

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 379 591**

51 Int. Cl.:
A61K 31/00 (2006.01)
A61K 31/7076 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06821594 .6**
96 Fecha de presentación: **29.11.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1959939**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.08.2008**

54 Título: **Uso de agonista del receptor de adenosina A3 en el tratamiento de la osteoartritis**

30 Prioridad:
30.11.2005 US 740631 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.04.2012

73 Titular/es:
**CAN-FITE BIOPHARMA LTD.
10 BAREKET STREET P.O. BOX 7537
PETACH TIKVA 49170, IL**

72 Inventor/es:
FISHMAN, Pnina

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 379 591 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

Uso de agonista del receptor de adenosina A3 en el tratamiento de la osteoartritis

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a medicamentos para el tratamiento de la osteoartritis, que contienen un agonista del receptor de adenosina A₃ (A₃AR) de fórmula (I) como se define en las reivindicaciones.

Antecedentes de la invención

10 La osteoartritis, conocida en el pasado como artritis degenerativa, es la forma más común de artritis. Es una enfermedad articular que se produce después de una anomalía o lesión de las articulaciones o sin lesión articular. La enfermedad implica el deterioro del cartílago de las articulaciones. A lo largo del tiempo, el cartílago que cubre los extremos de los huesos en una articulación empieza a descomponerse y puede desgastarse completamente, y los huesos rozarán entre sí, produciendo dolor. Debido al dolor en una articulación, el músculo circundante se usa menos y, por lo tanto, se debilita la fuerza muscular.

Los síntomas habituales de osteoartritis son rigidez, limitación de movimiento, dolor y deformidad articular, y las articulaciones afectadas presentan edema, eritema, y un aumento anómalo de las articulaciones.

15 La prevalencia de osteoartritis es similar en hombres y mujeres. Sin embargo, en las mujeres están afectadas un número mayor de articulaciones, mientras que los hombres padecen una mayor frecuencia de invasión de articulación de cadera. Los factores de riesgo de osteoartritis incluyen envejecimiento (los porcentajes de prevalencia aumentan notablemente con la edad), obesidad, displasia congénita de la cadera, traumatismo accidental o atlético, una historia de artritis, fármacos, grupos de trabajo particulares, cirugía y herencia. La osteoartritis, por sí misma, no afecta en gran medida a la vida, pero una osteoartritis crónica que se mantiene durante un largo periodo de tiempo produce dolor y deformidad de las articulaciones y, por lo tanto, reduce la calidad de vida. En particular, la osteoartritis en las rodillas se considera una causa importante de discapacidad crónica.

20 Se han creado diversos fármacos y procedimientos de tratamiento y se han usado para el tratamiento de la osteoartritis. Los objetivos principales del tratamiento son aliviar el dolor, mantener las funciones de las articulaciones e impedir la discapacidad debida al trastorno funcional de las articulaciones.

30 Actualmente no hay un tratamiento médico conocido para invertir los efectos de esta lesión del cartílago. En su lugar, las terapias para la osteoartritis se dirigen principalmente al tratamiento de los síntomas. A este respecto, la osteoartritis se ha tratado usando sustancias antiinflamatorias de tipo corticosteroide (tales como hidrocortisona y betametasona), que funcionan inhibiendo la síntesis de prostaglandinas, así como con un gran número de antiinflamatorios no esteroideos (AINE, tales como diclofenaco, aspirina e ibuprofeno), que tienen un efecto analgésico además de antiinflamatorio. Sin embargo, debido a sus efectos secundarios graves, estos fármacos se usan con una precaución especial.

35 El documento WO 2004/078184 desvela el uso de bajas dosis de agonistas del receptor de adenosina A_{2A} y/o A₃ para el tratamiento o prevención de enfermedades inflamatorias o autoinmunes. El documento WO 2004/079329 se refiere a procedimientos para identificar agonistas del receptor de adenosina A_{2A} y/o A₃ para su uso en el tratamiento de las mismas afecciones mencionadas en el documento WO 2004/078184.

Por lo tanto, existe una necesidad continua de buscar y desarrollar nuevos tratamientos para la osteoartritis.

Sumario de la invención

40 La invención proporciona el uso de un agonista del receptor de adenosina A₃ (agonista de A₃AR) para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la osteoartritis en un sujeto mamífero, en el que el agonista de A₃AR es un compuesto de fórmula (I) como se define en las reivindicaciones.

Además, la invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de la osteoartritis en un sujeto mamífero, que comprende, como principio activo, un agonista de A₃AR y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en el que el agonista de A₃AR es un compuesto de fórmula (I) como se define en las reivindicaciones.

45 El uso terapéutico de un agonista de A₃AR puede ser por sí mismo o, algunas veces, en combinación con otros fármacos tales como metotrexato (MTX), esteroides, AINE y otros.

Breve descripción de los dibujos

Para entender la invención y ver cómo puede realizarse en la práctica, a continuación se describirá una realización preferida, sólo a modo de ejemplo, haciendo referencia a los dibujos adjuntos en los que:

50 Las **Fig. 1A-1B** son gráficos de barras que muestran el efecto del tratamiento de IB-MECA (CF101) o un tratamiento combinado de IB-MECA y MTX sobre la proliferación de sinoviocitos similares a fibroblastos (FLS)

humanos (**Fig. 1A**) o FLS de rata (**Fig. 1B**) como se determina por el ensayo MTT.

La **Fig. 2** es un gráfico que muestra la diferencia entre el diámetro de una rodilla en la que se ha inyectado MIA (Rodilla derecha) y el diámetro de la rodilla en la que no se ha inyectado MIA (Rodilla izquierda) dentro del mismo animal, en función de los días después de la inducción con MIA, en grupos tratados con CF101 (-■- CF101) y no tratados (-◆- control). Cada grupo contenía 5 animales.

Las **Figs. 3A-3D** son imágenes roentgenográficas de rodillas, que muestran la línea epifisaria tibial normal sin esclerosis en animales tratados con CF101 (**Figs. 3C y 3D**, rodillas izquierda y derecha respectivamente) en comparación con animales tratados con vehículo (**Figs. 3A y 3B**, rodillas izquierda y derecha, respectivamente).

Las **Figs. 4A-4E** son análisis de Transferencia de Western de extractos de proteína obtenidos a partir de articulaciones de rodilla tratadas con CF101 (CF101) y no tratadas (Control) de ratas OA; siendo los extractos de proteína A₃AR (**Fig. 4A**), PI3K (**Fig.4B**), IKK (**Fig.4C**), NF- κB (**Fig. 4D**), GSK-3β (**Fig. 4E**).

Descripción detallada de realizaciones ejemplares

La invención se describe en la siguiente descripción detallada haciendo referencia al uso de un agonista de A₃AR para la preparación de una composición farmacéutica para su administración a un sujeto para el tratamiento de la osteoartritis, así como a una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de la osteoartritis que comprende una cantidad eficaz de un agonista de A₃AR y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que el agonista de A₃AR es un compuesto de fórmula (I) como se define en las reivindicaciones.

Como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, las formas “*un*”, “*una*”, “*el*” y “*la*”, incluyen las referencias singulares así como las plurales a menos que el contexto dicte claramente otra cosa. Por ejemplo, la expresión “*un agonista de A₃AR*” incluye uno o más agonistas.

