

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 570 659**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/4427 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 27/06 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.08.2011 E 11752517 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.02.2016 EP 2611415**

54 Título: **Agonistas de adenosina A1 para el tratamiento del glaucoma y de la hipertensión ocular**

30 Prioridad:

02.09.2010 EP 10175151

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

19.05.2016

73 Titular/es:

BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH

(100.0%)

Alfred-Nobel-Str. 10

40789 Monheim, DE

72 Inventor/es:

KLAR, JÜRGEN;

VON DEGENFELD, GEORGES;

LERCHEN, HANS-GEORG;

ALBRECHT-KÜPPER, BARBARA;

KNORR, ANDREAS;

SANDNER, PETER y

MEIBOM, DANIEL

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 570 659 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

Agonistas de adenosina A1 para el tratamiento del glaucoma y de la hipertensión ocular

La presente invención se refiere a agonistas selectivos de adenosina A1, en particular a las dicianopiridinas de fórmula (I), para el uso en un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis del glaucoma, el glaucoma normotensivo, la hipertensión ocular y/o combinaciones de los mismos.

Antecedentes de la invención

El glaucoma es una enfermedad degenerativa que comprende un grupo de enfermedades oftálmicas debilitantes que son una causa destacada de pérdida permanente de función visual debida a una lesión irreversible en el nervio óptico. Glaucoma se refiere además a una enfermedad del ojo, caracterizada y producida por una lesión en la cabeza del nervio óptico, la degeneración de tejidos oculares y/o la elevación de la presión intraocular. Existen varios tipos funcional o morfológicamente distintos de glaucoma que, en general, van acompañados de una presión intraocular (PIO) elevada.

Se considera que la PIO elevada está relacionada causalmente con el progreso patológico de la enfermedad. En pacientes con hipertensión ocular, la presión intraocular está elevada pero no se ha producido ninguna pérdida de función visual aparente. Se considera que estos pacientes están en alto riesgo de un posible desarrollo de pérdida visual asociada al glaucoma. Algunos pacientes que muestran una pérdida de campo de visión glaucomatosa tienen una presión intraocular de normal a baja. Estos pacientes, denominados pacientes con glaucoma normotensivo o de baja tensión, también pueden beneficiarse de agentes que reducen la presión intraocular. La pérdida de función visual y el deterioro progresivo asociado al glaucoma y a la hipertensión ocular generalmente pueden mejorarse con medicamentos que reducen la hipertensión intraocular elevada cuando el glaucoma o la hipertensión ocular se detectan precozmente.

Glaucoma – basándose en su etiología – se refiere también al glaucoma primario o secundario. El glaucoma primario en adultos (glaucoma congénito) puede ser de ángulo abierto o de ángulo cerrado agudo o crónico.

El glaucoma primario se caracteriza por un aumento de la tensión intraocular que se debe a la obstrucción del flujo de salida del humor acuoso. En el glaucoma de ángulo abierto crónico (GAAC), la cámara anterior y sus estructuras anatómicas parecen normales, pero el drenaje del humor acuoso está impedido. En el ángulo cerrado agudo o crónico, el ángulo de filtración está estrechado, la cámara anterior es poco profunda y el iris puede obstruir la red trabecular en la entrada del canal de Schlemm. La dilatación de la pupila puede presionar la raíz del iris contra el ángulo y puede producir un bloqueo pupilar y, por tanto, precipitar un ataque agudo. Se conoce una predisposición a ataques agudos de glaucoma de ángulo cerrado con diversos grados de gravedad en ojos de pacientes con ángulos estrechos de la cámara anterior.

El glaucoma secundario se caracteriza y se produce por cualquier interferencia que afecte al flujo del humor acuoso desde la cámara posterior al interior de la cámara anterior y, posteriormente, al interior del canal de Schlemm. Además, una enfermedad inflamatoria del segmento anterior puede inhibir el flujo de salida acuoso al producir una sinequia posterior completa en el iris abombado y puede obstruir el canal de drenaje con exudados. Otras causas frecuentes son los tumores intraoculares, las cataratas agrandadas, la oclusión de la vena central de la retina, los traumatismos del ojo, los procedimientos operatorios y las hemorragias intraoculares.

