



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



① Número de publicación: **2 279 730**

② Número de solicitud: 200600330

⑤ Int. Cl.:  
**A61K 31/185** (2006.01)  
**A61K 31/47** (2006.01)  
**A61P 27/02** (2006.01)

⑫

SOLICITUD DE PATENTE

A1

② Fecha de presentación: **14.02.2006**

④ Fecha de publicación de la solicitud: **16.08.2007**

④ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:  
**16.08.2007**

⑦ Solicitante/s: **ITALFÁRMACO, S.A.**  
**c/ San Rafael, 3**  
**28108 Alcobendas, Madrid, ES**

⑦ Inventor/es: **Moscoso del Prado, Jaime**

⑦ Agente: **No consta**

⑤ Título: **Uso de derivados del ácido sulfónico en el tratamiento de enfermedades vasoproliferativas oculares.**

⑤ Resumen:  
Uso de derivados del ácido sulfónico en el tratamiento de enfermedades vasoproliferativas oculares.  
La presente invención se refiere al uso de derivados del ácido naftalensulfónico o quinolinsulfónico en el tratamiento de enfermedades vasoproliferativas oculares.

ES 2 279 730 A1

## DESCRIPCIÓN

Uso de derivados del ácido sulfónico en el tratamiento de enfermedades vasoproliferativas oculares.

5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere al uso de derivados del ácido naftalensulfónico o quinolinsulfónico en el tratamiento de enfermedades vasoproliferativas oculares.

10 **Antecedentes de la invención**

La neovascularización dentro del ojo, principalmente en la retina o en la coroides, contribuye a la pérdida de visión en varias enfermedades oculares. Estas patologías vasoproliferativas afectan a personas en varias etapas de la vida, desde el nacimiento hasta la ancianidad, y son la causa de muchas cegueras.

15 Las enfermedades vasoproliferativas retinales son la causa más común de pérdida severa de visión en la población por debajo de 60 años en países desarrollados. Los paciente con más riesgo son diabéticos, niños prematuros o pacientes con oclusión de la vena retinal. La retinopatía diabética puede tener dos formas: la retinopatía no proliferativa en la cual pequeños capilares de la retina se rompen y comienzan a perder sangre, formándose pequeños sacos en  
20 los que se depositan las proteínas sanguíneas en el área que rodea cada rotura, y la retinopatía proliferativa en la que el daño en la retina estimula la formación de vasos sanguíneos anormales que conlleva cicatrización y, en ocasiones, desprendimiento de retina.

25 La degeneración macular asociada a la edad es una de las principales causas de pérdida de visión en personas mayores de 65 años. Se observan dos formas: la degeneración macular atrófica (seca) en la que se observan alteraciones pigmentarias en la región macular sin cicatrices sobreelevadas ni presencia de hemorragias o exudados, y la degeneración macular exudativa (húmeda) donde se forma una red subretiniana de neovascularización coroidea y finalmente la lesión se contrae quedando una cicatriz sobreelevada y bien definida en el polo posterior.

30 La neovascularización ocular se produce fundamentalmente por condiciones de hipoxia, que a su vez desencadena la síntesis y liberación de diversos factores de crecimiento, varios de ellos con actividad promotora de la angiogénesis. Entre estos factores se encuentran el de crecimiento de fibroblastos (FGF), el de crecimiento epidérmico (EGF), el de crecimiento insulínico (IGF) y el de crecimiento endotelial vascular (VEGF). De estos factores, se considera que el VEGF es el principal responsable de la neovascularización retinal y se han realizado diversos estudios encaminados a  
35 demostrar que la inhibición de VEGF bloquea la neo-vascularización en la retina (Ozaki H, *et al. Intravitreal sustained release of VEGF causes retinal neovascularization in rabbits and breakdown of the bloodretinal barrier in rabbits and primates*. Exp Eye Res 1997, 64:505-17; Kim KJ *et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumour growth in vivo*. Nature 1993, 362:841-4; Ozaki H *et al. Blockade of vascular endothelial cell growth factor receptor signaling is sufficient to completely prevent retinal neovascularization*. Am J Pathol 2000, 156:697-707; Aiello LP *et al. Suppression of retinal neovascularization in vivo by inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) using soluble VEGF-receptor chimeric proteins*. Proc Natl Acad Sci USA 1995, 92:10457-61; Robinson GS *et al. Oligodeoxynucleotides inhibit retinal neovascularization in a murine model of proliferative retinopathy*. Proc Natl Acad Sci USA 1996, 93:4851-6; Sone H *et al. Effects of intraocular or systemic administration of neutralizing antibody against vascular endothelial growth factor on the murine experimental model of retinopathy*. Life Sci 1999, 65:2573-80; Boden KT *et al. Therapy of angioproliferative retinopathy with soluble VEGF- and Tie-2-receptors in a mouse model*. Ophthalmologie 2001, 98:S23).