Además, como se usa en el presente documento, se pretende que la expresión “*que comprende*” signifique que los procedimientos o composición incluyen los elementos mencionados, pero sin excluir otros. De forma similar, “*que consiste esencialmente en*” se usa para definir procedimientos y composiciones que incluyen los elementos mencionados pero excluyen otros elementos que pueden tener una actividad terapéutica de significado esencial en la osteoartritis. Por ejemplo, una composición que consiste esencialmente en un agonista de A₃AR no incluirá o incluirá únicamente cantidades insignificantes (cantidades que tendrán un efecto insignificante sobre la osteoartritis) de otros principios activos que tienen dicha actividad. Además, una composición que consiste esencialmente en el agonista de A₃AR, como se define en el presente documento, no excluiría contaminantes en cantidades muy pequeñas procedentes del procedimiento de aislamiento y purificación, vehículos farmacéuticamente aceptables tales como solución salina tamponada con fosfato, excipientes y conservantes. “*Que consiste en*” significará la exclusión de más que elementos en cantidades muy pequeñas de otros elementos. Dentro del alcance de la presente invención se incluyen realizaciones definidas por cada uno de estos términos de transición.

En el contexto de la presente invención, el término “*tratamiento*” comprende el tratamiento de la osteoartritis para invertir los síntomas de la enfermedad, la prevención del desarrollo de la osteoartritis, así como el tratamiento y/o mejora de la osteoartritis o uno o más de sus síntomas. De esta manera, el tratamiento se refiere a la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista de A₃AR para conseguir un efecto terapéutico deseado. El **efecto terapéutico deseado** puede incluir mejorar la motilidad del sujeto, reducir la hinchazón e hipersensibilidad de las articulaciones, ralentizar o prevenir el deterioro de las articulaciones y el tejido circundante, ralentizar cualquier lesión irreversible producida por una fase crónica de osteoartritis, aumentar el periodo de tiempo de la remisión entre ataques agudos de la enfermedad, reducir la gravedad o curar la osteoartritis, o proporcionar una recuperación más rápida de la osteoartritis, además de reducir uno cualquiera de los siguientes síntomas: rigidez, dolor y deformidad articular, edema de la articulación, eritema y aumento anómalo de las articulaciones o prevenir la manifestación de dichos síntomas antes de que se produzcan.

En el contexto de la presente invención, *tratamiento* también incluye la prevención del desarrollo de osteoartritis (por ejemplo, en sujetos que tienen una alta predisposición a desarrollar la enfermedad, tales como atletas) además de la inversión de los daños producidos en el cartílago como resultado de la enfermedad.

En cuanto al agonista de A₃AR, dichos compuestos se conocen en la técnica y se pueden adquirir fácilmente. En general, un agonista de A₃AR es cualquier compuesto que sea capaz de unirse específicamente al receptor de adenosina A₃ (“A₃R”), activando de esta manera completa o parcialmente dicho receptor y produciendo por lo tanto un efecto terapéutico (en este caso particular, un efecto antiosteoartrítico). De esta manera, un agonista de A₃AR es una molécula que ejerce su efecto principal mediante la unión y activación del A₃AR. Esto significa que a las dosis a las que se administra, esencialmente se une y activa únicamente el A₃R. En una realización preferida, el agonista de A₃AR tiene una afinidad de unión (K_i) por el A₃AR menor de 1000 nM, deseablemente menor de 500 nM, ventajosamente menor de 200 nM e incluso menor de 100 nM, típicamente menor de 50 nM, preferentemente menor de 20 nM, más preferentemente menor de 10 nM e idealmente menor de 5 nM. Cuanto menor es el valor de K_i, menor es la dosis de agonista de A₃AR (que puede usarse) que será eficaz para activar el A₃R y, por lo tanto, conseguir un efecto terapéutico.

Debe indicarse que algunos agonistas de A₃AR también pueden interactuar y activar otros receptores con menores afinidades (particularmente una mayor K_i). Una molécula se considerará un agonista de A₃AR (particularmente una molécula que ejerce su efecto principal mediante la unión y activación de A₃R) si su afinidad por el A₃R es al menos 3 veces (es decir, su K_i con respecto al A₃R es al menos 3 veces menor), preferentemente 10 veces, deseablemente 20 veces y más preferentemente al menos 50 veces mayor que la afinidad por cualquier otro de los receptores de adenosina.

La afinidad de agonistas de A₃AR por el A₃R humano, así como su afinidad relativa por otros receptores de adenosina humanos, puede determinarse por varios ensayos tales como un ensayo de unión. Los ejemplos de ensayos de unión incluyen proporcionar membranas o células que tengan el receptor y medir la capacidad del agonista de A₃AR para desplazar un agonista radiactivo unido; utilizar células que presenten el receptor de adenosina humano respectivo y medir, en un ensayo funcional, la capacidad del agonista de A₃AR de activar o desactivar, según sea el caso, acontecimientos de señalización corriente abajo tales como el efecto sobre la adenilato ciclasa medido mediante un aumento o reducción del nivel de AMPc; etc. Evidentemente, si el nivel administrado de un agonista de A₃AR se aumenta de tal forma que su nivel en sangre alcance un nivel que se aproxima al de la K_i de los otros receptores de adenosina, puede producirse una activación de estos receptores después de dicha administración, además de la activación del A₃R. Por lo tanto, un agonista de A₃AR preferentemente se administra a una dosis tal que el nivel en sangre que se alcanza proporcione esencialmente solo activación de A₃R.

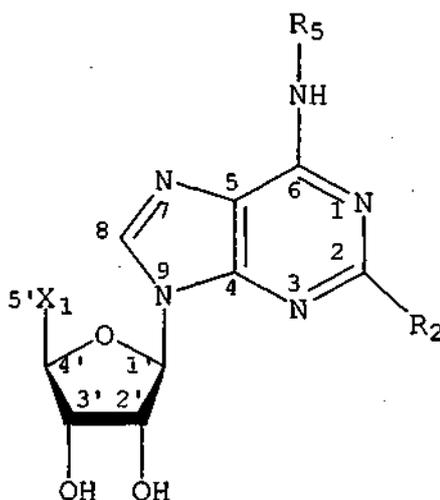
En los documentos US 5.688.774; US 5.773.423; US 5.573.772; US 5.443.836; US 6.048.865; WO 95/02604; WO 99/20284; WO 99/06053; WO 97/27173 y WO 01119360 se describen las características de algunos agonistas de adenosina A₃AR y procedimientos para su preparación.

Los siguientes ejemplos (referencia) se especifican en el documento US 5.688.774 en la columna 4, línea 67- columna 6, línea 16; columna 5, líneas 40-45; columna 6, líneas 21-42; columna 7, líneas 1-11; columna 7, líneas 34-36; y columna 7, líneas 60-61:

- 25 N⁶-(3-yodobencil)-9-metiladenina;
- N⁶-(3-yodobencil)-9-hidroxiethyladenina;
- R-N⁶-(3-yodobencil)-9-(2,3-dihidroxi-propil)adenina;
- S-N⁶-(3-yodobencil)-9-(2,3-dihidroxi-propil)adenina;
- 30 ácido N⁶-(3-yodobenciladenin-9-il)acético;
- N⁶-(3-yodobencil)-9-(3-cianopropil)adenina;
- 2-cloro-N⁶-(3-yodobencil)-9-metiladenina;
- 2-amino-N⁶-(3-yodobencil)-9-metiladenina;
- 2-hidrazido-N⁶-(3-yodobencil)-9-metiladenina;
- 35 N⁶-(3-yodobencil)-2-metilamino-9-metiladenina;
- 2-dimetilamino-N⁶-(3-yodobencil)-9-metiladenina;
- N⁶-(3-yodobencil)-9-metil-2-propilaminoadenina;
- 2-hexilamino-N⁶-(3-yodobencil)-9-metiladenina;
- N⁶-(3-yodobencil)-2-metoxi-9-metiladenina;
- 40 N⁶-(3-yodobencil)-9-metil-2-metilthioadenina;
- N⁶-(3-yodobencil)-9-metil-2-(4-piridiltio)adenina;
- (1S, 2R, 3S, 4R)-4-(6-amino-2-feniletilamino-9H-purin-9-il)ciclopentano-1,2,3-triol;
- (1S, 2R, 3S, 4R)-4-(6-amino-2-cloro-9H-purin-9-il)ciclopentano-1,2,3-triol;
- (±)-9-[2α,3α-dihidroxi-4β-(N-metilcarbamoil)ciclopent-1β-il]-N⁶-(3-yodobencil)-adenina;
- 45 2-cloro-9-(2'-amino-2',3'-didesoxi-β-D-5'-metil-arabino-furonamido)-N⁶-(3-yodobencil)adenina;
- 2-cloro-9-(2',3'-didesoxi-β-fluoro-β-D-5'-metil-arabino furonamido)-N⁶-(3-yodobencil)adenina;
- 9-(2-acetil-3-desoxi-β-D-5-metil-ribofuronamido)-2-cloro-N⁶-(3-yodobencil)adenina;
- 2-cloro-9-(3-desoxi-2-metanosulfonil-β-D-5-metil-ribofuronamido)-N⁶-(3-yodobencil)adenina;
- 2-cloro-9-(3-desoxi-β-D-5-metil-ribofuronamido)-N⁶-(3-yodobencil)adenina;
- 2-cloro-9-(3,5-1,1,3,3-tetraisopropildisiloxil-β-D-5-ribofuranosil)-N⁶-(3-yodobencil)adenina;
- 50 2-cloro-9-(2',3'-O-tiocarbonil-β-D-5-metil-ribofuronamido)-N⁶-(3-yodobencil)adenina;
- 9-(2-fenoxitiocarbonil-3-desoxi-o-D-5-metil-ribofuronamido)-2-cloro-N⁶-(3-yodobencil)adenina;
- 1-(6-bencilamino-9H-purin-9-il)-1-desoxi-N,4-dimetil-β-D-ribofuranosiluronaamida;
- 2-cloro-9-(2,3-didesoxi-β-D-5-metil-ribofuronamido)-N⁶ benciladenina;
- 2-cloro-9-(2'-azido-2',3'-didesoxi-β-D-5'-metil-arabino-furonamido)-N⁶-benciladenina;
- 55 2-cloro-9-(β-D-eritrofurano-sido)-N⁶-(3-yodobencil)adenina;
- N⁶-(benzodioxanometil)adenosina;
- 1-(6-furfurilamino-9H-purin-9-il)-1-desoxi-N-metil-β-D-ribofuranosiluronaamida;
- N⁶-[3-(L-profilamino)bencil]adenosina-5'-N-metiluronaamida;
- N⁶-[3-(β-alanilamino)bencil]adenosina-5'-N-metiluronaamida;
- 60 N⁶-[3-(N-T-Boc-β-alanilamino)bencil]adenosina-5'-N-metiluronaamida;
- 6-(N'-fenilhidrazinil)purina-9-β-ribofuranósido-5'-N-metiluronaamida;

- 6-(O-fenilhidroxilamino)purina-9-β-ribofuranósido-5'-N-metiluronamida;
 9-(β-D-2',3'-didesoxieritrofuranosil)-N⁶-[(3-β-alanilamino)bencil]adenosina;
 9-(β-D-eritrofuranosido)-2-metilamino-N⁶-(3-yodobencil)adenina;
 2-cloro-N-(3-yodobencil)-9-(2-tetrahidrofuril)-9H-purin-6-amina;
 5 2-cloro-(2'-desoxi-6'-tio-L-arabinosil)adenina; y
 2-cloro-(6'-tio-L-arabinosil)adenina.

En el documento US 5.773.423, en la columna 6, línea 39, a la columna 7, línea 14, se desvelan específicamente compuestos que incluyen la formula:



10 en la que

X_1 es $R^aR^bNC(=O)$, en la que R^a y R^b pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , amino, haloalquilo C_1-C_{10} , aminoalquilo C_1-C_{10} , y cicloalquilo C_3-C_{10} ;

R_2 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, alcoxi C_1-C_{10} , amino, alqueno C_2-C_{10} y alquino C_2-C_{10} ;

15 y

R_5 se selecciona entre el grupo que consiste en R- y S-1-feniletilo, un grupo bencilo no sustituido, y un grupo bencilo sustituido en una o más posiciones con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_{10} , amino, halo, haloalquilo C_1-C_{10} , nitro, hidroxilo, acetamido, alcoxi C_1-C_{10} , y sulfo.

20 Los compuestos más específicos incluyen los de la fórmula anterior en la que R^a y R^b pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1-C_{10} , particularmente cuando R_2 es hidrógeno o halo, especialmente hidrógeno.

Otros compuestos específicos son los compuestos en los que R^a es hidrógeno y R_2 es hidrógeno, particularmente cuando R_5 es bencilo no sustituido.

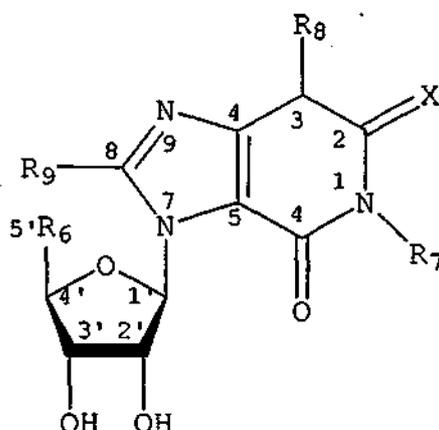
25 Son compuestos más específicos los compuestos en los que R^b es un alquilo C_1-C_{10} o cicloalquilo C_3-C_{10} , particularmente un alquilo C_1-C_{10} y, más particularmente, metilo.

Son especialmente específicos los compuestos en los que R^a es hidrógeno, R^b es alquilo C_1-C_{10} o cicloalquilo C_3-C_{10} , y R_5 es R- o S-1-feniletilo o un bencilo sustituido en una o más posiciones con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halo, amino, acetamido, haloalquilo C_1-C_{10} , y sulfo, en el que el derivado de sulfo es una sal, tal como una sal de trietilamonio.

30 Un ejemplo de un compuesto especialmente preferido desvelado en el documento US 5.773.423 es IB-MECA. Además, en la presente publicación se indican particularmente los compuestos en los que R_2 es un alqueno C_2-C_{10} de fórmula $R^d-C=C-$ en la que R^d es un alquilo C_1-C_8 . También son específicos los compuestos en los que R_2 es distinto de hidrógeno, particularmente aquellos en los que R_2 es halo, alquilamino C_1-C_{10} , o alquiltio C_1-C_{10} y, más preferentemente, cuando adicionalmente R^a es hidrógeno, R^b es un alquilo C_1-C_{10} , y/o R_5 es un bencilo sustituido.

35 Dichos compuestos desvelados específicamente incluyen 2-cloro-N⁶-(3-yodobencil)-9-[5-(metilamido)-β-D-ribofuranosil]-adenina, N⁶-(3-yodobencil)-2-metilamino-9-[5-(metilamido)-β-D-ribofuranosil]-adenina, y N⁶-(3-yodobencil)-2-metilamino-9-[5-(metilamido)-β-D-ribofuranosil]-adenina.