Varias terapias para tratar el glaucoma o la hipertensión ocular han resultado eficaces en la práctica clínica a través de la reducción de la PIO al reducir la producción de humor acuoso o al facilitar el flujo de salida. Muchos de los fármacos usados se administran por vía tópica directamente en el ojo o por vía oral. Sin embargo, un número relevante de pacientes no responde a las opciones de tratamiento del glaucoma existentes actualmente. Además, un número significativo de pacientes se enfrentan a efectos secundarios como intolerancia local y reacciones alérgicas, hiperemia subconjuntival, miosis o uveítis que conducen al cese de la terapia del glaucoma. Por tanto, existe la necesidad de agentes terapéuticos nuevos e innovadores que controlen la PIO. Como el glaucoma se produce por una lesión progresiva en la cabeza del nervio óptico en particular serían beneficiosos efectos neuroprotectores adicionales en el ojo.

De esta manera, actualmente se están realizando esfuerzos de investigación intensos para nuevas terapias de glaucoma con mayor eficacia y un perfil de efectos secundarios reducido (Lee A. J., Goldberg I., *Exp. Opin. Emer. Drugs* 2011, 16(1), 137-161; Traverso C. E. y col., *Exp. Opin. Emer. Drugs* 2011, 16(2), 293-307; Fogagnolo P., Rossetti L., *Exp. Opin. Investig. Drugs* 2011, 20(7), 947-959).

La adenosina, un nucleósido de purina, es un modulador ubicuo de numerosas actividades fisiológicas que está mediado por receptores específicos de la superficie celular. La adenosina se forma intracelularmente como un intermedio durante la degradación del 5'-monofosfato de adenosina (AMP) y la S-adenosilhomocisteína, pero puede liberarse de la célula, en cuyo caso actúa como una sustancia parecida a una hormona o un neurotransmisor mediante la unión a receptores específicos.

