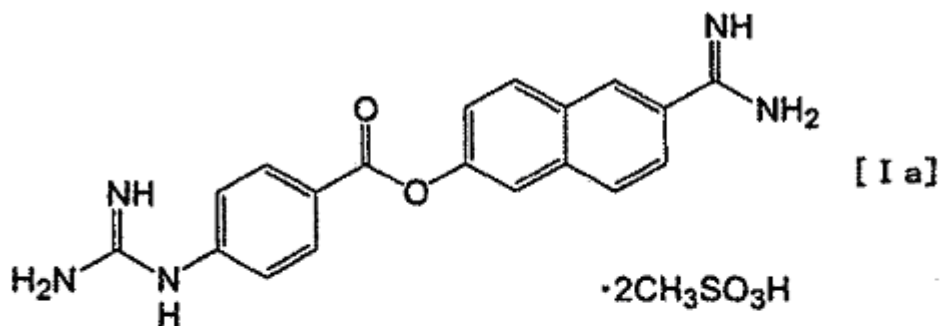
45 Los inventores de la presente invención encontraron que un compuesto representado por la fórmula general [I] o una sal del mismo exhibe un excelente efecto inhibidor sobre la muerte celular en modelos del daño retiniano en ratas inducido por N-metil-D-aspartato (en adelante denominado "NMDA"), que es un activador del receptor NMDA, que es uno de los receptores de glutamato, y un aminoácido excitador de las células neuronales retinianas, y por ello se ha realizado la presente invención.

Es decir, la presente invención se refiere a un compuesto representado por la fórmula general [I] o una sal del mismo (en adelante, estos se denominan también colectivamente "el presente compuesto"), para uso en el tratamiento o prevención de glaucoma.



En la fórmula, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, o R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> pueden estar unidos formando un anillo con uno o más dobles enlaces.

- 5 Ejemplos específicos preferidos del presente compuesto incluyen 6'-amidino-2'-naftil-4-guanidinobenzoato dimetanosulfonato representado por la siguiente fórmula [Ia] (en adelante denominado "nafamostat") y 6'-amidino-2'-naftil-(4-(4,5-dihidro-1H-2-imidazolil)amino)benzoato dimetanosulfonato representado por la siguiente fórmula [Ib] (en adelante denominado "FUT-187").



- 10 El presente compuesto puede fabricarse de acuerdo con un método normalmente usado en el campo de la química de la síntesis orgánica y el detallado método de producción se describe en JP-A-61-33173.

- 15 En adelante, se describirán los grupos, palabras y frases respectivas definidas aquí. "Alquilo" se refiere a alquilo, de cadena lineal o ramificada, con 1 a 6 átomos de carbono, y ejemplos específicos del mismo incluyen metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, isopentilo y otros. Además, la frase "formar un anillo con uno o más dobles enlaces" significa formar un anillo tal como 2-imidazolilo, 4,5-dihidro-1H-2-imidazolilo, 2-pirimidilo, o 1,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidilo.

El presente compuesto puede estar en la forma de un "profármaco". "Profármaco" como aquí se establece significa un compuesto obtenido modificando el presente compuesto con un grupo que puede

dejar el compuesto in vivo, y ejemplos particulares del mismo incluyen un profármaco en la forma de un derivado obtenido por acilación o carbamación de un grupo que contiene un átomo de nitrógeno que puede ser acilado tal como un grupo amino o un grupo guanidino.

5 La sal del presente compuesto puede ser una sal de adición ácida orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de ácido incluyen un ácido inorgánico tal como ácido hidrocórico, ácido hidrobromico, ácido hidroyódico, ácido sulfúrico, ácido acético o ácido fosfórico, y un ácido orgánico tal como ácido láctico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido mandélico, ácido tartárico o ácido salicílico.

10 En el presente compuesto, existen isómeros ópticos, y a veces diastereómeros, y los que contienen tal isómero como ingrediente activo se incluyen también en la presente invención. Además, el presente compuesto puede estar en la forma de un solvato tal como un hidrato.