Además, el documento US 5.773.423 desvela en la columna 7, línea 60, a la columna 8, línea 6, agonistas de A₃AR como xantina-7-ribósidos modificados (referencia) que tienen la fórmula:



en la que

5 X es O;

R₆ es R^aR^bNC(=O), en la que R^a y R^b pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, amino, haloalquilo C₁-C₁₀, aminoalquilo C₁-C₁₀, y cicloalquilo C₃-C₁₀;

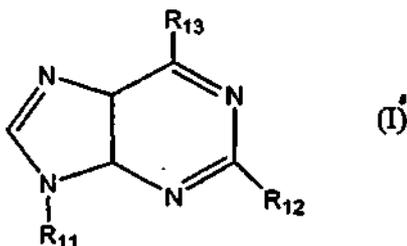
10 R₇ y R₈ pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₁₀, R- y S-1-feniletilo, un grupo bencilo no sustituido, y un grupo bencilo sustituido en una o más posiciones con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₁₀, amino, halo, haloalquilo C₁-C₁₀, nitro, hidroxilo, acetamido, alcoxi C₁-C₁₀, y sulfuro; y

15 R₉ se selecciona entre el grupo que consiste en halo, bencilo, fenilo, y cicloalquilo C₃-C₁₀.

El documento WO 99/06053 desvela, en los ejemplos 19-33, compuestos (referencia) seleccionados entre:

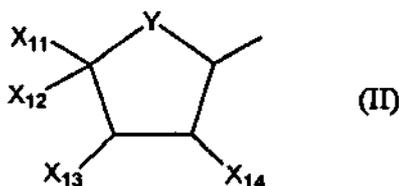
- N⁶-(4-bifenil-carbonilamino)-adenosina-5'-N-etiluronamida;
 N⁶-(2,4-diclorobencil-carbonilamino)-adenosina-5'-N-etiluronamida;
 N⁶-(4-metoxifenil-carbonilamino)-adenosina-5'-N-etiluronamida;
 20 N⁶-(4-clorofenil-carbonilamino)-adenosina-5'-N-etiluronamida;
 N⁶-(fenil-carbonilamino)-adenosina-5'-N-etiluronamida;
 N⁶-(bencilcarbamoilamino)-adenosina-5'-N-etiluronamida;
 N⁶-(4-sulfonamido-fenilcarbamoil)-adenosina-5'-N-etiluronamida;
 N⁶-(4-acetil-fenilcarbamoil)-adenosina-5'-N-etiluronamida;
 25 N⁶-((R)-α-feniletílcarbamoil)-adenosina-5'-N-etiluronamida;
 N⁶-((S)-α-feniletílcarbamoil)-adenosina-5'-N-etiluronamida;
 N⁶-(5-metil-isoxazol-3-il-carbamoil)-adenosina-5'-N-etiluronamida;
 N⁶-(1,3,4-tiadiazol-2-il-carbamoil)-adenosina-5'-N-etiluronamida;
 N⁶-(4-n-propoxi-fenilcarbamoil)-adenosina-5'-N-etiluronamida;
 30 N⁶-bis-(4-nitrofenilcarbamoil)-adenosina-5'-N-etiluronamida; y
 N⁶-bis-(5-cloro-piridin-2-il-bamoil)-adenosina-5'-N-etiluronamida.

En realizaciones de referencia adicionales, el agonista de A₃AR es un compuesto que ejerce su efecto principal mediante la unión y activación del receptor de adenosina A₃AR y es un derivado de purina que se incluye dentro del alcance de la fórmula general (I):



en la que,

- R_{11} representa un alquilo, hidroxialquilo, carboxialquilo o cianoalquilo o un grupo de la siguiente fórmula general (II):



5 en la que:

- Y representa oxígeno, azufre o CH_2 ;

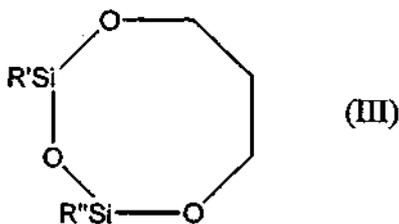
- X_{11} representa H, alquilo, $R^e R^f NC(=O)-$ o HOR^g- , en la que

- R^e y R^f pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, amino, haloalquilo, aminoalquilo, BOC-aminoalquilo, y cicloalquilo o están unidos entre sí para formar un anillo heterocíclico que contiene de dos a cinco átomos de carbono; y

10 - R^g se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, amino, haloalquilo, aminoalquilo, BOC-aminoalquilo, y cicloalquilo;

- X_{12} es H, hidroxilo, alquilamino, alquilamido o hidroxialquilo;

15 - X_{13} y X_{14} representan independientemente hidrógeno, hidroxilo, amino, amido, azido, halo, alquilo, alcoxi, carboxi, nitrilo, nitro, trifluoro, arilo, alquilarilo, tio, tioéster, tioéter, $-OCOPh$, $-OC(=S)OPh$ o tanto X_{13} como X_{14} son oxígenos conectados a $>C=S$ para formar un anillo de 5 miembros, o X_{12} y X_{13} forman el anillo de fórmula (III):



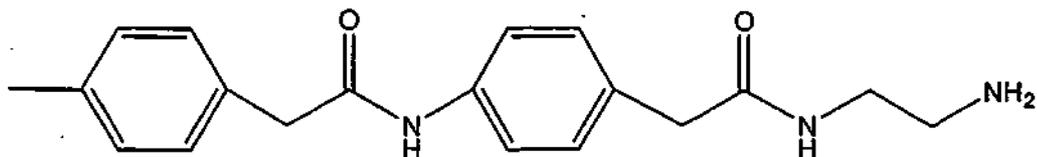
en la que R' y R'' representan independientemente un grupo alquilo;

- R_{12} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquiléter, amino, hidrazido, alquilamino, alcoxi, tioalcoxi, piridiltio, alqueno; alquino, tio, y alquiltio; y

20 - R_{13} es un grupo de la fórmula $-NR_{15}R_{16}$ en la que

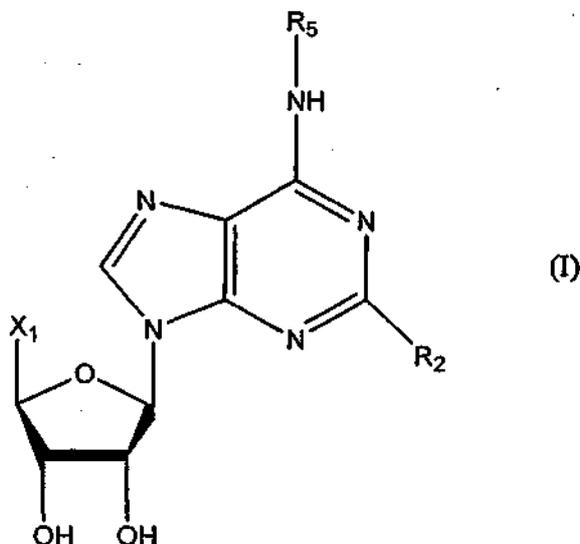
- R_{15} es un átomo de hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquilo, alquilo sustituido o aril-NH-C(Z)-, siendo Z O, S o NR^a , teniendo R^e los significados anteriores; en la que, cuando R_{15} es hidrógeno,

25 - R_{16} se selecciona entre el grupo que consiste en grupos R- y S-1-feniletilo, bencilo, feniletilo o anilida no sustituidos o sustituidos en una o más posiciones con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, amino, halo, haloalquilo, nitro, hidroxilo, acetoamido, alcoxi, y ácido sulfónico o una sal del mismo; benzodioxanometilo, furfurolo, L-propilalanil-aminobencilo, β -alanilamino-bencilo, T-BOC- β -alanilaminobencilo, fenilamino, carbamoilo, fenoxi o cicloalquilo; o R_{16} es un grupo de la siguiente fórmula:



o cuando R_{15} es un alquilo o aril-NH-C(Z)-, entonces R_{16} se selecciona entre el grupo que consiste en heteroaril-NR^a-C(Z)-, heteroaril-C(Z)-, alquilaril-NR^a-C(Z)-, alquilaril-C(Z)-, aril-NR-C(Z)- y aril-C(Z)-; representando Z un oxígeno, azufre o amina; o una sal fisiológicamente aceptable del compuesto anterior.