- La primera acción biológica identificada de la adenosina fue el efecto sobre el ritmo cardíaco, la conducción auriculoventricular y la presión sanguínea (Drury A. y col., *J. Physiol.* 1929, 68, 213-237). Desde entonces se ha notificado que la adenosina está implicada en muchos procesos fisiológicos y que estos efectos están mediados principalmente por cuatro subtipos conocidos de receptores de adenosina – denominados A1, A2a, A2b y A3 – cada uno de los cuales tiene un perfil farmacológico, una distribución tisular y un acoplamiento al efector excepcionales (Jacobsen K. A. y col., *Exp. Opin. Emer. Drugs* 2007, 12, 479-492). De acuerdo con la invención, los “ligandos selectivos del receptor de adenosina” son sustancias que se unen selectivamente a uno o más subtipos de los receptores de adenosina, imitando de esta manera la acción de la adenosina (agonistas de adenosina) o bloqueando su acción (antagonistas de adenosina).
- Las acciones de estos receptores de adenosina están mediadas intracelularmente por el mensajero AMPc. En el caso de la unión de la adenosina a los receptores A2a o A2b, el AMPc intracelular aumenta a través de la activación de la adenilato-ciclase unida a la membrana, mientras que la unión de la adenosina a los receptores A1 o A3 da como resultado una reducción de la concentración de AMPc intracelular a través de la inhibición de la adenilato-ciclase.
- En el sistema cardiovascular, las consecuencias principales de la activación de los receptores de adenosina son: bradicardia, inotropismo negativo y protección del corazón frente a la isquemia (“preacondicionamiento”) a través de los receptores A1, dilatación de los vasos sanguíneos a través de los receptores A2a y A2b e inhibición de la proliferación de fibroblastos y proliferación de células del músculo liso a través de los receptores A2b. En el caso de los agonistas de A1 (acoplamiento preferentemente a través de proteínas G_i), se observa una reducción de la concentración de AMPc intracelular (preferentemente después de la pre-estimulación directa de la adenilato-ciclase por forskolina). De forma correspondiente, los agonistas de A2a y A2b (acoplamiento preferentemente a través de proteínas G_s) conducen a un aumento y los antagonistas de A2a y A2b a una reducción de la concentración de AMPc en las células. En el caso de los receptores A2, una pre-estimulación directa de la adenilato-ciclase por forskolina no es beneficiosa.
- El desarrollo de muchos subtipos de agonistas o antagonistas de receptores de adenosina específicos de subtipo se ha descrito y ensayado en ensayos clínicos para muchas enfermedades diferentes, por ejemplo, arritmias cardíacas, dolor neuropático, formación de imágenes de perfusión miocárdica, enfermedades inflamatorias y cáncer de colon (Jacobsen K. A. y col., *Nature Rev. Drug Disc.* 2006, 5, 247-264; Müller C. E. y col., *Exp. Opin. Emer. Drugs* 2003, 8, 537-57).
- En los seres humanos, la activación de receptores A1 por agonistas de A1 específicos conduce a una reducción dependiente de la frecuencia del ritmo cardíaco, sin ningún efecto sobre la presión sanguínea. De esta manera, los agonistas de A1 selectivos pueden ser adecuados, entre otras cosas, para tratar la angina de pecho y la fibrilación auricular.
- La acción cardioprotectora de los receptores A1 en el corazón puede utilizarse, entre otras cosas, mediante la activación de estos receptores A1 con agonistas de A1 específicos para el tratamiento y protección de órganos en los casos de infarto de miocardio agudo, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca, operaciones de bypass, exámenes con catéteres cardíacos y trasplantes de órganos.
- Se han notificado varios agonistas específicos de subtipo para el receptor de adenosina A1, como NNC-21-0126, GR79236, selodensoson y capadensoson, que se ha notificado que están en desarrollo clínico (Jacobsen K. A., *Handbook Exp. Pharmacol.*, 2009, 193, 1-24). También se ha estudiado y caracterizado intensivamente el efecto de los agonistas del receptor de adenosina A1 sobre la presión intraocular. Se demostró que dos agonistas de adenosina A1 relativamente selectivos N6-ciclohexil-adenosina (CHA) y R(-)-N6-(2-fenilisopropil)adenosina (R-PIA) reducen la presión intraocular en conejos (Crosson C. E., *Curr. Eye Res.* 1995, 11, 453-458; Crosson C. E. y col. *J. Ocul. Pharmacol.* 1994, 10, 379-383; Crosson C. E., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1995, 273, 320-326) y macacos (Kaufman P. L. y col., *Exp. Eye Res.* 1997, 64, 979-989). Sin embargo, el uso de agonistas de adenosina A1 como fármacos terapéuticos para el glaucoma o la hipertensión ocular está limitado significativamente por los efectos sobre parámetros hemodinámicos, ya que se sabe que los agonistas de adenosina A1 están implicados de forma crucial en la regulación del ritmo cardíaco y la presión sanguínea (Zablocki J. y col., *Handbook Exp. Pharmacol.*, 2009, 193, 25-58).
- Los profármacos son derivados de un principio activo que experimentan *in vivo* una biotransformación enzimática y/o química en una o más etapas antes de liberar el principio activo real. Normalmente se usa un resto de profármaco para mejorar el perfil de propiedades del principio activo subyacente [P. Ettmayer y col., *J. Med. Chem.* 47, 2393 (2004)]. Para conseguir un perfil óptimo de efectos, es necesario a este respecto que el diseño del resto de profármaco así como el mecanismo de liberación deseado estén coordinados de forma muy precisa con el principio activo individual, la indicación, el sitio de acción y la vía de administración. Un gran número de medicamentos se administra como profármacos que presentan una mejor biodisponibilidad en comparación con el principio activo subyacente, por ejemplo, conseguida mediante la mejora del perfil fisicoquímico, específicamente la solubilidad, las propiedades de absorción activa o pasiva o la distribución específica de tejido. Un ejemplo que puede mencionarse de la amplia bibliografía sobre profármacos es: H. Bundgaard (Ed.), *Design of Prodrugs: Bioreversible derivatives for various functional groups and chemical entities*, Elsevier Science Publishers B. V., 1985. Puede encontrarse una