15 El efecto de proteger una célula neuronal retiniana del presente compuesto se basa en los resultados de que un compuesto representado por la anterior fórmula general [I] o una sal del mismo exhiba un excelente efecto inhibidor sobre la muerte celular neuronal retiniana en una prueba farmacológica para el daño retiniano inducido por NMDA en ratas descrito a continuación.

El presente compuesto puede formularse en un único preparado o en un preparado mixto añadiendo un aditivo farmacéuticamente aceptable según se necesite usando una técnica que se usa normalmente.

20 Cuando el presente compuesto se usa para la prevención o tratamiento del glaucoma, puede administrarse al paciente de forma oral o parenteral. Ejemplos del método de administración incluyen administración oral, administración tópica en los ojos (tal como administración por instilación, administración intravítrea, administración subconjuntival y administración de sub-Tenon), administración intravenosa, administración transdérmica y otras. Además, se formula en una forma de dosificación adecuada para administración junto con un aditivo farmacéuticamente aceptable según se precise.

25 Ejemplos de la forma de dosificación adecuada para administración oral incluyen comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos y otros, y ejemplos de la forma de dosificación adecuada para administración parenteral incluyen inyecciones, colirios, ungüentos oftálmicos, geles, gotas nasales, supositorios y otros. Estos pueden ser preparados usando una técnica estándar que se usa normalmente en este campo. Además, el presente compuesto puede también formularse en un preparado para implante intraocular o un preparado

30 DDS (sistema de distribución del fármaco) tal como una microesfera distinta de los preparados mencionados anteriormente.

35 Por ejemplo, la comprimido puede ser preparada seleccionando y usando apropiadamente un excipiente tal como lactosa, glucosa, D-manitol, hidrogenofosfato cálcico anhidro, almidón o sacarosa; un disgregante tal como carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa cálcica, croscarmelosa sódica, crospovidona, almidón, almidón pregelatinizado parcialmente o hidroxipropilcelulosa poco sustituida; un aglutinante tal como hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa, goma arábica, almidón, almidón parcialmente pregelatinizado, poli(vinilpirrolidona) o poli(alcohol vinílico); un lubricante como estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, dióxido de silicio hidratado o un aceite hidrogenado; un agente de revestimiento tal como sacarosa purificada, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa o

40 poli(vinilpirrolidona); un corrector como el ácido cítrico, aspartamo, ácido ascórbico o mentol; o similares.

La inyección puede ser preparada usando agua purificada estéril y cloruro de sodio por isotonización.

45 El colirio puede ser preparado seleccionando y usando un agente de tonicidad tal como cloruro de sodio o glicerina concentrada; un tampón tal como fosfato de sodio o acetato de sodio; un tensioactivo tal como monooleato de polioxietilensorbitan, estearato de polioxil 40 o aceite de ricino de polioxetileno hidrogenado; un estabilizante tal como citrato de sodio o edetato de sodio; un preservante tal como cloruro de benzalconio o parabén; o similares según se necesite. Se permite el pH del colirio que caiga dentro del intervalo que sea aceptable como preparado oftálmico, pero está preferiblemente en el intervalo de 4 a 8.

50 El preparado para implante intraocular puede ser preparado usando un polímero biodegradable tal como ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímero de ácido láctico-ácido glicólico o hidroxipropilcelulosa.

La dosis de un compuesto representado por la fórmula general [I] o una sal del mismo puede ser cambiada de forma apropiada de acuerdo con la forma de dosificación, gravedad de los síntomas, edad o peso corporal del paciente al que se administrará, opinión médica y otros. En el caso de administración oral, puede administrarse de forma general a un adulto en una vez o dividido en varias veces a una dosis de 0,01 a 2.000 mg por día. En el caso de una inyección, puede ser administrado generalmente a un adulto en una vez o dividido en varias veces a una dosis de 0,01 a 200 mg por día. En el caso de un colirio, generalmente un colirio que contiene un ingrediente activo en una cantidad de desde 0,01 a 10% (peso/volumen) puede ser instilado en una vez o en varias veces al día. En el caso de un preparado para implante intraocular, un preparado para implante intraocular que contiene el presente compuesto en una cantidad de 0,01 a 2.000 mg puede ser implantado en el ojo de un adulto.