45 También se han probado otros inhibidores inespecíficos con la idea de bloquear diferentes mecanismos simultáneamente. Por ejemplo se ha ensayado la oxoindolinona MAE 87, un compuesto inhibidor de ciertos receptores de VEGF, IGF, FGF y EGF (Unsoeld, A.S. *et al. Local injection of receptor tyrosine kinase inhibitor MAE 87 reduces retinal neovascularization in mice*. Molecular vision 2004; 10:468-75).

50 Por el contrario, el papel del FGF no se ha considerado tan relevante y no hay referencias a su inhibición como método para bloquear la neovascularización.

55 De acuerdo con la solicitud WO 2004078704 ciertos derivados del ácido naftalensulfónico o quinolinsulfónico de fórmula (I) que comprenden un grupo sulfónico/sulfonato y un grupo polar opcionalmente sustituido situados en determinadas posiciones en el anillo aromático, son inhibidores de la actividad de los FGFs. Se presentan ensayos de sus propiedades inhibitorias de la actividad mitogénica inducida por aFGF sobre fibroblastos en cultivo, de la angiogénesis en animales y de la formación de tumores también en animales. Se concluye que dichos compuestos son potencialmente útiles en el tratamiento del cancer, especialmente en el tratamiento de tumores sólidos, y en el tratamiento de enfermedades no-tumorales angio-dependientes, por ejemplo, enfermedades no-tumorales angio-dependientes cutáneas, etc.; artritis reumatoide; endometriosis; obesidad; arterioesclerosis, restenosis; etc. Sin embargo, no se menciona ni se aportan pruebas de que sean útiles en el tratamiento de enfermedades vasoproliferativas oculares .

65

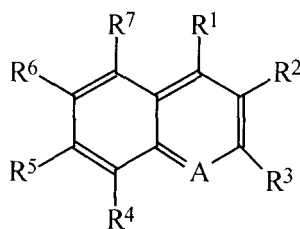
**Resumen de la invención**

Hasta hace pocos años, el único tratamiento aprobado para las enfermedades vasoproliferativas oculares consistía en la destrucción de la retina periférica por laser o criocoagulación con la finalidad de disminuir el tejido hipóxico y reducir entonces la neovascularización.

El éxito de estos tratamientos suele ser limitado, logrando en el mejor de los casos detener la progresión de la enfermedad o mejorar la visión durante un tiempo limitado y en un porcentaje reducido. Existe la necesidad entonces de disponer de nuevos tratamientos no destructivos y/o más eficaces para el tratamiento de estas enfermedades vasoproliferativas.

Los inventores de la presente han encontrado que, sorprendentemente, los derivados del ácido sulfónico de fórmula (I), descritos en la solicitud WO 2004078704 únicamente como inhibidores del FGF, permiten inhibir la neovascularización en el ojo con una magnitud comparable a la conseguida con inhibidores del VEGF o inhibidores inespecíficos y, por lo tanto, son útiles en el tratamiento de enfermedades vasoproliferativas oculares.

En consecuencia, un primer aspecto de la presente invención se refiere al uso de derivados del ácido sulfónico de fórmula (I):



(I)

en donde

A es N o un grupo de fórmula CR<sup>8</sup>;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, independientemente entre sí, representan H, SO<sub>3</sub>R<sup>9</sup>, OR<sup>10</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, NH-CO-R<sup>12</sup> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>9</sup> es H, amonio o un catión de un metal alcalino o alcalinotérreo;

R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup>, independientemente entre sí, representan H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>;

R<sup>12</sup> es OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>;

con la condición de que (a) al menos uno de R<sup>1</sup> a R<sup>8</sup> es SO<sub>3</sub>R<sup>9</sup>, y (b) al menos uno de los restantes R<sup>1</sup> a R<sup>8</sup> es un grupo OR<sup>10</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> o NH-CO-R<sup>12</sup>, donde R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> tienen los significados previamente mencionados,

o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades vasoproliferativas oculares.