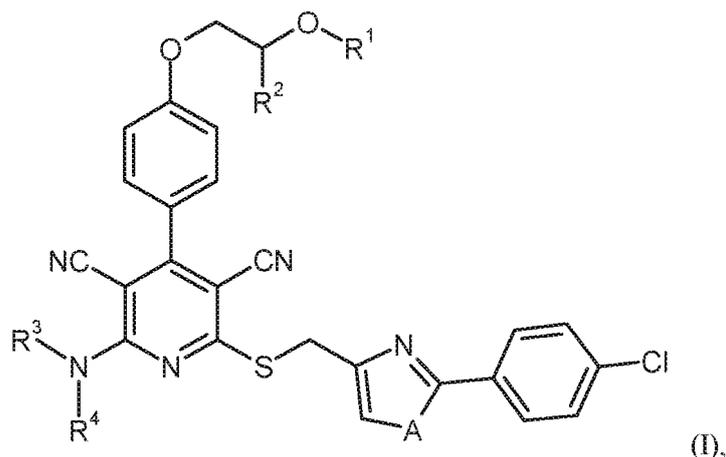
revisión de derivados de profármacos basados en ésteres de ácidos carboxílicos y las posibles propiedades de dichos compuestos, por ejemplo, en K. Beaumont y col., *Curr. Drug Metab.* 4, 461-485 (2003). También se conocen profármacos dipeptídicos de aciclovir para tratar infecciones oculares por herpes (B. S. Anand y col., *Curr. Eye Res.* 26, n.º 3-4, 151-163 (2003)) que interaccionan con el transportador de oligopéptidos en la córnea, aumentando de esta manera la biodisponibilidad del aciclovir en el ojo.

El documento WO 2008/130520 reivindica derivados de purina sustituidos con alquinilo como agentes terapéuticos para el glaucoma o la hipertensión ocular. El documento WO 2010/127210 describe derivados de adenosina como INO-8875 para reducir la presión intraocular en seres humanos. El uso de INO-8875 en el tratamiento del glaucoma se desvela en dos comunicados de prensa de INOTEK ("*Inotek Pharmaceuticals Presents Preclinical Data in Support of Novel Glaucoma Candidate, INO-8875 at ARVO*", 6 de mayo de 2009, y "*Inotek Pharmaceuticals Initiates Multiple-Dose Phase 2 Clinical Trial of INO-8875 in Patients with Glaucoma*", 17 de junio de 2010). En los documentos WO 03/53441, WO 2009/015776, WO 2009/015811, WO 2009/015812, WO 2010/072314, WO 2010/072315 y WO 2010/086101 se desvelan 3,5-diciano-4-fenilpiridinas sustituidas y sus profármacos como agonistas de adenosina A1 potentes y selectivos.

El objeto de la presente invención es proporcionar un agente terapéutico eficaz para el uso en el tratamiento y/o profilaxis del glaucoma y/o la hipertensión ocular sin mostrar los efectos secundarios mencionados anteriormente.

Sorprendentemente, ahora se ha descubierto que las dicianopiridinas de fórmula (I) reducen la presión intraocular después de la aplicación tópica en el ojo sin afectar a la hemodinámica y, por tanto, son adecuadas para la producción de medicamentos para el uso en el tratamiento y/o profilaxis del glaucoma y la hipertensión ocular.

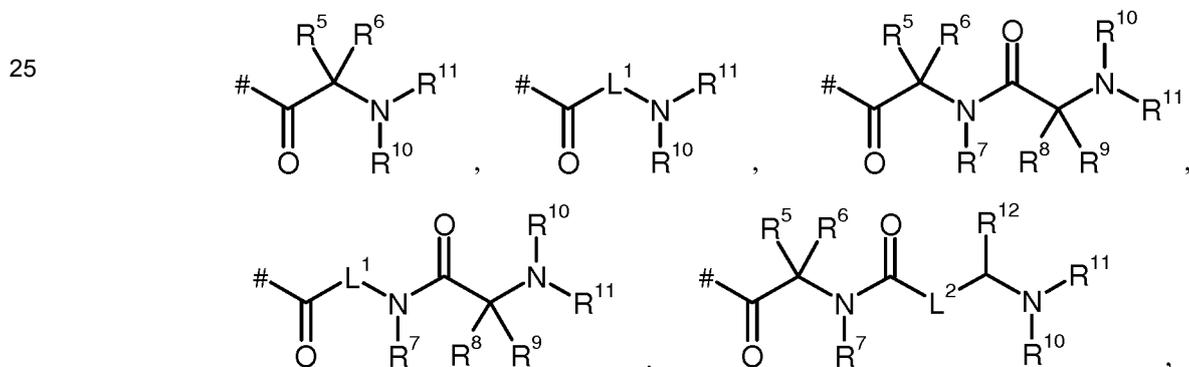
La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