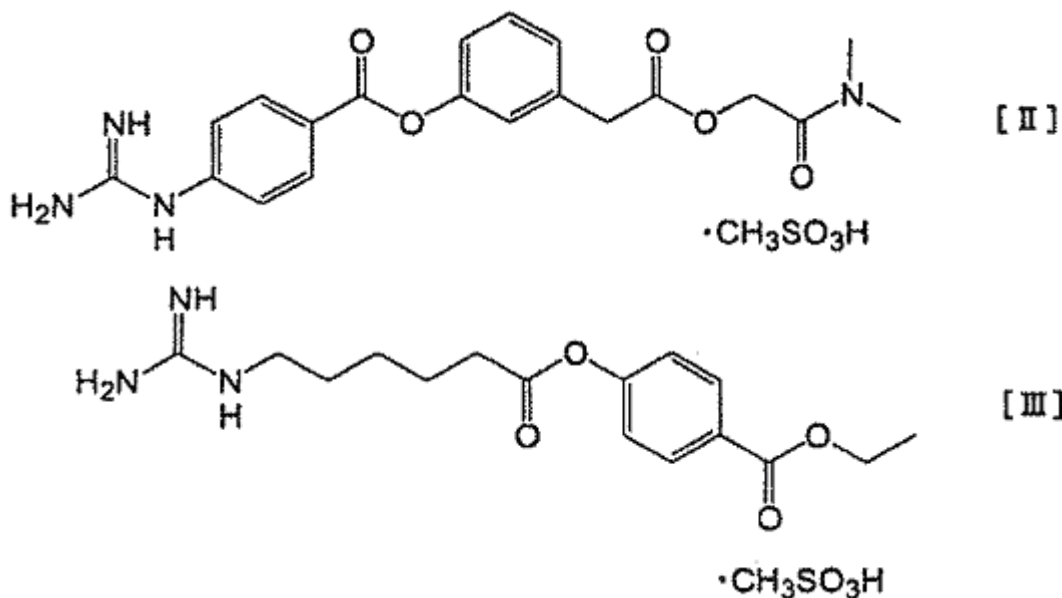
#### Ventaja de la invención

Como se describirá en detalle en la sección de ensayo farmacológico más adelante, cuando el efecto de un compuesto representado por la fórmula anterior general [I] o una sal del mismo se estudió en el daño retiniano inducida en NMDA en ratas, el compuesto representado por la fórmula general anterior [I] o una sal del mismo exhibió un efecto inhibitor significativo en la muerte celular de RGC. Esto muestra que el compuesto representado por la anterior fórmula general [I] o una sal del mismo de la presente invención es útil como un agente preventivo o terapéutico para el glaucoma. Incidentalmente, se llevó a cabo el mismo ensayo usando también compuestos conocidos similares al presente compuesto, sin embargo, el presente compuesto exhibió un efecto muy superior a estos compuestos conocidos, que soportan la excelente utilidad del presente compuesto.

En adelante, la presente invención se describirá en detalla con referencia a un ensayo farmacológico y ejemplos de preparados. Sin embargo, estos ejemplos son para comprender bien la presente invención, y no se piensa que limiten el alcance de la presente invención.

#### 1. Ensayo farmacológico

Para estudiar el efecto de protección de una célula neuronal retiniana de un compuesto representado por la fórmula general [I] o una sal del mismo, se estudiaron los efectos de nafamostat y FUT-187, cada uno de los cuales es un compuesto representado por la fórmula general [I] o una sal del mismo en el daño retiniano inducido por NMDA en ratas. Como compuestos comparativos, se usaron camostat (N,N-dimetilcarbamoilmetil-4-(4-guanidinobenzoiloxi)fenilacetato metano-sulfonato) representado por la siguiente fórmula [II] y gabexato (etil-4-(6-guanidinohexanoiloxi)benzoato metanosulfonato) representado por la siguiente fórmula [III].



Cuando se compararon las estructuras químicas de camostat, gabexato, nafamostat y FUT-187, estas tienen características comunes por lo que se refiere a tener un grupo guanidino y un anillo

aromático, pero tienen diferentes estructuras químicas distintas de esta. Además, se sabe que camostat y gabexato tienen una actividad inhibitoria de la tripsina y son eficaces en el tratamiento de la pancreatitis. Nafamostat y FUT-187 tienen la misma actividad que se describe en la sección de la Técnica Antecedente, y por ello camostat y gabexato y los dos compuestos anteriores para uso de acuerdo con la presente invención tienen una característica común por lo que se refiere a tener una actividad de ese tipo.