El término "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" tal como se utiliza en esta descripción se refiere a un radical derivado de un hidrocarburo saturado, lineal o ramificado, de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo, etc.

El término "arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>" tal como se utiliza en esta descripción se refiere a un radical derivado de un hidrocarburo aromático de 6 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, fenilo, naftilo, etc.

Dentro del alcance de esta invención se encuentran las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I). El término "sales farmacéuticamente aceptables" incluye las sales metálicas o las sales de adición susceptibles de ser utilizadas en formas farmacéuticas.

**Breve descripción de las figuras**

La Figura 1 es una gráfica en la que se representa la puntuación obtenida en el ensayo del Ejemplo 1 por el 5-amino-2-naftalensulfonato sódico frente a placebo, e ilustra el efecto inhibitorio del compuesto sobre la vascularización inducida por hipoxia de la retina.

## ES 2 279 730 A1

La Figura 2 corresponde a fotografías de secciones histológicas de un ojo tratado con el 5-amino-2-naftalensulfonato sódico y su contralateral con placebo, ilustrativas del efecto antiangiogénico del compuesto.

### Descripción detallada de la invención

Entre los compuestos de fórmula (I) se encuentran derivados del ácido naftalensulfónico [compuestos de fórmula (I) en los que A es CR<sup>8</sup>] y derivados del ácido quinolinsulfónico [compuestos de fórmula (I) en los que A es nitrógeno].

En una realización particular, el compuesto de fórmula (I) es un derivado del ácido naftalensulfónico perteneciente a la serie 2-NMS (derivados del ácido 2-naftalensulfónico) en donde: A es CR<sup>8</sup>;

R<sup>1</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

R<sup>2</sup> es SO<sub>3</sub>R<sup>9</sup>;

R<sup>3</sup> es H, OH o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> representan, independientemente entre sí, H, OR<sup>10</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, NH-CO-R<sup>12</sup> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>9</sup> es H, amonio o un catión de un metal alcalino o alcalinotérreo;

R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup>, independientemente entre sí, representan H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>;

R<sup>12</sup> es OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>;

con la condición de que al menos uno de R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> o R<sup>8</sup> es OR<sup>10</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> o NH-CO-R<sup>12</sup>, donde R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> tienen los significados previamente mencionados.

Compuestos preferidos de la serie 2-NMS incluyen compuestos de fórmula (I) en donde:

A es CR<sup>8</sup>, donde R<sup>8</sup> es H u OH;

R<sup>1</sup> es H;

R<sup>2</sup> es SO<sub>3</sub>R<sup>9</sup>, donde R<sup>9</sup> es H o sodio;

R<sup>3</sup> es H; y

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>, independientemente entre sí, representan H, OH, OCH<sub>3</sub>, COOH, NH<sub>2</sub>, NHCOCH<sub>3</sub>, NHCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, NHCH<sub>3</sub> o N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

con la condición de que al menos uno de R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> o R<sup>7</sup> es OH, OCH<sub>3</sub>, COOH, NH<sub>2</sub>, NHCOCH<sub>3</sub>, NHCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, NHCH<sub>3</sub> o N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

Ejemplos ilustrativos de compuestos de la serie 2-NMS incluyen:

5-amino-2-naftalensulfonato sódico, 5-acetil amino-2-naftalensulfonato sódico, 5-benzoil-amino-2-naftalensulfonato sódico, 8-amino-2-naftalensulfonato sódico, 8-acetilamino-2-naftalensulfonato sódico y 4-hidroxi-6-amino-2-naftalensulfonato sódico.

Dentro de esta serie 2-NMS, los compuestos 5-amino-2-naftalensulfonato sódico, 5-acetilamino-2-naftalensulfonato sódico, 8-amino-2-naftalensulfonato sódico y 4-hidroxi-6-amino-2-naftalensulfonato sódico son especialmente preferidos. En particular, el 5-amino-2-naftalensulfonato sódico es muy especialmente preferido.