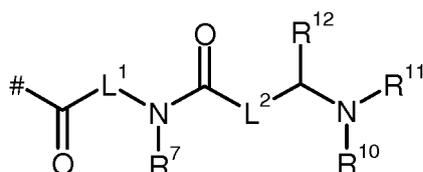
en la que

A es oxígeno o azufre,

R¹ es hidrógeno o un grupo de fórmula



o



en la que

es la unión al átomo de oxígeno,

L¹ es alcanodiilo (C₂-C₄) lineal,

L² es alcanodiilo (C₁-C₃) lineal,

R⁵ y R⁸ son idénticos o diferentes y se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, propan-2-ilo, propan-1-ilo, 2-metilpropan-1-ilo, 1-metilpropan-1-ilo, butan-1-ilo, terc-butilo, fenilo, bencilo, p-hidroxibencilo, indol-3-ilmetilo, imidazol-4-ilmetilo, hidroximetilo, 2-hidroxi etilo, 1-hidroxi etilo, mercaptometilo, metiltiometilo, 2-mercaptoetilo, 2-metiltioetilo, carbamoilmetilo, 2-carbamoiletilo, carboximetilo, 2-carboxietilo, 4-aminobutan-1-ilo, 4-amino-3-hidroxi butan-1-ilo, 3-aminopropan-1-ilo, 2-aminoetilo, aminometilo, 3-guanidinopropan-1-ilo, 3-ureidopropan-1-ilo,

R⁶ y R⁹ se seleccionan independientemente entre hidrógeno o metilo,

R⁷ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄), o

R⁷ y R⁹ forman, junto con los átomos a los que están unidos, un anillo de pirrolidina o de piperidina,

R¹⁰ y R¹¹ son idénticos o diferentes y se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

en el que el alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con un grupo seleccionado entre hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄), amino, mono-alquilamino (C₁-C₄) o di-alquilamino (C₁-C₄), o

R¹⁰ y R⁸ forman, junto con los átomos a los que están unidos, un anillo de pirrolidina o de piperidina, y

R¹² es hidrógeno o hidroxicarbonilo,

R² es hidrógeno o un grupo de fórmula -CH₂OR¹, en la que R¹ es como se ha definido anteriormente,

R³ es hidrógeno, metilo o etilo,

R⁴ es hidrógeno, metilo o etilo,

o

R³ y R⁴ forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo de azetidina, pirrolidina o piperidina,

en los que el anillo de azetidina, pirrolidina o piperidina puede estar sustituido con uno o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo fluoro, trifluorometilo, metilo, etilo, metoxi y etoxi,

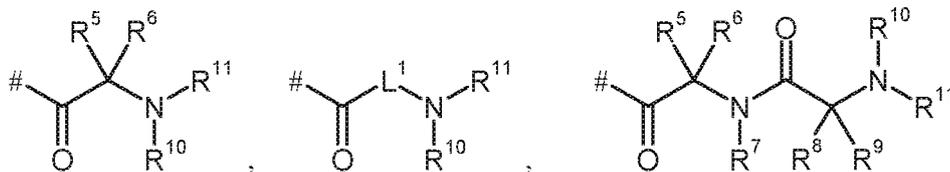
y sus sales, solvatos y solvatos de las sales,

para el uso en un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis del glaucoma, el glaucoma normotensivo, la hipertensión ocular y/o combinaciones de los mismos.