#### Preparado de líquidos que contienen compuestos de ensayos

Cada NMDA, nafamostat y FUT-187 se disolvió en agua destilada, por lo que se obtuvieron una solución de NMDA, una solución de nafamostat y una solución acuosa de FUT-187. Después, las soluciones se mezclaron apropiadamente, por lo que se obtuvieron una solución acuosa de NMDA 4 mM y de nafamostat 2 mM (en adelante denominado "líquido de Ensayo 1") y una solución acuosa de NMDA 4 mM y FUT-187 2 mM (en adelante denominado "líquido de Ensayo 2"). En la misma manera, se obtuvieron una solución acuosa de NMDA 4 mM y de camostat 20 mM (en adelante denominado "líquido de ensayo Comparativo 1") y una solución acuosa de NMDA 4 mM y de gabexato 20 mM (en adelante denominado "líquido de ensayo Comparativo 2"). Además, mezclando la solución de NMDA y agua destilada, se obtuvo un líquido de NMDA 4 mM (en adelante denominado como "líquido de NMDA").

En una rata se indujo midriasis con una solución oftálmica de hidrocloreto de fenilefrina 0,5%-tropicamida 0,5% (peso/volumen), y después se indujo anestesia con halotano 3%, y después se mantuvo anestesia con halotano 1% (halotano se vaporizó con 0,5 l de oxígeno/min y 1,5 l de monóxido de dinitrógeno/min). Después, una solución oftálmica de hidrocloreto de oxibuprocaina 0,4% (peso/volumen) se instiló a la rata para anestesiar la superficie del globo ocular, y usando una microjeringa Hamilton de calibre 32, se administraron intravitrealmente 5 µl del líquido de Ensayo 1 bajo un microscopio en funcionamiento. Además, el mismo procedimiento de antes se realizó alterando secuencialmente el líquido de Ensayo 1 en agua destilada, líquido NMDA, líquido de Ensayo 2, líquido de ensayo Comparativo 1 y líquido de ensayo Comparativo 2, respectivamente. Después, 14 días después de la administración, el globo ocular se retiró y se estableció glutaraldehído al 2,5%-formalina tamponada neutra al 10% durante 1 día. Después, la córnea y los lentes se excitaron, y el glutaraldehído al 2,5%-formalina tamponada neutra al 10% se cambió a formalina tamponada neutra al 10%. En fecha posterior, se realizó deshidratación, seguida de inclusión en parafina y corte en rodajas, y se prepararon secciones de tejido patológico (con un espesor de 3 µm) manchado con hematoxilina-eosina (HE). De 8 secciones que se habían preparado cortando en rodajas el espécimen con un intervalo de 15 µm para cada ojo de manera que se contenía la papila óptica, 3 secciones se seleccionaron opcionalmente. Con respecto a las secciones así seleccionadas, se tomó una fotografía de la retina en el intervalo de 1 a 1,5 mm en el lado izquierdo o derecho de la papila óptica, y el número de células en la capa celular de ganglios (GCL) en la retina (número de RGC) y se midió el espesor de la capa plexiforme interna (IPL). De estos valores medidos y de acuerdo con la Ecuación 1 y la Ecuación 2, se calcularon la velocidad de inhibición de muerte celular ganglionar y la velocidad de inhibición de adelgazamiento IPL. Los resultados se muestran en la Tabla 1. Dicho sea de paso, en la Tabla 1, en la Ecuación 1 y en la Ecuación 2, el grupo en el que se administró agua destilada, el grupo en el que se administró líquido de NMDA, el grupo en el que se administró líquido de Ensayo 1, el grupo en el que se administró líquido de Ensayo 2, el grupo en el que se administró líquido de ensayo Comparativo 1, y el grupo en el que se administró líquido de ensayo Comparativo 2 se denominaron "grupo de administración de agua destilada", "grupo de administración de NMDA", "grupo de administración de líquido de Ensayo 1", "grupo de administración de líquido de Ensayo 2", "grupo de administración de líquido de ensayo Comparativo 1" y "grupo de administración de líquido de ensayo Comparativo 2", respectivamente. El número de animales en cada grupo de administración es 3 a 5.