En otra realización particular, el compuesto de fórmula (I) es un derivado del ácido naftalensulfónico perteneciente a la serie 1-NMS (derivados del ácido 1-naftalensulfónico) en donde: A es CR<sup>8</sup>;

R<sup>1</sup> es SO<sub>3</sub>R<sup>9</sup>;

R<sup>2</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>3</sup> es H, OH o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> representan, independientemente entre sí, H, OR<sup>10</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, NH-CO-R<sup>12</sup> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>9</sup> es H, amonio o un catión de un metal alcalino o alcalinotérreo;

## ES 2 279 730 A1

R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup>, independientemente entre sí, representan H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>;

R<sup>12</sup> es OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>;

5 con la condición de que al menos uno de R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> o R<sup>8</sup> es OR<sup>10</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> o NH-CO-R<sup>12</sup>, donde R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> tienen los significados previamente mencionados.

Compuestos preferidos de la serie 1-NMS incluyen compuestos de fórmula (I) en donde: A es CR<sup>8</sup>;

10 R<sup>1</sup> es SO<sub>3</sub>R<sup>9</sup>, donde R<sup>9</sup> es H o sodio;

R<sup>2</sup> es H;

R<sup>3</sup> es H u OH; y

15 R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, independientemente entre sí, representan H, OH, OCH<sub>3</sub>, COOH, NH<sub>2</sub>, NHCOCH<sub>3</sub>, NHCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, NHCH<sub>3</sub> o N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

20 con la condición de que al menos uno de R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> o R<sup>8</sup> es OH, OCH<sub>3</sub>, COOH, NH<sub>2</sub>, NHCOCH<sub>3</sub>, NHCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, NHCH<sub>3</sub> o N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

Ejemplos ilustrativos de compuestos de la serie 1-NMS incluyen:

25 4-amino-1-naftalensulfonato sódico, 4-acetilamino-1-naftalensulfonato sódico, 4-benzoil-amino-1-naftalensulfonato sódico, 5 -dimetilamino-1-naftalensulfonato sódico y 4-amino-3-hidroxi-1-naftalensulfonato sódico.

Dentro de esta serie 1-NMS, el compuesto 4-amino-3-hidroxi-1-naftalensulfonato sódico es especialmente preferido.

30 En otra realización particular, el compuesto de fórmula (I) es un derivado del ácido quinolinsulfónico en donde: A es N;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, independientemente entre sí, representan H, SO<sub>3</sub>R<sup>9</sup>, OR<sup>10</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, NH-CO-R<sup>12</sup> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

35 R<sup>9</sup> es H, amonio o un catión de un metal alcalino o alcalinotérreo;

R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup>, independientemente entre sí, representan H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>;

40 R<sup>12</sup> es OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>;

con la condición de que (a) al menos uno de R<sup>1</sup> a R<sup>8</sup> es SO<sub>3</sub>R<sup>9</sup>, y (b) al menos uno de los restantes R<sup>1</sup> a R<sup>8</sup> es un grupo OR<sup>10</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> o NH-CO-R<sup>12</sup>, donde R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> tienen los significados previamente mencionados.

45 Los compuestos de fórmula (I) o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables son productos conocidos que pueden obtenerse comercialmente o bien mediante métodos convencionales.

50 La naturaleza de la sal no es crítica siempre y cuando sea farmacéuticamente aceptable. Las sales del compuesto de fórmula (I) pueden obtenerse a partir de ácidos o bases, orgánicos o inorgánicos, por métodos convencionales bien conocidos por los técnicos en la materia haciendo reaccionar el ácido o la base apropiado con el compuesto de fórmula (I).

55 Los profármacos pueden obtenerse, por ejemplo, a partir de un grupo hidroxilo libre que es convertido en un éster o de un grupo amino que es convertido en una amida, mediante procedimientos bien conocidos por los técnicos en la materia, haciendo reaccionar el compuestos de fórmula (I) con un ácido carboxílico, un anhídrido o un haluro de acilo en presencia de una base o catalizador.

60 Como se ha dicho, el uso de los compuestos de fórmula (I) en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de enfermedades vasoproliferativas oculares constituye el primer aspecto de esta invención.