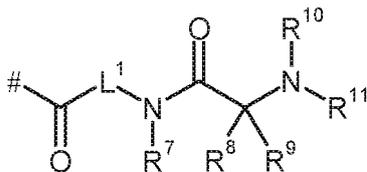
En una realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que

A es azufre,

R¹ es un grupo de fórmula



o



en la que

es la unión al átomo de oxígeno,

L¹ es etano-1,2-diilo,

R⁵ es hidrógeno, metilo, propano-2-ilo, 1-metilpropano-1-ilo, 2-metilpropano-1-ilo, hidroximetilo o 1-hidroximetilo,

R⁶ es hidrógeno,

5 R⁷ es hidrógeno,
 R⁸ es hidrógeno, metilo, propan-2-ilo, 1-metilpropan-1-ilo, 2-metilpropan-1-ilo, imidazol-4-ilmetilo, hidroximetilo, hidroxietilo, 2-carboxietilo, 4-aminobutan-1-ilo o 2-aminoetilo,
 R⁹ es hidrógeno,
 R¹⁰ es hidrógeno,
 R¹¹ es hidrógeno,
 o
 R¹⁰ y R⁸ forman, junto con los átomos a los que están unidos, un anillo de pirrolidina,

R² es hidrógeno,
 10 R³ es hidrógeno,
 R⁴ es hidrógeno,
 o
 R³ y R⁴ forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo de azetidina, pirrolidona o piperidina,

15 y sus sales, solvatos y solvatos de las sales,
 para el uso en un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis del glaucoma, el glaucoma normotensivo, la hipertensión ocular y/o combinaciones de los mismos.

En una realización preferida, la presente invención también se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que

20 A es azufre,
 R¹ es hidrógeno
 R² es hidrógeno,
 R³ es hidrógeno,
 R⁴ es hidrógeno,

o
 25 R³ y R⁴ forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo de azetidina, pirrolidina o piperidina,
 y sus sales, solvatos y solvatos de las sales,
 para el uso en un procedimiento de tratamiento y/o profilaxis del glaucoma, el glaucoma normotensivo, la hipertensión ocular y/o combinaciones de los mismos.

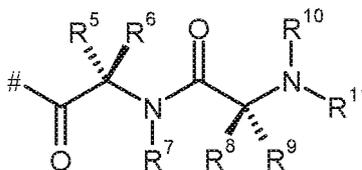
En una realización preferida, la presente invención también se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que

30 A es oxígeno,
 R¹ es hidrógeno
 R² es hidrógeno o -CH₂OH,
 R³ es hidrógeno,
 R⁴ es hidrógeno,

35 y sus sales, solvatos y solvatos de las sales,
 para el uso en un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis del glaucoma, el glaucoma normotensivo, la hipertensión ocular y/o combinaciones de los mismos.

En una realización preferida, la presente invención también se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que

A es azufre,
 40 R¹ es un grupo de fórmula



en la que
 # es la unión al átomo de oxígeno,
 R⁵ es hidrógeno, metilo, propan-2-ilo, 2-metilpropan-1-ilo, bencilo, hidroximetilo o 1-hidroxietilo,

R⁶ es hidrógeno,
 R⁷ es hidrógeno,
 R⁸ es hidrógeno, metilo, propan-2-ilo, 1-metilpropan-1-ilo, 2-metilpropan-1-ilo, imidazol-4-ilmetilo, 4-aminobutan-1-ilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropan-1-ilo, aminometilo o 3-guanidinopropan-1-ilo,
 R⁹ es hidrógeno,
 R¹⁰ es hidrógeno,
 R¹¹ es hidrógeno,

R² es hidrógeno,

R³ es hidrógeno,

10 R⁴ es hidrógeno,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales,

para el uso en un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis del glaucoma, el glaucoma normotensivo, la hipertensión ocular y/o combinaciones de los mismos.

En una realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) seleccionado entre:

15 2-{4-[2-Amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}etil-L-lisil-D-alaninato-Diclorhidrato,

2-{4-[2-Amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}etil-L-arginil-D-alaninato-Diclorhidrato,

20 2-{4-[2-Amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}etil-L-lisil-D-valinato-Diclorhidrato,

2-{4-[2-Amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}etil-L-arginil-D-valinato-Triclorhidrato,

2-{4-[2-Amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}etil-L-lisil-D-fenilalaninato-Diclorhidrato,

25 2-{4-[2-(Azetidín-1-il)-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}etil-beta-alaninato-Trifluoroacetato,

2-{4-[2-(Azetidín-1-il)-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}etil-L-ornitinato-Bis(trifluoroacetato),

30 2-{4-[2-(Azetidín-1-il)-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}etil-L-lisil-L-alaninato-Bis(trifluoroacetato),