#### Ecuación 1

$$\text{Velocidad de inhibición de muerte celular ganglionar} = [(Ax - Ab)/(Aa - Ab)] \times 100$$

Aa: número de RGC del grupo de administración de agua destilada

Ab: número de RGC del grupo de administración NMDA

Ax: número de RGC del grupo de administración de líquido de Ensayo o de líquido de ensayo Comparativo

#### Ecuación 2

Velocidad de inhibición de adelgazamiento IPL =  $[(Ax - Ab)/(Aa - Ab)] \times 100$

Aa: espesor IPL del grupo de administración de agua destilada

Ab: espesor IPL del grupo de administración de NMDA

Ax: espesor IPL del grupo de administración del líquido de Ensayo o del líquido de ensayo Comparativo

5 Tabla 1

Grupo de ensayo (dosis)	Velocidad de inhibición de muerte celular ganglionar (%)	Velocidad de inhibición de adelgazamiento IPL (%)
Grupo de administración de líquido de Ensayo 1 (10 nmol/ojo)	78,8	54,8
Grupo de administración de líquido de Ensayo 2 (10 nmol/ojo)	136,8	63,1
Grupo de administración de líquido de Ensayo Comparativo 1 (100 nmol/ojo)	23,3	15,8
Grupo de administración de líquido de Ensayo Comparativo 2 (100 nmol/ojo)	17,8	2,4

Resultados y discusión

10 Como se evidencia de los resultados de la Tabla 1, tanto nafamostat como FUT-187 exhibían una gran velocidad de inhibición de muerte celular ganglionar y gran velocidad de inhibición de adelgazamiento IPL. Además, nafamostat y FUT-187 exhibían una mayor velocidad de inhibición incluso comparada con camostat y gabexato. Consiguientemente, se encontró que nafamostat y FUT-187 tienen un efecto particularmente excelente de inhibir de la disminución en RGC y adelgazamiento de capa plexiforme interna. Es decir, se encontró que un compuesto representado por la fórmula general [I] o una sal del mismo tipificado por nafamostat y FUT-187 es útil como un agente protector para una célula neuronal retiniana.

Posteriormente, el agente usado en la presente invención se describirá más específicamente con referencia a los ejemplos de preparados, sin embargo, la presente invención no se limita sólo a estos ejemplos de preparados.

2. Ejemplos de preparados

20 Ejemplo de Preparado 1: Colirio (en 1 ml)

25	Nafamostat	1 mg
	Glicerina concentrada	250 mg
	Polysorbate 80	200 mg
	Dihidrogenofosfato sódico dihidratado	20 mg
	Hidróxido sódico 1 N	q.s.
	Ácido hidroclicórico 1 N	q.s.
	Agua purificada estéril	q.s.

30 Nafamostat y los otros ingredientes antes mencionados se añaden al agua purificada estéril, y estos ingredientes se mezclan bien, preparando de ese modo un colirio.

Ejemplo de Preparado 2: Comprimido (en 100 mg)

5	FUT-187	1 mg
	Lactosa	66,4 mg
	Almidón de maíz	20 mg
	Carboximetilcelulosa cálcica	6 mg
	Hidroxipropilcelulosa	6 mg
	Estearato de magnesio	0,6 mg

10 En un mezclador se mezclan FUT-187 y lactosa, carboximetilcelulosa cálcica e hidroxipropilcelulosa, y se granula la mezcla resultante. Los gránulos obtenidos se secan y se selecciona el tamaño deseado. Después, se añade estearato de magnesio y se mezcla con los gránulos obtenidos con el tamaño seleccionado y la mezcla resultante se comprime usando una máquina de conformación de comprimidos.

