



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 353 382**

51 Int. Cl.:
A61K 31/555 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03790363 .0**
96 Fecha de presentación : **05.12.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1567166**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **31.08.2005**

54 Título: **Miméticos de la superóxido dismutasa para el tratamiento de trastornos y enfermedades oculares.**

30 Prioridad: **06.12.2002 US 431414 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2011

73 Titular/es: **ALCON, Inc.**
Bosch 69
6331 Hunenberg, CH

72 Inventor/es: **Klimko, Peter, G.;**
Collier, Robert, J, Jr y
Hellberg, Mark, R.

74 Agente: **Curell Aguilá, Marcelino**

ES 2 353 382 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

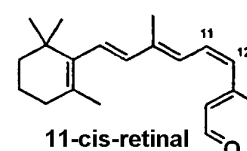
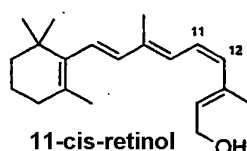
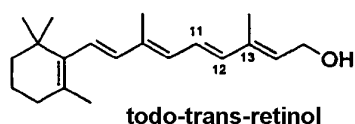
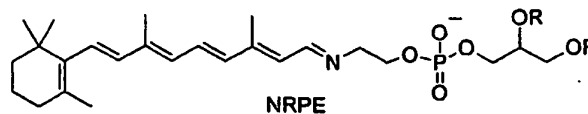
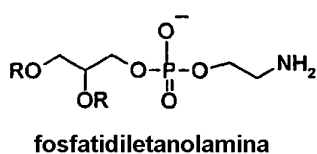
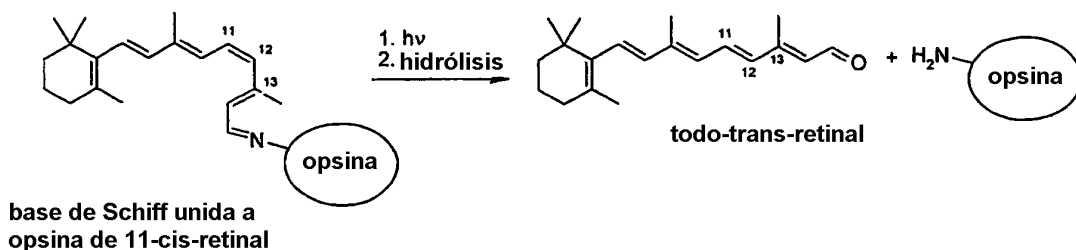
La presente invención se refiere a miméticos de la enzima superóxido dismutasa para el tratamiento de las formas exudativa y no exudativa de degeneración macular relacionada con la edad, retinopatía diabética y edema retiniano.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La degeneración macular relacionada con la edad (AMD) es la causa más común de deterioro de la visión en la población anciana en los países occidentales. La forma exudativa o “húmeda” de la AMD se caracteriza por una neovascularización excesiva de la coroides, que conduce a desprendimiento de la retina y pérdida de visión. La forma no exudativa o “seca” se caracteriza por la acumulación de residuos celulares denominados drusas en la membrana de Bruch por debajo del epitelio pigmentario de la retina (RPE). La AMD exudativa, que se produce en una minoría de pacientes con AMD, aunque es la forma más agresiva de la enfermedad, puede tratarse con éxito limitado mediante terapia de fotocoagulación con láser o terapia fotodinámica. Este último procedimiento implica dosificar en la zona afectada un compuesto que, cuando se irradia con la longitud de onda de luz apropiada, genera un producto intermedio reactivo que destruye los vasos sanguíneos circundantes. Actualmente, no hay ninguna terapia aceptada para el tratamiento de la AMD no exudativa.

El ciclo visual comienza en células fotorreceptoras con la absorción de un fotón por una base de Schiff unida a opsina de 11-cis-retinal, que se isomeriza en el correspondiente derivado todo-trans-retinal. A la liberación del todo-trans-retinal de la opsina le sigue la condensación con fosfatidiletanolamina para formar la nueva base de Schiff NRPE (para N-retinilfosfatidiletanolamina). La NRPE formada de este modo se transporta a través de la membrana externa de la célula fotorreceptora, donde se hidroliza a todo-trans-retinal. A la reducción enzimática a todo-trans-retinol le sigue el transporte al interior de la célula del RPE, donde el compuesto se isomeriza enzimáticamente a 11-cis-retinol y se oxida a 11-cis-retinal. Este compuesto se transporta de nuevo a la célula fotorreceptora, formando una base de Schiff unida a opsina para completar el ciclo.