65 El medicamento se puede administrar a un mamífero, preferiblemente el ser humano, mediante cualquier formulación que permita el contacto entre el compuesto de fórmula (I) y su sitio de acción. Esta formulación comprenderá una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, junto con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, la formulación de la presente invención comprenderá al menos un compuesto de fórmula (I) seleccionado entre 5-amino-2-naftalensulfonato sódico, 5-acetilamino-2-naftalensulfonato sódico, 5-benzoilamino-2-naftalensulfonato sódico, 8-amino-2-naftalensulfonato sódico, 8-acetilamino-2-naftalensulfonato sódico, 4-hidroxi-6-amino-2-naftalensulfonato sódico, 4-amino-1-naftalensulfonato sódico, 4-acetilamino-1-naftalensulfonato sódico, 4-benzoil-amino-1-naftalensulfonato sódico.

## ES 2 279 730 A1

dico, 5-dimetilamino-1-naftalensulfonato sódico y 4-amino-3-hidroxi-1-naftalensulfonato sódico y sus mezclas. Más preferiblemente, la formulación comprenderá al menos un compuesto seleccionado entre 5-amino-2-naftalensulfonato sódico, 5-acetilamino-2-naftalensulfonato sódico, 8-amino-2-naftalensulfonato sódico, 4-hidroxi-6-amino-2-naftalensulfonato sódico y 4-amino-3-hidroxi-1-naftalensulfonato sódico.

La cantidad de compuesto de fórmula (I) que se debe administrar para tratar de forma segura y eficaz la enfermedad vasoproliferativa ocular dependerá de numerosos factores, entre los que se encuentran la edad y el estado del paciente, la severidad de la enfermedad, la ruta y frecuencia de administración de la formulación, el compuesto de fórmula (I) utilizado, etc.

La formulación que contiene el compuesto de fórmula (I) se puede presentar en cualquier forma farmacéutica que se considere adecuada, por ejemplo, sólida, semisólida o líquida, y se puede administrar por cualquier vía apropiada, por ejemplo oral, parenteral, tópica u ocular. Los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden ser escogidos entre cualquiera de los conocidos por un experto en la materia y van a estar en función de la forma farmacéutica a preparar.

Las enfermedades oculares a tratar con los compuestos de fórmula (I) incluyen todas aquellas en las que exista una neovascularización dentro del ojo, por ejemplo, la retinopatía diabética proliferativa y la degeneración macular senil húmeda.

El siguiente ejemplo ilustra la invención y no debe ser considerado limitativo del alcance de la misma.

### Ejemplo 1

#### *Inhibición de vascularización inducida por hipoxia*

Se usaron un total de 30 ratones C57BL/6J en un modelo de retinopatía de prematuro. A los 7 días del nacimiento, los ratones (crías) junto con sus madres se transfieren a una atmósfera alta de oxígeno (75%) obtenida mediante una mezcla de oxígeno y aire. Transcurridos 5 días los animales se transfieren a una atmósfera normal. La hipoxia relativa producida conduce a la liberación de factores de crecimiento, que a su vez causan una hipervascularización de la retina. 14-18 horas después, se realiza una inyección intravítrea de 2  $\mu$ l de una solución salina estéril de 5-amino-2-naftalensulfonato sódico (25 mg/ml) en un ojo, y otra inyección de un volumen equivalente de salino en el ojo contralateral.

Transcurridos 5 días tras la vuelta a la atmósfera normal, los ratones se sacrifican mediante una inyección intracardíaca de dextrano marcado con fluoresceína (50 mg/ml), se enuclean ambos ojos y se fijan durante 2 a 6 horas en formaldehído (4%) a temperatura ambiente. Posteriormente se corta la retina y se monta para observación por microscópica de fluorescencia, valorándose la vasculatura de la retina. Dado que la retina ocupa un área circular, para realizar la valoración se consideran 12 segmentos radiales iguales entre sí. Para la valoración de la vascularización central, la retina se divide en tres círculos concéntricos definiendo tres zonas; la interior alrededor del disco óptico, la media y la exterior.