Ejemplo de Preparado 3: Inyección (en 10 ml)

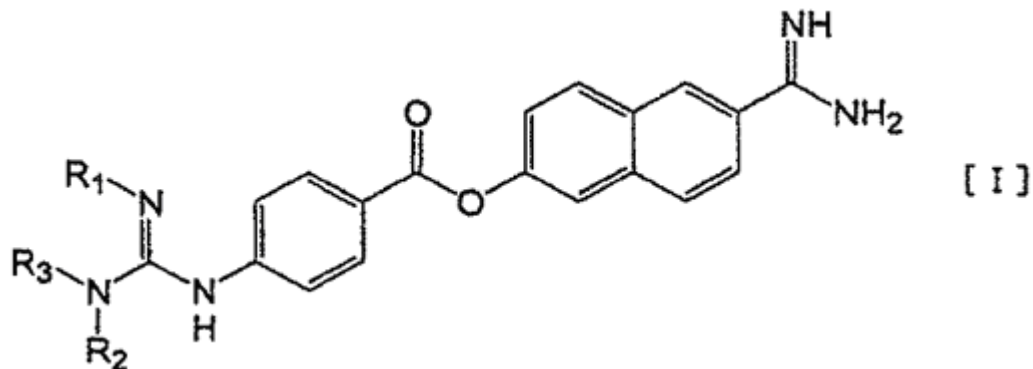
15	FUT-187	10 mg
	Cloruro sódico	90 mg
	Agua purificada estéril	q.s.

FUT-187 y cloruro sódico se disuelven en agua purificada estéril, preparándose de ese modo una solución inyectable.

20 Un preparado deseado puede obtenerse alterando apropiadamente el tipo y cantidad del presente compuesto y de aditivos que incluyen los preparados anteriormente mencionados.

## REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto representado por la siguiente fórmula general [I] o una sal del mismo para fabricar un medicamento para prevenir o tratar el glaucoma.

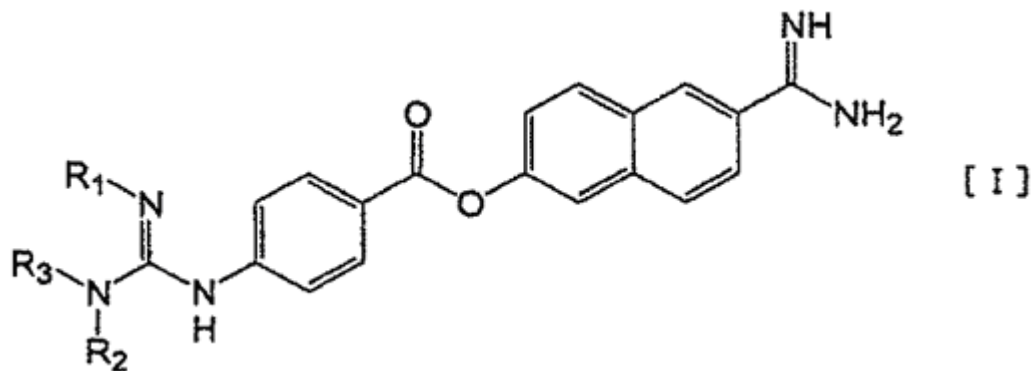


5 en donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, o  $R_1$  y  $R_3$  pueden estar unidos formando un anillo con uno o más dobles enlaces.

2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto representado por la fórmula general [I] es 6'-amidino-2'-naftil-4-guanidinobenzoato o 6'-amidino-2'-naftil-(4-(4,5-dihidro-1H-2-imidazolil)amino)benzoato.

10 3. Uso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que el medicamento está en forma de un preparado oral, una inyección, un colirio, o un preparado para implante intraocular.

4. Un compuesto representado por la siguiente fórmula general [I] o una sal del mismo para uso en el tratamiento o prevención del glaucoma:



15 en donde  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son iguales o diferentes y representan un átomos de hidrógeno o un grupo alquilo, o  $R_1$  y  $R_3$  pueden estar unidos formando un anillo con uno o más dobles enlaces.

5. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el compuesto representado por la fórmula general [I] es 6'-amidino-2'-naftil-4-guanidinobenzoato o 6'-amidino-2'-naftil-(4-(4,5-dihidro-1H-2-imidazolil)amino)-benzoato.

20 6. Un preparado oral, una inyección, un colirio, o un preparado para implante intraocular que comprende el compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 ó 5 para uso en el tratamiento o prevención del glaucoma.