- 2 -



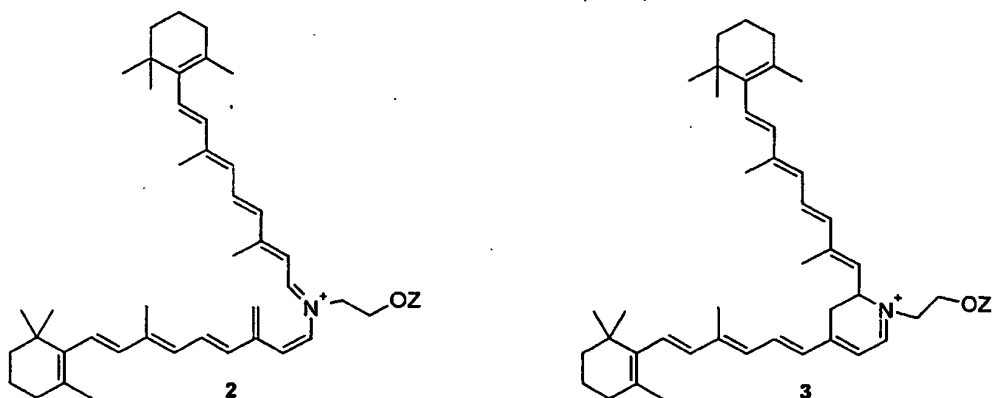
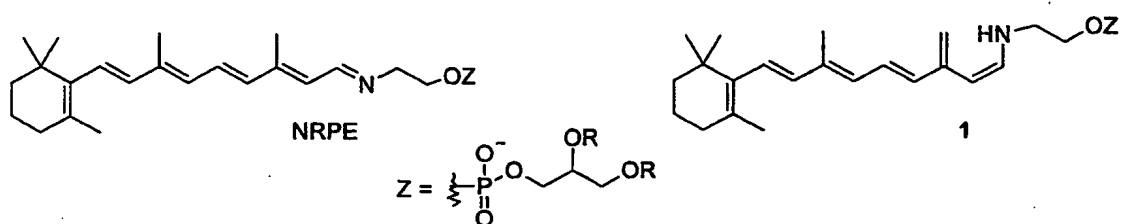
5 Además de ayudar a completar el ciclo visual reciclando el retinal, una importante función de las células del RPE es mantener la remodelación continua de los fotorreceptores de la retina fagocitando sus segmentos externos desechados y digiriéndolos en lisosomas de células del RPE. Con la edad, se produce la acumulación de un pigmento no digerible denominado lipofuscina en los lisosomas (se cree que el aspecto

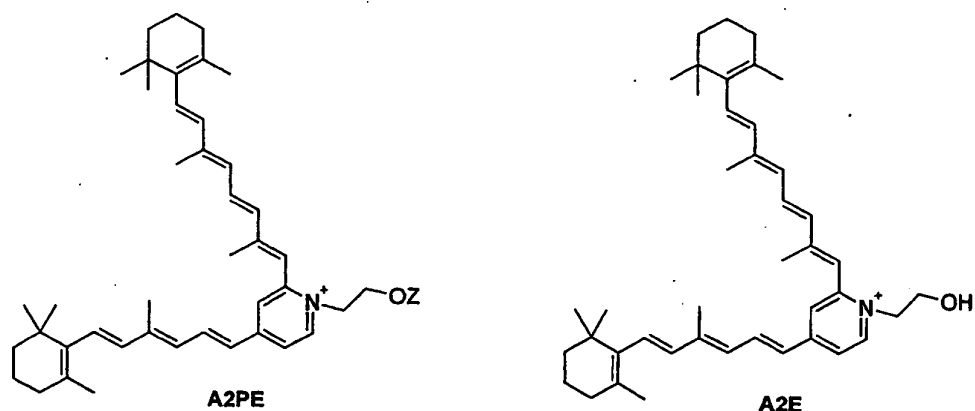
10 de las drusas corresponde a la acumulación de lipofuscina). La lipofuscina absorbe luz en la parte azul del espectro y fluoresce en la parte amarilla del espectro. Esta fluorescencia transfiere energía al oxígeno cercano, que se transforma en una especie reactiva de oxígeno (ROS), tal como ión superóxido. Estas ROS oxidan los fosfolípidos de la membrana lisosómica, destruyendo la integridad de la membrana. Con la integridad de la

15 membrana rota, se filtra el contenido tóxico del lisosoma al citosol, conduciendo a la muerte de las células del RPE. Sin sus células del RPE de soporte, los fotorreceptores de la retina no pueden participar en el sistema de transducción visual, conduciendo, por tanto, a ceguera (para una revisión, véase Winkler, *et al.*, Mol. Vision, vol. 5:32, 1999, publicación online; <http://www.molvis.org/molvis/v5/p32>; CA 132:235390).

20 Nakanishi y colaboradores han esclarecido la estructura y han sintetizado

químicamente el constituyente fluorescente principal de la lipofuscina, denominado A2E (Nakanishi *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 95:14609-14613, 1998, y referencias en el mismo). Se cree que este compuesto resulta biosintéticamente de la isomerización de NRPE electrófilo a la enamina 1 nucleófila, seguido por condensación con otra molécula de todo-trans-retinal para formar el azatrieno 2, cierre del anillo electrocíclico para dar la dihidropiridina 3, autooxidación a la especie de N-(2-hidroxi-etil)piridinio A2PE e hidrólisis enzimática del éster de fosfato mediante la enzima fosfolipasa D para producir A2E. La estructura química de A2E, una molécula con dos "colas" hidrófobas grandes y una "cabeza" polar cargada, sugiere una propensión a romper las membranas celulares similar a un detergente. Junto con estas capacidades fotooxidativas, esto puede formar un importante componente de los efectos tóxicos del compuesto sobre células del RPE (para una revisión, véase: Nakanishi *et al.*, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, vol. 11: 1533-1540, 2001).