- 5 El agonista de A₃AR de acuerdo con la presente invención es un derivado de nucleósido de fórmula general (I):



en la que X_1 , R_2 y R_5 son como se han definido anteriormente, y sales fisiológicamente aceptables de dicho compuesto.

- 10 Los grupos carbohidrato no cíclicos (por ejemplo, alquilo, alquenoilo, alquínilo, alcoxi, aralquilo, alquilarilo, alquilamina, etc.) que forman parte del sustituyente de los compuestos de la presente invención están ramificados o no ramificados.

- 15 Un grupo específico de agonistas de A₃AR son los derivados de N⁶-benciladenosina-5'-uronamida. Algunos derivados preferidos de N⁶-benciladenosina-5'-uronamida son N⁶-2-(4-aminofenil)etiladenosina (APNEA), N⁶-(4-amino-3-yodobencil)adenosina-5'-(N-metiluronamida) (AB-MECA) y 1-desoxi-1-[(3-yodofenil)metil]amino]-9H-purina-9-il)-N-metil-β-D-ribofuranuronamida (IB-MECA) y 2-cloro-N⁶-(3-yodobencil)adenosina-5'-N-metiluronamida (Cl-IB-MECA).

También se desvelan agonistas de A₃AR que pueden ser un derivado de óxido de adenosina, tales como N⁶-benciladenosina-5'-N-alquiluronamida-N¹-óxido o N⁶-benciladenosina-5'-N-dialquiluronamida-N¹-óxido, en los que la posición 2-purina puede estar sustituida con alcoxi, amino, alquenoilo, alquínilo o halógeno.

- 20 El agonista de A₃AR se administra en cantidades que son suficientes para conseguir un efecto antiosteoartrítico. Como se apreciará, la cantidad del agonista de A₃AR dependerá de la gravedad de la enfermedad, el régimen terapéutico deseado y la dosis terapéutica deseada. A modo de ejemplo, cuando la dosis es 1 mg al día y el régimen de administración deseado es la administración una vez al día, la cantidad del agonista de A₃AR en una composición farmacéutica que la comprende será de 1 mg. Cuando se desea dividir esta dosis diaria en 2 administraciones diarias, la cantidad del principio activo en la composición farmacéutica será de 0,5 mg.

Una cantidad eficaz para conseguir el efecto deseado se determina por consideraciones conocidas en la técnica. Una "cantidad antiosteoartrítica eficaz" para los fines del presente documento será eficaz para conseguir un efecto terapéutico, siendo el efecto terapéutico como se define anteriormente en el presente documento.

- 30 Debe apreciarse que la cantidad eficaz depende de una diversidad de factores que incluyen la afinidad del agonista de A₃AR elegido por A₃AR, su perfil de distribución dentro del cuerpo, una diversidad de parámetros farmacológicos tales como la semivida en el cuerpo, o de los efectos secundarios indeseados, si los hay, de factores tales como la

edad y sexo del sujeto a tratar, etc. La cantidad eficaz típicamente se ensaya en estudios clínicos que tienen el objetivo de encontrar el intervalo de dosis eficaz, la dosis máxima tolerada y la dosis óptima. La manera de realizar dichos estudios clínicos es bien conocida para una persona experta en la materia del desarrollo clínico.

- 5 Una cantidad también puede determinarse algunas veces basándose en cantidades que se ha mostrado que son eficaces en mamíferos. Es bien conocido que una cantidad de X mg/kg administrada a ratas puede convertirse en una cantidad equivalente en otra especie (principalmente, seres humanos) mediante el uso de una de posibles ecuaciones de conversión bien conocidas en la técnica. Son ejemplos de ecuaciones de conversión los siguientes:

Conversión I:

Especie	Peso Corporal (kg)	Área de Superficie Corporal (m ²)	Factor Km
Ratón	0,2	0,0066	3,0
Rata	0,15	0,025	5,9
Niño Humano	20,0	0,80	25
Adulto	70,0	1,60	37

- 10 La conversión de la dosis dependiente del área de superficie corporal: rata (150 g) a hombre (70 kg) es 1/7 de la dosis de rata. Esto significa que el presente caso, 0,001-0,4 mg/kg en ratas equivale a aproximadamente 0,14-56 microgramos/kg en humanos; asumiendo un peso medio de 70 kg, esto se traduciría en una dosificación absoluta de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 4 mg.

15 **Conversión II:**

Los siguientes factores de conversión: Ratón = 3, Rata = 67. Multiplicar el factor de conversión por el peso del animal para pasar de mg/kg a mg/m² para el equivalente de la dosis humana.

Especie	Peso (kg)	BSA (m ²)
Humano	70,00	1,710
Ratón	0,02	0,007
Rata	0,15	0,025
Perro	8,00	0,448

- 20 De acuerdo con esta ecuación, las cantidades equivalentes a 0,001-0,4 mg/kg en ratas para seres humanos son 0,16-64 µg/kg; particularmente una dosis absoluta para un ser humano que pesa aproximadamente 70 kg de aproximadamente 0,011 a aproximadamente 4,4 mg, similar al intervalo indicado en la Conversión I.

Conversión III:

Otra alternativa para la conversión es mediante el establecimiento de la dosis para producir el mismo nivel en plasma o ABC que el conseguido después de la administración a un animal.

- 25 De esta manera, basándose en la medición realizada en ratones después de la administración de IB-MECA (un agonista de A₃AR) y basándose en dichas mediciones realizadas en seres humanos en un estudio clínico en el que se administró IB-MECA a voluntarios sanos del sexo masculino, se concluyó que una dosis de 1 microgramo/kg - 400 microgramos/kg en ratones en los que era eficaz IB-MECA es equivalente a una dosis humana de aproximadamente 0,14 - 57 microgramos/kg, particularmente una dosis total para un individuo de 70 kg de 0,01 - 4 mg.

- 30 Además, basándose en los procedimientos de conversión anteriores, un intervalo de dosificación preferido para IB-MECA y CI-IB-MECA (otro agonista de A₃AR) sería menor de 4 mg, típicamente dentro del intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2 mg (aproximadamente 0,14 - 28 microgramos/kg, respectivamente) y deseablemente dentro del intervalo de aproximadamente 0,1 a 1,5 mg (aproximadamente 1,4 - 21 microgramos/kg, respectivamente). Esta dosis puede administrarse una vez, dos veces o, en algunas ocasiones, varias veces al día.