La retinopatía se cuantifica mediante un sistema de valoración múltiple en el que se valoran diversos parámetros morfológicos asociados con la retinopatía:

- Presencia de vasos en “penacho” en cada segmento radial. Un punto por cada segmento radial con presencia de penachos. Puntuación de 0 a 12.
- Presunta vascularización extraretinal, indicada por la presencia de agrupaciones de estructuras en “penacho”. Un punto por cada segmento radial con presencia de agrupaciones. Puntuación de 0 a 12.
- Tamaño de la zona avascular central. Puntuación de 0 a 3, siendo 0 si ocupa menos del 50% de la zona interior; 1 si ocupa menos del 25% de la suma de la zona interior y media; 2 si ocupa entre el 25-50% de dicha suma y 3 si ocupa más del 50% de la misma.
- Tortuosidad de los vasos, medida como porcentaje de vasos tortuosos frente al total. La puntuación va desde 0 a 3, siendo 0 si no existen tortuosidades, 1 si representan menos de 1/3 del total, 2 si representan entre 1/3 y 2/3 y 3 si representan más de 2/3.

Para cada ojo se obtiene una valoración global que es la suma de las puntuaciones obtenidas en cada parámetro.

El análisis estadístico de los datos se realiza posteriormente mediante un test de Wilcoxon. Los resultados obtenidos son los siguientes:

## ES 2 279 730 A1

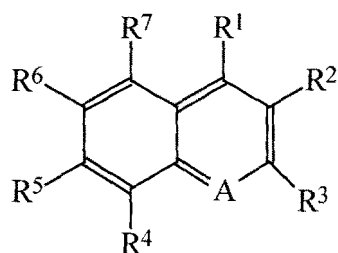
	<b>ACTIVO</b>	<b>PLACEBO</b>
<b>N</b>	30	30
<b>Mediana</b>	10.5	14.0
<b>Máximo</b>	16	23
<b>Mínimo</b>	3	2

La diferencia entre ambos tratamientos es altamente significativa ( $p = 0.017$ )

Este ensayo pone de manifiesto la capacidad de los derivados del ácido sulfónico de fórmula (I) para inhibir la angiogénesis inducida por hipoxia y, en consecuencia, la vasoproliferación ocular.

REIVINDICACIONES

1. Uso de derivados del ácido sulfónico de fórmula (I)



(I)

en la que:

A es N o un grupo de fórmula CR<sup>8</sup>;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, independientemente entre sí, representan H, SO<sub>3</sub>R<sup>9</sup>, OR<sup>10</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, NH-CO-R<sup>12</sup> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>9</sup> es H, amonio o un catión de un metal alcalino o alcalinotérreo;

R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup>, independientemente entre sí, representan H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>;

R<sup>12</sup> es OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>;

con la condición de que (a) al menos uno de R<sup>1</sup> a R<sup>8</sup> es SO<sub>3</sub>R<sup>9</sup>, y (b) al menos uno de los restantes R<sup>1</sup> a R<sup>8</sup> es un grupo OR<sup>10</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> o NH-CO-R<sup>12</sup>, donde R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> tienen los significados previamente mencionados,

o una de sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades vasoproliferativas oculares.

2. Uso según la reivindicación 1, de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo a la reivindicación 1 en la que:

A es CR<sup>8</sup>;

R<sup>1</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>2</sup> es SO<sub>3</sub>R<sup>9</sup>;

R<sup>3</sup> es H, OH o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> representan, independientemente entre sí, H, OR<sup>10</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, NH-CO-R<sup>12</sup> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>9</sup> es H, amonio o un catión de un metal alcalino o alcalinotérreo;

R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup>, independientemente entre sí, representan H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>;

R<sup>12</sup> es OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>;

con la condición de que al menos uno de R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> o R<sup>8</sup> es OR<sup>10</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> o NH-CO-R<sup>12</sup>, donde R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> tienen los significados previamente mencionados.