El papel clave del transporte defectuoso de todo-trans-retinal fuera de la célula fotorreceptora en el proceso patológico de la AMD se ha puesto de relieve mediante el descubrimiento de que una mutación genética, que cuando está presente de manera

5 homocigota conduce a una degeneración macular rápida poco común denominada enfermedad de Stargardt, puede estar asociada, cuando se expresa de manera heterocigota, con la AMD no exudativa (Dean *et al.*, Science, Vol. 277:1805-1807, 1997). El gen se denomina el gen ABCR (para "ATP Binding Cassette Transporter Retina"), cuyo

10 producto de proteína (también denominado proteína rim) utiliza la energía liberada tras la hidrólisis del ATP para transportar moléculas a través de membranas celulares. Se cree que el sustrato del transportador es la base de Schiff NRPE mencionada anteriormente. Estando ausente suficiente proteína transportadora funcional, el sustrato NRPE se

15 acumula en la célula fotorreceptora en lugar de llevarse fuera para su reducción a retinol. La condensación con una molécula de todo-trans-retinal liberada de la opsina y una reacción adicional tal como se mencionó anteriormente produce A2E. El A2E lo ingieren células del RPE con el resto del segmento externo de la célula fotorreceptora, donde se

20 acumula en el lisosoma. Apoyando a esta hipótesis está la descripción de Travis *et al.* de que la acumulación de A2E en células del RPE se produce mucho más rápidamente en ratones que son mutantes homocigotos en el gen ABCR, que en comparación con

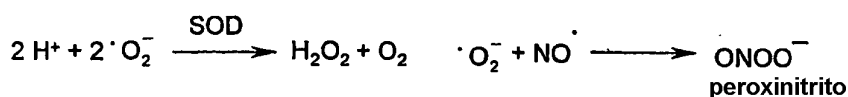
controles normales (Travis *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 97:7154-7159, 2000).

Varios estudios han concluido que la exposición de la lipofuscina a la luz y el oxígeno en condiciones que imitan las presentes en la retina conduce a peroxidación de la membrana celular y muerte celular. Wihlmark *et al.* dieron a conocer que la irradiación con

25 luz azul de células del RPE con lisosomas cargados con lipofuscina aumentaba la

peroxidación de la membrana celular y disminuía la viabilidad celular, en comparación con controles irradiados en ausencia de lipofuscina (Wihlmark *et al.*, Free Radical Biol. Med. Vol. 22:1229-1234, 1997). Boulton y Shamsi han dado a conocer que la dosificación de células del RPE cultivadas con lipofuscina y su exposición a la luz disminuía la viabilidad celular en más de un 40% tras 24 horas y disminuía la actividad antioxidante y enzimática lisosómica, incluyendo la de la superóxido dismutasa (SOD) (Boulton y Shamsi, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., Vol. 42: 3041-3046, 2001).

A partir de esta y otras pruebas, está claro que ciertos defectos en los mecanismos de defensa naturales del organismo que se ocupan de subproductos tóxicos del metabolismo oxidativo pueden desempeñar un importante papel en el desarrollo de la AMD. Un importante componente de este sistema de defensa es la familia de enzimas SOD. Estas enzimas contienen un metal de valencia baja (o bien Mn²⁺ o bien un enlace binuclear Cu'/Zn') que cataliza la desproporción del anión de radical superóxido sumamente reactivo a las entidades menos tóxicas O₂ y H₂O₂. Si no se extingue, el anión superóxido puede (por medio de su forma protonada) extraer hidrógenos de los sitios alílicos de los ácidos grasos, conduciendo a daño en la membrana. Adicionalmente, el anión superóxido puede reaccionar con NO para producir peroxinitrito, un potente agente oxidante que se cree que es un elemento importante en los efectos biológicos perjudiciales de la producción de NO excesiva.



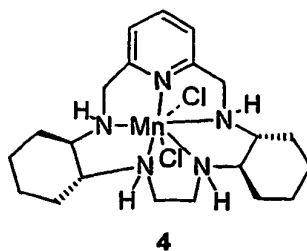
La posible importancia de SOD en la potenciación de la viabilidad de células del RPE viene sugerida por la descripción de Boulton *et al.*, que han notificado que los efectos nocivos provocados por la irradiación de membranas lipídicas, proteínas y enzimas en presencia de lipofuscina pueden reducirse significativamente mediante la adición de SOD (Boulton *et al.*, J Biol. Chem., Vol. 274: 23828-23832, 1999). Incluso con respecto a la AMD exudativa, un reciente estudio en sujetos japoneses dio a conocer una correlación significativa entre esta forma de la enfermedad y una mutación en el gen de SOD, correspondiente a una sustitución de valina/alanina en la secuencia de direccionamiento de la enzima (Isashiki *et al.*, Am. J. Ophthalmol., vol. 130:769-773, 2000). Por tanto, la potenciación de la función de SOD puede ser una diana viable para prevenir el desarrollo

de las formas tanto exudativa como no exudativa de AMD.