2-{4-[2-({[2-(4-Clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etil-L-alanil-L-alaninato-Clorhidrato,

2-{4-[2-({[2-(4-Clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etil-L-isoileucil-L-alaninato-Clorhidrato,

35 2-{4-[2-({[2-(4-Clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etil-glicil-L-leucinato-Clorhidrato,

(2S)-3-{4-[2-Amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}propan-1,2-diil-(2S,2'S)-bis(2-{{(2S)-2-aminopropanoil}amino}propanoato)-Diclorhidrato

40 y sus sales, solvatos y solvatos de las sales para el uso en un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis del glaucoma, el glaucoma normotensivo, la hipertensión ocular y/o combinaciones de los mismos.

En una realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) seleccionado entre:

2-Amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo

2-({[2-(4-Clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-6-(pirrolidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo

2-({[2-(4-Clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-6-(azetidín-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo

45 2-Amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)-4-(4-{{(2R)-2,3-dihidroxi-propil}oxi}fenil)piridin-3,5-dicarbonitrilo

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales para el uso en un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis del glaucoma, el glaucoma normotensivo, la hipertensión ocular y/o combinaciones de los mismos.

En una realización preferida, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) seleccionado entre:

5 2-{4-[2-Amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}etil-L-lisil-D-alaninato-Diclorhidrato,

2-{4-[2-Amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}etil-L-lisil-D-valinato-Diclorhidrato,

10 2-{4-[2-Amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}etil-L-arginil-D-valinato-Triclorhidrato,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales para el uso en un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis del glaucoma, el glaucoma normotensivo, la hipertensión ocular y/o combinaciones de los mismos.

En una realización preferida, la presente invención también se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que

R³ es hidrógeno,

15 R⁴ es hidrógeno,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales,

para el uso en un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis del glaucoma, el glaucoma normotensivo, la hipertensión ocular y/o combinaciones de los mismos.

En una realización preferida, la presente invención también se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que

20 R³ y R⁴ forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo de azetidina, pirrolidina o piperidina,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales,

para el uso en un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis del glaucoma, el glaucoma normotensivo, la hipertensión ocular y/o combinaciones de los mismos.

25 Los compuestos de fórmula (I), su producción y su acción como agonistas de adenosina A1 potentes y selectivos se desvelan en los documentos WO 03/53441, WO 2009/015776, WO 2009/015811, WO 2009/015812, WO 2010/072314, WO 2010/072315 y WO 2010/086101 respectivamente.

30 Dependiendo del patrón de sustitución, los compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas estereoisoméricas, que se comportan como imágenes e imágenes especulares (enantiómeros) o que no se comportan como imágenes e imágenes especulares (diastereómeros). La invención se refiere tanto al uso de los enantiómeros o diastereómeros como a sus mezclas respectivas. Al igual que los diastereómeros, las formas racémicas pueden separarse en los constituyentes estereoisoméricamente uniformes de una manera conocida. Igualmente, la presente invención también se refiere al uso de los otros tautómeros de los compuestos de fórmula (I) y sus sales.

35 Las sales de los compuestos de fórmula (I) pueden ser sales fisiológicamente aceptables de las sustancias de acuerdo con la invención con ácidos minerales, ácidos carboxílicos o ácidos sulfónicos. Son sales particularmente preferidas, por ejemplo, aquellas con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido trifluoroacético, ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico o ácido benzoico.

Los compuestos de la presente invención aparecen preferentemente en forma de clorhidratos o trifluoroacetatos.

40 Las sales que pueden mencionarse son también sales con bases habituales, tales como, por ejemplo, sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio o de potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sales de calcio o de magnesio) o sales de amonio, derivadas de amoniaco o aminas orgánicas tales como, por ejemplo, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, procaína, dibencilamina, N-metil morfolina, dihidroabietilamina, 1-efenamina o metilpiperidina.

45 Los hidratos o solvatos se designan de acuerdo con la invención como las formas de los compuestos de fórmula (I) que en el estado sólido o líquido forman un compuesto molecular o un complejo por hidratación con agua o coordinación con moléculas de disolventes. Son ejemplos de hidratos los sesquihidratos, monohidratos, dihidratos o trihidratos. Igualmente, también son adecuados los hidratos o solvatos de sales de los compuestos de acuerdo con la invención.