3. Uso según la reivindicación 2, de un compuesto de fórmula (I) en la que:

A es CR<sup>8</sup>, donde R<sup>8</sup> es H u OH;

R<sup>1</sup> es H;

R<sup>2</sup> es SO<sub>3</sub>R<sup>9</sup>, donde R<sup>9</sup> es H o sodio;

R<sup>3</sup> es H; y

## ES 2 279 730 A1

$R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^7$ , independientemente entre sí, representan H, OH, OCH<sub>3</sub>, COOH, NH<sub>2</sub>, NHCOCH<sub>3</sub>, NHCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, NHCH<sub>3</sub> o N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

5 con la condición de que al menos uno de  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  o  $R^7$  es OH, OCH<sub>3</sub>, COOH, NH<sub>2</sub>, NHCOCH<sub>3</sub>, NHCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, NHCH<sub>3</sub> o N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

4. Uso según la reivindicación 1, de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo a la reivindicación 1 en la que:

A es CR<sup>8</sup>;

10

$R^1$  es SO<sub>3</sub>R<sup>9</sup>;

$R^2$  es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

15

$R^3$  es H, OH o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

$R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  representan, independientemente entre sí, H, OR<sup>10</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup> NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, NH-CO-R<sup>12</sup> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

20

$R^9$  es H, amonio o un catión de un metal alcalino o alcalinotérreo;

$R^{10}$  y  $R^{11}$ , independientemente entre sí, representan H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>;

$R^{12}$  es OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>;

25

con la condición de que al menos uno de  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  o  $R^8$  es OR<sup>10</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> o NH-CO-R<sup>12</sup>, donde  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  y  $R^{12}$  tienen los significados previamente mencionados.

5. Uso según la reivindicación 4, de un compuesto de fórmula (I) en la que:

30

A es CR<sup>8</sup>;

$R^1$  es SO<sub>3</sub>R<sup>9</sup>, donde  $R^9$  es H o sodio;

35

$R^2$  es H;

$R^3$  es H u OH; y

40

$R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$ , independientemente entre sí, representan H, OH, OCH<sub>3</sub>, COOH, NH<sub>2</sub>, NHCOCH<sub>3</sub>, NHCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, NHCH<sub>3</sub> o N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;

con la condición de que al menos uno de  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  o  $R^8$  es OH, OCH<sub>3</sub>, COOH, NH<sub>2</sub>, NHCOCH<sub>3</sub>, NHCOC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, NHCH<sub>3</sub> o N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

45

6. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 2, 3, 4 o 5 de un compuesto de fórmula (I) seleccionado del grupo formado por 5-amino-2-naftalensulfonato sódico, 5-acetilamino-2-naftalensulfonato sódico, 5-benzoilamino-2-naftalensulfonato sódico, 8-amino-2-naftalensulfonato sódico, 8-acetilamino-2-naftalensulfonato sódico, 4-hidroxi-6-amino-2-naftalensulfonato sódico, 4-amino-1-naftalensulfonato sódico, 4-acetilamino-1-naftalensulfonato sódico, 4-benzoil-amino-1-naftalensulfonato sódico, 5-dimetilamino-1-naftalensulfonato sódico, 4-amino-3-hidroxi-1-naftalensulfonato sódico y sus mezclas.

50

7. Uso según la reivindicación 1, de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo a la reivindicación 1 en la que:

A es N;

55

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$ , independientemente entre sí, representan H, SO<sub>3</sub>R<sup>9</sup>, OR<sup>10</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, NH-CO-R<sup>12</sup> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

$R^9$  es H, amonio o un catión de un metal alcalino o alcalinotérreo;

60

$R^{10}$  y  $R^{11}$ , independientemente entre sí, representan H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>;

$R^{12}$  es OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>;

65

con la condición de que (a) al menos uno de  $R^1$  a  $R^8$  es SO<sub>3</sub>R<sup>9</sup>, y (b) al menos uno de los restantes  $R^1$  a  $R^8$  es un grupo OR<sup>10</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> o NH-CO-R<sup>12</sup>, donde  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  y  $R^{12}$  tienen los significados previamente mencionados.

## ES 2 279 730 A1

8. Uso según la reivindicación 1, en el que la enfermedad vasoproliferativa ocular es una retinopatía diabética proliferativa.