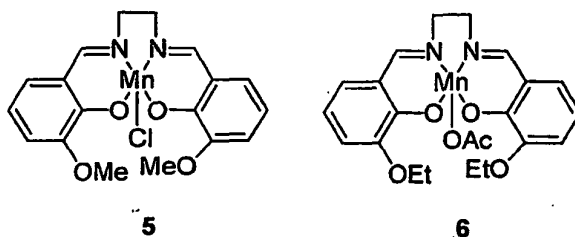
El estrés oxidativo contribuye también a la disfunción neuronal y vascular inducida por la diabetes. Todas las formas de diabetes dan como resultado el desarrollo de patología microvascular específica de la diabetes de la retina, glomérulo renal y nervio periférico (M. Brownlee, "Biochemistry and Molecular Cell Biology of Diabetic Complications", *Nature*, vol. 414:813-820, 2001). Una fuente principal del ataque oxidativo asociado con la diabetes son los elevados niveles de superóxido. Se detectó liberación de superóxido en vasos sanguíneos humanos aislados de pacientes con diabetes (Guzik, *et al.*, "Mechanisms of Increased Vascular Superoxide Production in Human Diabetes Mellitus" *Circulation*, vol. 105:1656-62, 2002). Las fuentes de superóxido incluyen los tejidos vasculares y leucocitos polimorfonucleares (Shurtz-Swirski *et al.*, "Involvement of Peripheral Polymorphonuclear Leukocytes in Oxidative Stress and Inflammation in Type 2 Diabetic Patients", *Diabetes Care*, vol. 24:104-110, 2001). Se ha mostrado que miméticos de la superóxido dismutasa retrasan la aparición de la diabetes (AEOL10113 - Piganelli, *et al.*, "A Metalloporphyrin-Based Superoxide Dismutase Mimic Inhibits Adoptive Transfer of Autoimmune Diabetes by a Diabetogenic T-cell Clone", *Diabetes*, vol. 51:347-55, 2002.) en una célula clonada y previnieron la disfunción neuronal y vascular en ratas diabéticas (M40403 - Coppey, *et al.*, "Effect of M40403 Treatment of Diabetic Rats on Endoneurial Blood Flow, Motor Nerve Conduction Velocity and Vascular Function of Epineurial Arterioles of the Siatic Nerve", *British Journal of Pharmacology*, vol. 134:21-9, 2001). En pacientes con retinopatía diabética, el nivel sérico de peróxidos de lípidos es superior que en sujetos normales sanos o pacientes con diabetes que no presentan retinopatía diabética. Mientras que los niveles de SOD permanecen iguales en sujetos diabéticos y normales, los niveles de ácido ascórbico, un antioxidante clave, son inferiores en todos los sujetos diabéticos (Gurler, *et al.*, "The Role of Oxidative Stress in Diabetic Retinopathy" *Eye*, vol. 14:73035, 2000) Los resultados de estos estudios sugieren que los mecanismos antioxidantes endógenos se ven abrumados en pacientes con retinopatía diabética.

La utilización de Mn SOD dosificada por vía intravenosa por sí misma para tratar o prevenir la lesión tisular relacionada con el estrés oxidativo en seres humanos, tal como daño tisular debido a lesión por isquemia-reperusión miocárdica o cerebral, no ha sido satisfactorio debido a problemas de biodisponibilidad e inmunogénicos. Se cree que estos problemas se deben al hecho de que Mn SOD es una especie de alto peso molecular. Un compuesto de bajo peso molecular que catalice la desproporción del superóxido con

eficacia comparable a Mn SOD endógena sería un buen candidato para minimizar los efectos secundarios mencionados anteriormente. Salvemini *et al.* han dado a conocer una clase de complejos macrocíclicos de Mn(II)-pentaaza como miméticos de SOD de bajo peso molecular. Por ejemplo, en un modelo de rata de isquemia-reperfusión intestinal, el 90% de los animales dosificados con 1 mg/kg de compuesto 4 sobrevivieron tras 4 h, en comparación con el 0% de supervivencia para animales no tratados [Salvemini, *et al.*, Science, vol. 286:304, 1999; documento WO 98/58636; Salvemini, *et al.*, Drugs Future, vol. 25(10):1027, 2000]. Además, se han dado a conocer estos compuestos para potenciar la estabilidad de dispositivos protésicos biopoliméricos implantados (incluyendo implantes oculares; Ornberg *et al.*, documento WO 00/72893 A2) y para el tratamiento del dolor (Salvemini *et al.*, patente US nº 6.180.620 B1 y 6.214.817B1).



También se ha dado a conocer la utilización de ciertos complejos de Mn-salen como miméticos de SOD y catalasa con actividad terapéutica. Por ejemplo, se ha mostrado que el compuesto 5 es neuroprotector en un modelo de accidente cerebrovascular de rata (Baker *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther., vol. 284:215-221, 1998; Doctrow *et al.*, J. Med. Chem., vol. 45:4549-4558, 2002), mientras que se encontró que el compuesto 6 aumentaba la vida de ratones que eran deficientes en la expresión endógena de la enzima superóxido dismutasa 2 (Melov *et al.*, J. Neurosci., vol. 21:8348-8353, 2001).