- 35 Ciertos estudios humanos descritos en la publicación de la solicitud de patente de Estados Unidos N° 20050101560 y por Fishman y col. [Fishman P. y col., Tolerability, pharmacokinetics, and concentration-dependent hemodynamic

effects of oral CF101 (oral IB-MECA), an A₃ adenosine receptor agonist, in healthy young men Int J Clin Pharmacol Ther. 42:534-542, 2004] mostraron que el nivel de IB-MECA se reduce en el plasma humano con una semivida de aproximadamente 8-10 horas, en comparación con una semivida de solo 1,5 horas en ratones. En caso de una administración diaria múltiple, necesita realizarse una corrección en las dosificaciones para los efectos acumulativos en ciertos momentos (la dosis posterior se administra antes de que se haya reducido el nivel de la previa y, por lo tanto, hay una acumulación de nivel de plasma con respecto a lo que ocurre en una sola dosis. Basándose en dichos ensayos humanos, la administración dos veces al día parece ser el régimen de administración preferido. Sin embargo, esto no descarta otros regímenes de administración.

De acuerdo con una realización de la invención, la administración de agonista de A₃AR preferentemente es una administración diaria, entre una vez y algunas veces al día, preferentemente una o dos veces al día, estando la dosis en cada administración en el intervalo comprendido entre 1000 µg/kg de peso corporal, siendo preferentemente menor de 400 µg/kg de peso corporal, e incluso menor de 200 µg/kg de peso corporal. Típicamente, la dosis de agonista de A₃AR está en un intervalo de 1 a 100 µg/kg de peso corporal.

El agonista de A₃AR se formula en una composición farmacéutica. Una “composición” en el contexto de la invención pretende significar una combinación del agente o agentes activos, conjuntamente o por separado, con un vehículo farmacéuticamente aceptable así como otros aditivos. El vehículo, en algunas ocasiones, puede tener el efecto de mejorar la liberación o penetración del principio activo en el tejido diana, para mejorar la estabilidad del fármaco, para ralentizar las velocidades de eliminación, para impartir propiedades de liberación lenta, para reducir los efectos secundarios indeseados, etc. El vehículo también puede ser una sustancia que estabiliza la formulación (por ejemplo, un conservante) para proporcionar a la formulación un sabor comestible, etc. Como ejemplos de vehículos, estabilizadores y adyuvantes, véase E.W. Martin, REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, MacK Pub Co (Junio, 1990).

La expresión “vehículo farmacéuticamente aceptable” en el contexto de la presente invención indica uno cualquiera de materiales no tóxicos, inertes, que no reaccionan con el agonista de A₃AR y que pueden añadirse a formulaciones como diluyentes, vehículos o para proporcionar forma o consistencia a la formulación.

La composición de la presente invención se administra y se dosifica de acuerdo con la buena práctica médica, teniendo en cuenta el estado clínico del paciente individual, el sitio y procedimiento de administración, el programa de administración, la edad del paciente, el sexo, el peso corporal y otros factores conocidos por los expertos médicos. La elección del vehículo se determinará en parte por el principio activo particular, así como por el procedimiento particular usado para administrar la composición. Por consiguiente, existe una amplia diversidad de composiciones farmacéuticas adecuadas de la presente invención.

El agonista de A₃AR puede administrarse al sujeto por una diversidad de modos de liberación conocidos en la técnica. Sin embargo, es preferible que el agonista de A₃AR se administre por vía oral. El vehículo se seleccionará basándose en la forma deseada de la formulación.

Los ejemplos típicos de vehículos adecuados para administración oral incluyen (a) soluciones líquidas, en las que una cantidad eficaz del agonista de A₃AR se disuelve en diluyentes tales como agua, solución salina, zumos naturales, alcoholes, jarabes, etc.; (b) cápsulas (por ejemplo, gelatina normal de cubierta dura o blanda que contiene, por ejemplo, tensioactivos, lubricantes y cargas inertes), comprimidos, pastillas para chupar (en las que el agonista de A₃AR es un saporífero, tal como sacarosa, o el agonista de A₃AR está en una base inerte, tal como gelatina y glicerina), y trociscos, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada de agonista de A₃AR en forma de sólidos o gránulos; (c) polvos; (d) suspensiones en un líquido apropiado; (e) emulsiones adecuadas; (f) formulación de liposomas; y otros.

El agonista de A₃AR también puede formularse para aplicación tópica. Para este fin, el agonista de A₃AR se combina con vehículo fisiológicamente aceptable para obtener una crema, una loción, una pomada, un gel, un hidrogel y una emulsión de agua en aceite, adecuada para aplicación tópica, como se conoce por los expertos en la materia.

Como se ha indicado anteriormente, el uso terapéutico de un agonista de A₃AR, en algunas ocasiones, puede estar en combinación con otros fármacos tales como metotrexato (MTX), esteroides, AINE y otros. En dicho tratamiento de combinación, el otro fármaco y el agonista de A₃AR pueden administrarse a pacientes al mismo tiempo o en momentos diferentes, dependiendo del programa de dosificación de cada uno de los fármacos. Por ejemplo, el MTX típicamente se administra a los pacientes una vez por semana a dosis que varían entre 5 y 25 mg, administrando cada dosis semanalmente, por vía oral o parenteral. Un agonista de A₃AR típicamente se administra con un programa de dosificación más frecuente, por ejemplo una o dos veces al día.

REALIZACIONES EJEMPLARES

Ejemplo 1

Se ensayó el efecto de IB-MECA (en el presente documento algunas veces CF101) solo o en combinación con MTX, sobre la proliferación de sinoviocitos similares a fibroblastos (FLS) humanos o de rata. Un efecto sobre la proliferación de FLS sugiere un efecto terapéutico potencial en la osteoartritis.

Cultivos de FLS humanos

- Se recogieron muestras de líquido sinovial humano de pacientes con osteoartritis (OA) sometidos a paracentesis. El líquido se centrifugó y se retiró el sobrenadante. Las células se resuspendieron en DMEM que contenía colagenasa de tipo I (4 mg/ml), durante 2 horas, y se agitaron vigorosamente a 37°C. Las células liberadas en el sobrenadante se recogieron por centrifugación y se cultivaron en DMEM que contenía un 10% de FBS, glutamina 2 mM, 100 U/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomycin, un 1% de aminoácidos no esenciales, un 1% de piruvato sódico y tampón HEPES 20 nM en un incubador a 37°C, con un 5% de CO₂. Después de un cultivo de una noche, se retiraron las células no adherentes. Las células adherentes (FLS) se subcultivaron a una relación 1:2, y en los experimentos se usaron las células de los pases 4 a 10.
- 5 El efecto de CF101, solo o en combinación con MTX, sobre la proliferación de los FLS se ensayó utilizando un ensayo MTT. Las células (5x10⁴/ml células) se incubaron en placas de microtitulación de 96 pocillos durante 72 horas en el medio de crecimiento. En las últimas 24 horas se añadió CF101 (10 nM) a los cultivos.

Cultivos de Sinoviocitos Similares a Fibroblastos (FLS) de Rata

- Se recogió tejido sinovial procedente de ratas con artritis inducida por adyuvante. El tejido se trituró y se sometió a digestión en 4 mg/ml de colagenasa de tipo I y 0,25 p/v de tripsina en DMEM. La mezcla se agitó vigorosamente durante 4 horas a 37°C. Las células liberadas se separaron del sobrenadante por centrifugación y se cultivaron en DMEM que contenía un 15% de FCS, glutamina 2 mM, 100 U/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomycin en un incubador a 37°C con un 5% de CO₂. Después de una incubación de una noche, se retiraron las células no adherentes. Las células adherentes (FLS) se subcultivaron a una relación 1:2, y en los experimentos se usaron las células de los pases 4 a 10.
- 15 El efecto de CF101, solo o en combinación con MTX, sobre la proliferación de los FLS se ensayó utilizando un ensayo MTT. Las células (5x10⁴ células/ml) se incubaron en placas de microtitulación de 96 pocillos durante 72 horas en el medio de crecimiento. En las últimas 24 horas se añadió CF101 (10 nM) a los cultivos.