5 9. Uso según la reivindicación 1, en el que la enfermedad vasoproliferativa ocular es una degeneración macular húmeda.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

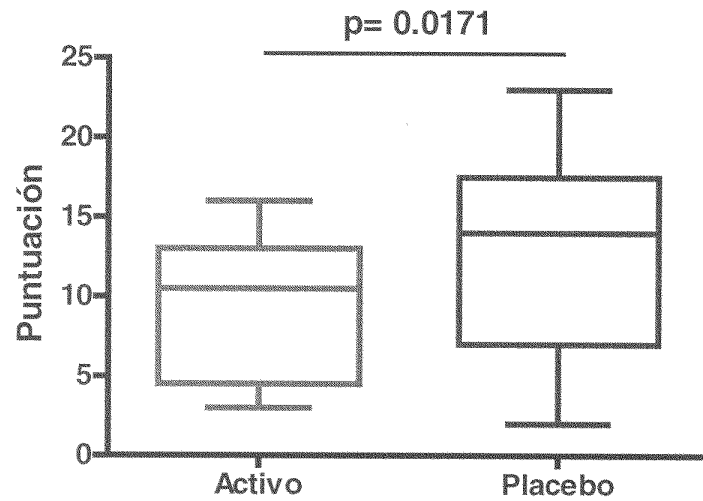


Fig.1 - Inhibición de vascularización inducida por hipoxia.  
Puntuación obtenida por 5-amino-naftalensulfonato sódico frente a placebo

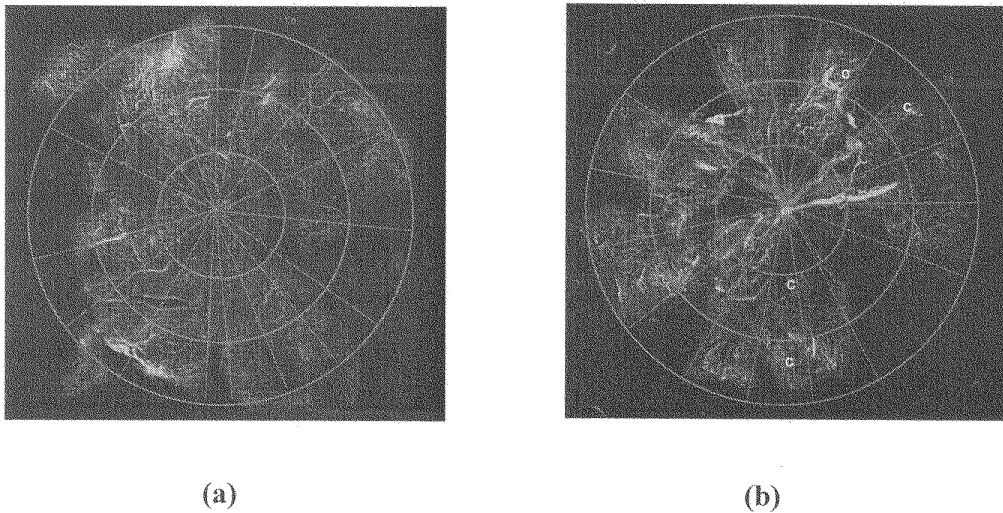


Fig.2 - Fotografías de secciones histológicas de un ojo tratado con 5-amino-naftalensulfonato sódico (a) y su contralateral con placebo (b)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 279 730

② Nº de solicitud: 200600330

③ Fecha de presentación de la solicitud: 14.02.2006

④ Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.: Ver hoja adicional

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	WO 03104178 A1 (CORTICAL PTY LTD) 18.12.2003, reivindicación 18, compuestos 5º,6º,8º,9º; reivindicación 22, línea 15.	1-3,8,9
A	WO 2004078704 A1 (ITALFARMACO S.S.) 16.09.2004, todo el documento.	1-9
A	FERNANDEZ-TORNERO, C. y col. Leads for development of new Naphtahlensulfonate Derivatives with Enhanced Antiangiogenic Activity. The Journal of Biological Chemistry. 13 Junio 2003, Vol. 278, Nº 24, páginas 21774-21781, ISSN 0021-9258. Resumen, página 21775, tabla 1.	1-9
A	MYRIAM LOPEZ BLANCO. Luz en la oscuridad. El Mundo (Suplemento). 9 Febrero 1995. Recuperado de Internet: <a href="http://www.elmundo.es/salud/1995/140/00646.html">http://www.elmundo.es/salud/1995/140/00646.html</a> Todo el documento.	1-9

#### Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

#### El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

27.04.2007

Examinador

E. Albarrán Gómez

Página

1/2

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

**A61K 31/185** (2006.01)

**A61K 31/47** (2006.01)

**A61P 27/02** (2006.01)