Otros investigadores han notificado la utilización de compuestos antioxidantes para tratar enfermedades oculares. Crapo *et al.*, han dado a conocer la utilización de miméticos de SOD que contienen porfirina para tratar glaucoma y degeneración macular (Crapo *et al.*, patente US nº 5.994.339 y 6.127.356). Campbell *et al.* han dado a conocer la utilización de ciertos complejos de salen o bipyridilo-fenolato de Mn(II o III), incluyendo los compuestos I de la presente invención, para tratar uveítis y cataratas (Campbell *et al.*, patente US nº 6.046.188 y 6.177.419 B1). Levin ha dado a conocer la utilización de carvedilol y sus derivados y metabolitos como eliminadores de ROS para reducir la muerte de células ganglionares retinianas (documento WO 00/07584 A2). Brownlee ha dado a conocer la utilización de una porfirina de tetrakis(ácido benzoico)-manganeso para reducir la acumulación de ROS en condiciones de altas concentraciones de glucosa para tratar retinopatía diabética (Brownlee, documento WO 00/19993 A2). Se ha notificado que el radical libre estable 4-hidroxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxilo, un mimético de SOD libre de metal, inhibía el daño a la retina inducido por la luz en ratas albinas (Wang *et al.*, Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol., vol. 89:291-305, 1995). Sin embargo, en ninguno de estos informes estaban los compuestos de la presente invención dados a conocer o sugeridos para el tratamiento de AMD.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente solicitud se refiere a la utilización de miméticos de la enzima superóxido dismutasa para tratar a personas que padecen las formas exudativa y no exudativa de AMD, retinopatía diabética, que incluye retinopatía diabética preproliferativa (conjuntamente DR) y edema retiniano.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

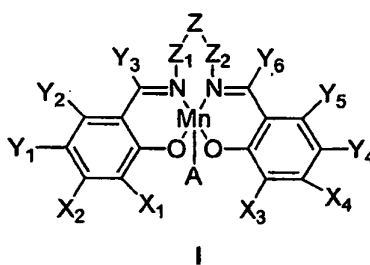
La neovascularización del segmento posterior es la patología amenazante para la visión responsable de las dos causas más comunes de ceguera adquirida en los países desarrollados: degeneración macular relacionada con la edad exudativa (AMD) y retinopatía diabética proliferativa (PDR). Actualmente, los únicos tratamientos aprobados para la NV del segmento posterior que se produce durante la AMD exudativa son la fotocoagulación con láser o terapia fotodinámica con Visudyne®; ambas terapias implican

la oclusión de la vasculatura afectada, lo que da como resultado daño a la retina inducido por el láser localizado. Las intervenciones quirúrgicas con vitrectomía y eliminación de la membrana son las únicas opcionales actualmente disponibles para pacientes con retinopatía diabética proliferativa. No se ha aprobado ningún tratamiento estrictamente farmacológico para su utilización contra la NV del segmento posterior, aunque están evaluándose clínicamente varios compuestos diferentes incluyendo, por ejemplo, acetato de anecortave (Alcon, Inc.), EYE 001 (Eyeteck) y rhuFabV2 (Genentech) para la AMD y LY333531 (Lilly) y Fluocinolona (Bausch & Lomb) para el edema macular diabético.

Además de cambios en la microvasculatura de la retina inducidos por la hiperglucemia en pacientes diabéticos que conducen a edema macular, la proliferación de membranas neovasculares también está asociada con fuga vascular y edema de la retina. Cuando el edema implica a la mácula, la agudeza visual empeora. En la retinopatía diabética, el edema macular es la principal causa de pérdida de visión. Como en los trastornos angiogénicos, se utiliza la fotocoagulación con láser para estabilizar o solucionar el estado edematoso. Aunque reduce el desarrollo adicional del edema, la fotocoagulación con láser es un procedimiento citodestructivo que, desafortunadamente, alterará el campo visual del ojo afectado.

Una terapia farmacológica eficaz para el edema y la NV oculares proporcionaría probablemente una eficacia sustancial al paciente en muchas enfermedades, evitando de ese modo la cirugía invasiva o procedimientos con láser dañinos. El tratamiento eficaz de la NV y el edema mejorarían la calidad de vida del paciente y su productividad dentro de la sociedad. Además, los costes sociales asociados con la proporción de asistencia y cuidados sanitarios a las personas ciegas podrían reducirse drásticamente.