Resultados

- Las **Figs. 1A y 1B** muestran, respectivamente, el efecto de CF101 solo, MTX solo y una combinación de CF101 y MTX sobre la proliferación de FLS humanos y de rata, respectivamente, según se evalúa por el ensayo MTT. Como se muestra, el porcentaje de inhibición en comparación con el control era significativo (un 20% por encima del control). Como puede verse claramente, tanto el CF101 solo como el CF101 en combinación con MTX mostraron un efecto inhibitorio acusado sobre los FLS.

Ejemplo 2

- En el siguiente estudio se determinó el efecto de IB-MECA (en el presente documento, algunas veces CF101) sobre el desarrollo de la osteoartritis (OA) experimental. En este estudio se utilizó el modelo experimental de mono-yodoacetato (MIA). El MIA es un modelo experimental de rata que reproduce rápidamente las características clínicas y patológicas de la OA. El MIA es un inhibidor de la glicolisis que se ha mostrado que induce la muerte de condrocitos *in vitro*. La inyección intraarticular de MIA induce la muerte de condrocitos en el cartílago articular de roedores.

- Específicamente, se anestesiaron ratas Wistar macho (~200 g) (Harlan laboratories) con isoflurano y la pata derecha se flexionó a un ángulo de 90° de la rodilla. El MIA se disolvió en solución salina fisiológica y se inyectaron 2 mg, a un volumen de 50 µl, dentro de la articulación de la pata derecha de cada animal, usando una aguja de calibre 27 de 1,27 cm.

El tratamiento con CF101, 100 µg/kg, Per Os (PO), dos veces al día se inició en el día 7 después de la inyección.

- El diámetro de la rodilla se midió usando un calibrador digital calibrado adaptado reforzando las puntas para medir el diámetro de la rodilla. Los resultados presentados en la **Fig. 2** muestran el delta entre el diámetro de la rodilla en la que se había inyectado MIA (Rodilla derecha) y el diámetro de la rodilla en la que no se había inyectado MIA (Rodilla izquierda) dentro del mismo animal. El grupo de control se compara con el grupo tratado con CF101 (5 animales en cada grupo).

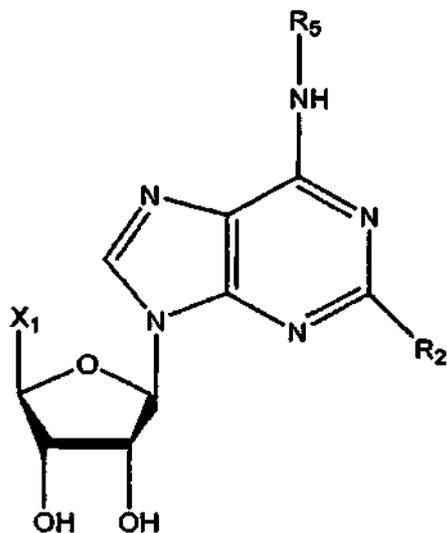
Como se muestra en la **Fig. 2**, CF101 inhibía significativamente el desarrollo de la hinchazón del tejido en comparación con el grupo de control (P=9,48317E-06).

- Además, el examen roentgenográfico de rodillas representativas reveló una región esclerótica adyacente a la línea epifisaria tibial, adelgazamiento de la epífisis y una pequeña formación exofítica en los animales tratados con vehículo. En los animales tratados con CF101 se detectó una línea epifisaria tibial normal sin esclerosis (**Figuras 3A-3D**, representando las Figuras 3A y 3B el grupo de control no tratado y representando las Figuras 3C y 3D el grupo tratado con CF101).

- 5 Para explorar el destino del A₃AR y de proteínas de señalización clave corriente abajo que participan en las rutas de señalización de NF-κB y Wnt, se sometieron extractos de proteína de articulaciones de rodilla procedentes de animales de control y animales tratados con CF101 a un análisis de transferencia de Western. A₃AR se expresaba en altos niveles en las células extraídas de las articulaciones de rodilla de ratas con OA y se regulaba negativamente tras el tratamiento con CF101, demostrando que tenía lugar una activación del receptor. Esto se continuó por una regulación negativa en el nivel de expresión de P13K, IKK y NF-κB, indicando que después del tratamiento con CF101, se inhibía la ruta de señalización de NF-κB. Además, el nivel de expresión de GSK-3β, un elemento clave de la ruta de señalización de Wnt, se regulaba positivamente tras el tratamiento con CF101 (**Figuras 4A-4E**).
- 10 De esta manera, estos datos muestran claramente que CF101, una molécula pequeña biodisponible por vía oral, es capaz de mejorar los procesos inflamatorios en las articulaciones de rodilla de sujetos con OA. El alto nivel de expresión de A₃AR en las ratas con OA y la desregulación de la ruta de señalización de NF-κB y Wnt inducida por el tratamiento con CF101 refuerza la sugerencia de utilizar A₃AR para combatir la OA.

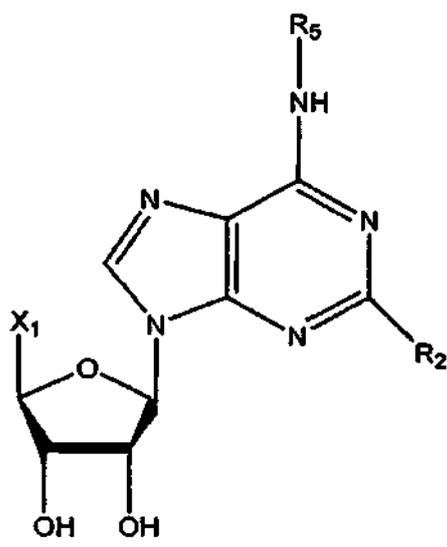
REIVINDICACIONES

1. Uso de un agonista del receptor de adenosina A₃ (A₃AR) para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la osteoartritis en un mamífero, en el que el agonista de A₃AR es un compuesto de fórmula (I)



- 5 en la que X₁ es R_aR_bNC(=O), en la que R_a y R_b pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, amino, haloalquilo C₁-C₁₀, aminoalquilo C₁-C₁₀, y cicloalquilo C₃-C₁₀;
- R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, alcoxi C₁-C₁₀, amino, alqueno C₂-C₁₀ y alquino C₂-C₁₀; y
- 10 R₅ se selecciona entre el grupo que consiste en R- y S-1-feniletilo, un grupo bencilo no sustituido, y un grupo bencilo sustituido en una o más posiciones con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₁₀, amino, halo, haloalquilo C₁-C₁₀, nitro, hidroxilo, acetamido, alcoxi C₁-C₁₀, y sulfuro; y sales fisiológicamente aceptables de dicho compuesto.

15 2. Un agonista de A₃AR para su uso en el tratamiento de la osteoartritis en un mamífero, en el que el agonista de A₃AR es un compuesto de fórmula (I)



- 20 en la que X₁ es R_aR_bNC(=O), en la que R_a y R_b pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, amino, haloalquilo C₁-C₁₀, aminoalquilo C₁-C₁₀, y cicloalquilo C₃-C₁₀;
- R₂ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, alcoxi C₁-C₁₀, amino, alqueno C₂-C₁₀ y

alquínulo C₂-C₁₀; y

R₅ se selecciona entre el grupo que consiste en R- y S-1-feniletilo, un grupo bencilo no sustituido, y un grupo bencilo sustituido en una o más posiciones con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₁₀, amino, halo, haloalquilo C₁-C₁₀, nitro, hidroxilo, acetamido, alcoxi C₁-C₁₀, y sulfuro; y sales fisiológicamente aceptables de dicho compuesto.