Se ha descubierto ahora que ciertos miméticos de SOD son útiles para el tratamiento de AMD, DR y edema retiniano. Estos compuestos son de fórmula I:



en la que:

A es un anión farmacéuticamente aceptable;

X_{1-4} se seleccionan independientemente de entre el grupo constituido por H, halógeno, arilo, aralquilo, alquilo, cicloalquilo, ariloxilo, hidroxilo libre o funcionalmente modificado, y amino libre o funcionalmente modificado;

Y_{1-6} se seleccionan independientemente de entre el grupo constituido por H, alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, hidroxilo libre o funcionalmente modificado, y amino libre o funcionalmente modificado; y

Z , Z_1 y Z_2 pueden formar juntos un anillo de ciclohexano, piridina o fenilo; o

Z es un enlace directo (es decir, Z_1 y Z_2 están unidos entre sí), y Z_1 y Z_2 son cada uno un grupo CH_2 , independiente y opcionalmente sustituido con arilo, heteroarilo, alquilo, alcoxilo, aralquilo, acilo, alcoxicarbonilo o aciloxilo.

Son conocidos los compuestos I de la presente invención y pueden sintetizarse por ejemplo, mediante los procedimientos dados a conocer en la patente US n.º 6.046.188.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión “anión farmacéuticamente aceptable” significa cualquier anión que sería adecuado para su administración terapéutica a un paciente mediante cualquier medio convencional sin consecuencias perjudiciales para la salud significativas. Los ejemplos de aniones farmacéuticamente aceptables preferidos incluyen cloruro, bromuro, acetato, benzoato, maleato, fumarato y succinato.

La expresión “grupo hidroxilo libre” significa un OH. La expresión “grupo hidroxilo funcionalmente modificado” significa un OH que se ha funcionalizado para formar: un éter, en el que se sustituye el hidrógeno por un grupo alquilo; un éster, en el que se sustituye el hidrógeno por un grupo acilo; un carbamato, en el que se sustituye el hidrógeno por un grupo aminocarbonilo; o un carbonato, en el que se sustituye el hidrógeno por un grupo alcoxicarbonilo. Los ejemplos de grupos preferidos incluyen OH, $OC(O)CH_3$, OCH_3 , OPh , OCH_2Ph y $OC(O)Ph$.

La expresión “grupo amino libre” significa un NH_2 . La expresión “grupo amino funcionalmente modificado” significa un NH_2 que se ha funcionalizado para formar: un grupo alcoxi-amino o hidroxiamino, en el que se sustituye uno de los hidrógenos por un grupo alcoxilo o hidroxilo; un grupo alquilamino, en el que se sustituye uno o ambos de los hidrógenos por un grupo alquilo; una amida, en la que se sustituye uno de los hidrógenos

por un grupo acilo; un carbamato, en el que se sustituye uno de los hidrógenos por un grupo alcóxicarbonilo; o una urea, en la que se sustituye uno de los hidrógenos por un grupo aminocarbonilo. Las combinaciones de estos patrones de sustitución, por ejemplo un NH_2 en el que uno de los hidrógenos se reemplaza por un grupo alquilo y el otro hidrógeno se reemplaza por un grupo alcóxicarbonilo, también se encuentran bajo la definición de un grupo amino funcionalmente modificado y se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Los ejemplos de grupos preferidos incluyen NH_2 , NHCH_3 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, NPh , $\text{NHC}(\text{O})\text{Ph}$, $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ y $\text{NHC}(\text{O})\text{OPh}$.

El término “acilo” se refiere a un grupo que consiste en un átomo de carbono que presenta un doble enlace con un átomo de oxígeno y un enlace sencillo con otro átomo. Los grupos acilo preferidos incluyen acetilo, propionilo, butirilo y pentanoílo.

El término “aciloxilo” representa una unidad que consiste en un grupo acilo que está unido a un átomo de oxígeno. Los ejemplos de grupos acilo preferidos incluyen $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{O}$, $\text{C}_2\text{H}_5\text{C}(\text{O})\text{O}$, $n\text{-C}_3\text{H}_7\text{C}(\text{O})\text{O}$ y $n\text{-C}_4\text{H}_9\text{C}(\text{O})\text{O}$.

El término “alquilo” incluye grupos hidrocarbonados alifáticos de cadena lineal o ramificada que están saturados y presentan de 1 a 15 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden estar sustituidos con otros grupos, tales como halógeno, hidroxilo o alcóxilo. Los grupos alquilo lineales o ramificados preferidos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y t-butilo.

El término “cicloalquilo” incluye grupos hidrocarbonados alifáticos saturados o insaturados, de cadena lineal o ramificada, que se conectan para formar uno o más anillos, que pueden estar condensados o aislados. Los anillos pueden estar sustituidos con otros grupos, tales como halógeno, hidroxilo, alcóxilo o alquilo inferior. Los grupos cicloalquilo preferidos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término “alcóxilo” representa un grupo alquilo unido a través de un enlace de oxígeno.

La expresión “grupo carbonilo” representa un átomo de carbono con un doble enlace con un átomo de oxígeno, en el que el átomo de carbono presenta dos valencias libres.

El término “alcóxicarbonilo” representa una unidad que consiste en un grupo alcóxilo unido por su átomo de oxígeno al carbono de un grupo carbonilo.

El término “aminocarbonilo” representa un resto que consiste en un grupo amino unido por su átomo de nitrógeno al átomo de carbono de un grupo carbonilo.

La expresión "alquilo inferior" representa grupos alquilo que contienen de uno a seis carbonos (C₁-C₆).

El término "halógeno" representa flúor, cloro, bromo o yodo.

5 El término "arilo" se refiere a anillos a base de carbono que son aromáticos. Los anillos pueden estar aislados, tal como fenilo, o condensados, tal como naftilo. Los hidrógenos del anillo pueden estar sustituidos por otros grupos, tales como alquilo inferior o halógeno.

10 El término "heteroarilo" se refiere a anillos hidrocarbonados aromáticos que contienen al menos un heteroátomo tal como O, S o N en el anillo. Los anillos de heteroarilo pueden estar aislados, con de 5 a 6 átomos de anillo, o condensados, con de 8 a 10 átomos. Los hidrógenos o heteroátomos del/de los anillo(s) del heteroarilo con valencia abierta pueden estar sustituidos por otros grupos, tales como alquilo inferior o halógeno. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen imidazol, piridina, indol, quinolina, furano, tiofeno, pirrol, tetrahydroquinolina, dihidrobenzofurano y dihidrobenzindol.

15 El término "ariloxilo" representa un grupo arilo unido a un átomo de oxígeno.

El término "aralquilo" representa un grupo arilo unido a un grupo alquilo.

Los compuestos preferidos de la presente invención incluyen los de fórmula I, en la que:

20 A es cloruro, bromuro, o acetato;

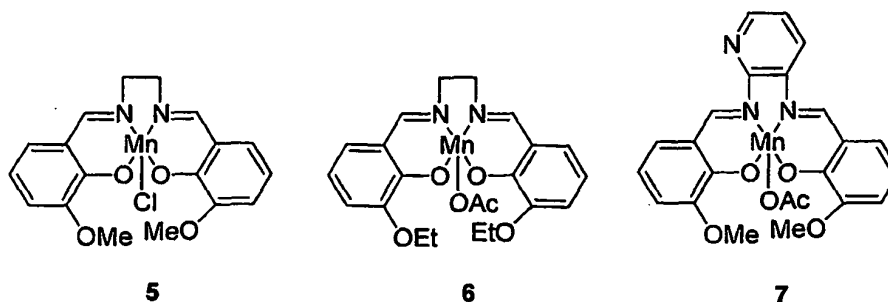
X₁₋₄ son independientemente H, flúor, bromo, cloro, alquilo, o un grupo amino o hidroxilo libre o funcionalmente modificado;

Y₁₋₄ son independientemente H, alquilo, o un hidroxilo libre o funcionalmente modificado; y Z, Z₁ y Z₂ forman juntos un anillo de ciclohexano, piridina o fenilo, o

25 Z es un enlace directo, y Z₁ y Z₂ son cada uno un grupo CH₂, o bien no sustituido o bien sustituido con fenilo, benciloxilo o un grupo aciloxilo.

Entre los compuestos especialmente preferidos de fórmula I están los 5-7 a continuación:

30



La presente invención se refiere también a la provisión de composiciones adaptadas para el tratamiento de tejidos craneales de nervios ópticos y retinianos. Las composiciones oftálmicas de la presente invención incluirán uno o más miméticos de SOD y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Pueden utilizarse diversos tipos de vehículos. Los vehículos serán generalmente de naturaleza acuosa. Se prefieren generalmente disoluciones acuosas, basándose en su facilidad de formulación, así como una capacidad del paciente para administrar fácilmente tales composiciones por medio de instilación de uno a dos gotas de las disoluciones en los ojos afectados. Sin embargo, los miméticos de SOD de la presente invención también pueden incorporarse fácilmente en otros tipos de composiciones, tales como suspensiones, geles viscosos o semiviscosos u otros tipos de composiciones sólidas o semisólidas. Pueden preferirse suspensiones para miméticos de SOD que son relativamente insolubles en agua. Las composiciones oftálmicas de la presente invención pueden incluir también otros diversos componentes, tales como tampones, conservantes, codisolventes y agentes adyuvantes de la viscosidad.

Puede añadirse un sistema tampón apropiado (por ejemplo, fosfato de sodio, acetato de sodio o borato de sodio) para prevenir el desplazamiento del pH en las condiciones de almacenamiento.

Los productos oftálmicos se envasan normalmente en forma de múltiples dosis. Por tanto, se requieren conservantes para prevenir la contaminación microbiana durante su utilización. Los conservantes adecuados incluyen: cloruro de benzalconio, timerosal, clorobutanol, metilparabeno, propilparabeno, alcohol feniletílico, edetato de disodio, ácido sórbico, Polyquaternium 1 u otros agentes conocidos por los expertos en la materia. Tales conservantes se emplean normalmente a un nivel de desde el 0,001 hasta el 1,0% peso/volumen ("% p/v").

La vía de administración (por ejemplo, tópica, inyección ocular, parenteral u oral) y

el régimen de dosificación los determinarán médicos expertos, basándose en factores tales como la naturaleza exacta del estado que está tratándose, la gravedad del estado y la edad y el estado físico general del paciente.