- 5
3. El uso de un agonista de A₃AR o agonista de A₃AR para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que dicho agonista de A₃AR se selecciona entre IB-MECA y CI-IB-MECA.
- 10
4. El uso de un agonista de A₃AR o agonista de A₃AR para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el mamífero tiene osteoartritis y se trata con otro fármaco seleccionado entre metotrexato, esteroides y AINE (antiinflamatorios no esteroideos).
- 15
5. El uso de un agonista de A₃AR o agonista de A₃AR para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que dicho mamífero es un sujeto humano.
6. El uso de un agonista de A₃AR o agonista de A₃AR para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la composición farmacéutica está en una forma adecuada para su administración oral.
- 20
7. El uso de un agonista de A₃AR o agonista de A₃AR para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el agonista de A₃AR es para administrar en una dosis en un intervalo comprendido entre 1 y 1000 µg/kg de peso corporal.
8. El uso de un agonista de A₃AR o agonista de A₃AR para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el agonista de A₃AR es para administrar en una dosis que es menor de 400 µg/kg de peso corporal.
- 25
9. El uso de un agonista de A₃AR o agonista de A₃AR para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el agonista de A₃AR es para administrar en una dosis que es menor de 200 µg/kg de peso corporal.
10. El uso de un agonista de A₃AR o agonista de A₃AR para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el agonista de A₃AR es para administrar en una dosis en un intervalo comprendido entre 1 y 100 µg/kg de peso corporal.

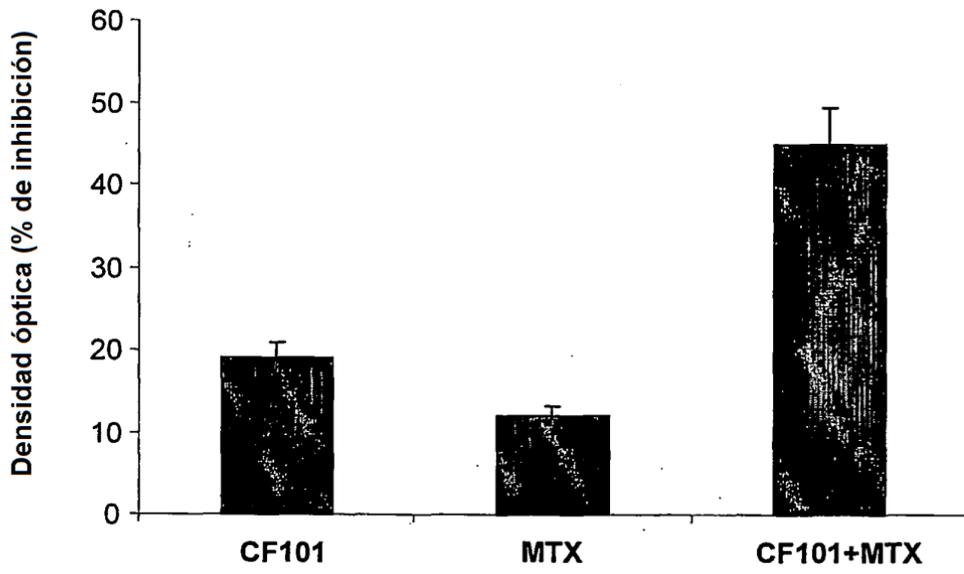


Figura 1A

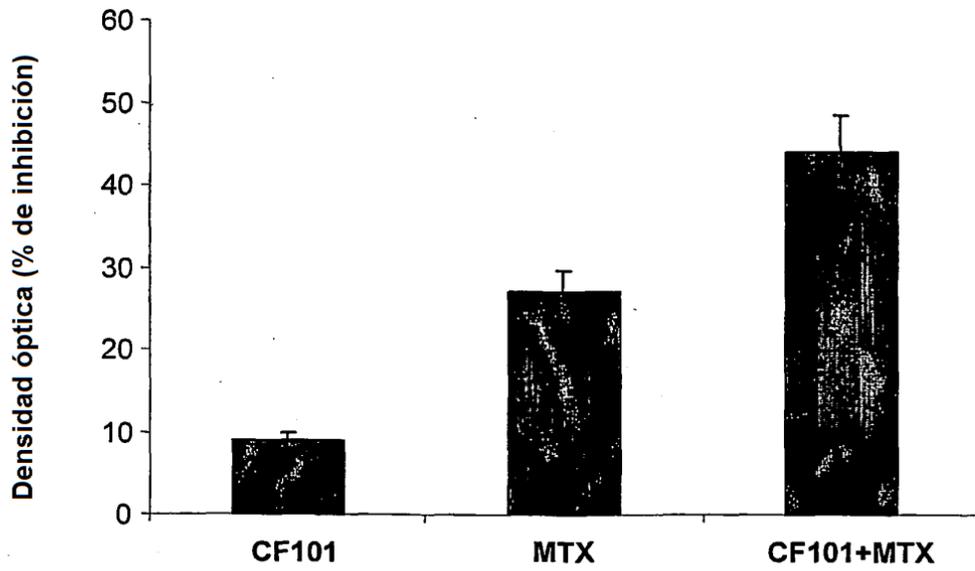


Figura 1B

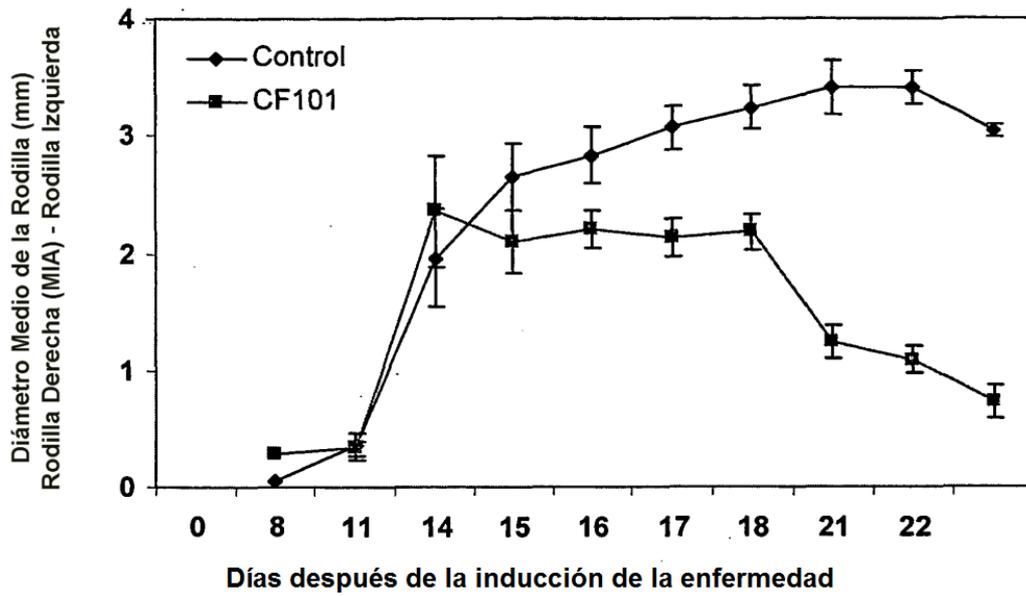


Figura 2