5 En general, las dosis utilizadas para los fines descritos anteriormente variarán, pero estarán en una cantidad eficaz para prevenir o tratar AMD, DR y edema retiniano. Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión “cantidad farmacéuticamente eficaz” se refiere a una cantidad de uno o más miméticos de SOD que tratarán eficazmente AMD, DR y/o edema retiniano en un paciente humano. Las dosis utilizadas para cualquiera de los fines descritos anteriormente serán generalmente de desde aproximadamente 0,01
10 hasta aproximadamente 100 miligramos por kilogramo de peso corporal (mg/kg), administradas de una a cuatro veces al día. Cuando las composiciones se dosifican por vía tópica, estarán generalmente en un intervalo de concentración de desde el 0,001 hasta aproximadamente el 5% p/v, con 1-2 gotas administradas 1-4 veces al día.

15 Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión “vehículo farmacéuticamente aceptable” se refiere a cualquier formulación que sea segura y proporcione la administración apropiada para la vía de administración deseada de una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la presente invención.

Los siguientes ejemplos 1 y 2 son formulaciones útiles para perfusión o inyección retrobulbar, periocular o intraocular.

20

EJEMPLO 1

Componente	% p/v
Compuesto de fórmula I	0,1
Fosfato de sodio dibásico	0,2
HPMC	0,5
Polisorbato 80	0,05
Cloruro de benzalconio	0,01
<u>Cloruro de sodio</u>	0,75
Edetato de disodio	0,01
NaOH/HCl	c.s. hasta pH 7,4
Agua purificada	c.s. hasta el 100%

EJEMPLO 2

Componente	% p/v
Compuesto de fórmula I	0,1
<u>Cremophor EL</u>	10
Trometamina	0,12
Ácido bórico	0,3
Manitol	4,6
Edetato de disodio	0,1
<u>Cloruro de benzalconio</u>	0,1
NaOH/HCl	c.s. hasta pH 7,4
Agua purificada	c.s. hasta el 100%

EJEMPLO 3

5

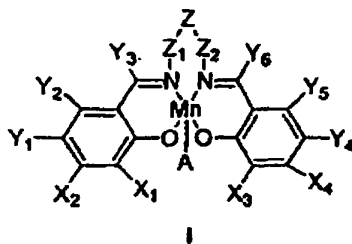
La siguiente formulación de comprimido puede prepararse de acuerdo con la patente US nº 5.049.586, incorporada a la presente memoria como referencia.

Componente	% p/v
Compuesto de fórmula I	60
Óxido de magnesio	20
Almidón de maíz	15
<u>Polivinilpirrolidona</u>	3
Carboximetilcelulosa de sodio	1
Estearato de magnesio	0,8

REIVINDICACIONES

1. Utilización de una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I:

5



en la que:

A es un anión farmacéuticamente aceptable;

10 X_{1-4} se seleccionan independientemente de entre el grupo constituido por H, halógeno, arilo, aralquilo, alquilo, cicloalquilo, ariloxilo, hidroxilo libre o funcionalmente modificado, y amino libre o funcionalmente modificado;

15 Y_{1-6} se seleccionan independientemente de entre el grupo constituido por H, alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, hidroxilo libre o funcionalmente modificado y amino libre o funcionalmente modificado; y

Z, Z_1 y Z_2 pueden formar juntos un anillo de ciclohexano, piridina o fenilo; o

20 Z es un enlace directo (es decir, Z_1 y Z_2 están unidos entre sí), y Z_1 y Z_2 son cada uno un grupo CH_2 , independiente y opcionalmente sustituido con arilo, heteroarilo, alquilo, alcoxilo, aralquilo, acilo, alcoxycarbonilo o aciloxilo.

en la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de AMD, DR y/o edema retiniano.

2. Utilización según la reivindicación 1, en la que para el compuesto de fórmula I:

25

A es cloruro, bromuro o acetato;

X_{1-4} son independientemente H, flúor, bromo, cloro, alquilo o un grupo amino o hidroxilo libre o funcionalmente modificado;

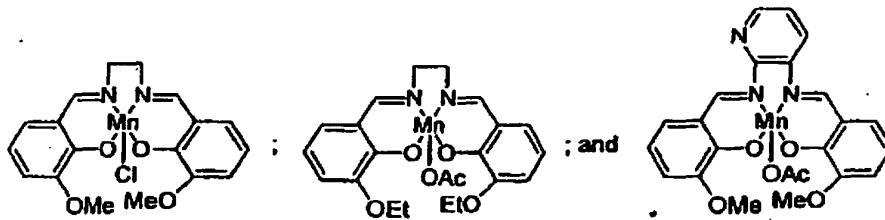
Y_{1-4} son independientemente H, alquilo, o un hidroxilo libre o "funcionalmente modificado"; y

Z, Z_1 y Z_2 forman juntos un anillo de ciclohexano, piridina o fenilo, o

Z es un enlace directo, y Z_1 y Z_2 son cada uno un grupo CH_2 , o bien sustituido o bien no sustituido con fenilo, benciloxilo o un grupo aciloxilo.

5

3. Utilización según la reivindicación 2, en la que el compuesto se selecciona de entre el grupo constituido por:



10