50

En el contexto de la presente invención, los sustituyentes, a menos que se indique otra cosa, tienen los siguientes significados:

5 Alquilo es en el contexto de la invención un radical alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los siguientes radicales pueden mencionarse a modo de ejemplo y a modo de preferencia: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo.

Alcanodiilo es en el contexto de la invención un radical alquilo divalente de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Son ejemplos que pueden mencionarse preferentemente: etano-1,2-diilo (1,2-etileno), etano-1,1-diilo, propano-1,3-diilo (1,3-propileno), propano-1,1-diilo, propano-1,2-diilo, propano-2,2-diilo, butano-1,4-diilo (1,4-butileno), butano-1,2-diilo, butano-1,3-diilo, butano-2,3-diilo.

10 Alcoxi es en el contexto de la invención un radical alcoxi de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los siguientes radicales pueden mencionarse a modo de ejemplo y a modo de preferencia: metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi y terc-butoxi.

15 Mono- o di-alquilamino (C₁-C₄) es en el contexto de la invención un grupo amino que tiene uno o que tiene dos sustituyentes alquilo de cadena lineal o ramificada, idénticos o diferentes, que en cada caso contienen de 1 a 4 átomos de carbono. Por ejemplo, pueden mencionarse los siguientes: metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, t-butilamino, *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino, *N*-etil-*N*-metilamino, *N*-metil-*N*-n-propilamino, *N*-isopropil-*N*-n-propilamino y *N*-t-butil-*N*-metilamino.

20 El grupo lateral de un α -aminoácido en el significado de R³ abarca tanto los grupos laterales de α -aminoácidos de origen natural como los grupos laterales de homólogos e isómeros de estos α -aminoácidos. En este sentido, el α -aminoácido puede tener tanto la configuración L como la D o, si no, puede ser una mezcla de la forma L y la forma D. Son ejemplos de grupos laterales que pueden mencionarse: metilo (alanina), propan-2-ilo (valina), propan-1-ilo (norvalina), 2-metilpropan-1-ilo (leucina), 1-metilpropan-1-ilo (isoleucina), butan-1-ilo (norleucina), terc-butilo (2-terc-butilglicina), fenilo (2-fenilglicina), bencilo (fenilalanina), p-hidroxibencilo (tirosina), indol-3-ilmetilo (triptófano), imidazol-4-ilmetilo (histidina), hidroximetilo (serina), 2-hidroxietilo (homoserina), 1-hidroxietilo (treonina), mercaptometilo (cisteína), metiltiommetilo (*S*-metilcisteína), 2-mercaptoetilo (homocisteína), 2-metiltioetilo (metionina), carbamoilmetilo (asparagina), 2-carbamoiletilo (glutamina), carboximetilo (ácido aspártico), 2-carboxietilo (ácido glutámico), 4-aminobutan-1-ilo (lisina), 4-amino-3-hidroxibutan-1-ilo (hidroxilisina), 3-aminopropan-1-ilo (ornitina), 2-aminoetilo (ácido 2,4-diaminobutírico), aminometilo (ácido 2,3-diaminopropiónico), 3-guanidinopropan-1-ilo (arginina), 3-ureidopropan-1-ilo (citrulina). Son grupos laterales de α -aminoácidos preferidos en el significado de R³

25 metilo (alanina), propan-2-ilo (valina), 2-metilpropan-1-ilo (leucina), bencilo (fenilalanina), imidazol-4-ilmetilo (histidina), hidroximetilo (serina), 1-hidroxietilo (treonina), 4-aminobutan-1-ilo (lisina), 3-aminopropan-1-ilo (ornitina), 2-aminoetilo (ácido 2,4-diaminobutírico), aminometilo (ácido 2,3-diaminopropiónico), 3-guanidinopropan-1-ilo (arginina). En cada caso, se prefiere la configuración L.

30

35 La expresión cantidad eficaz, como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad de un compuesto de fórmula (I) que es eficaz para el tratamiento y/o profilaxis del glaucoma, el glaucoma normotensivo, la hipertensión ocular y/o combinaciones de los mismos.

La presente invención se refiere a agonistas selectivos de adenosina A1, en particular a las dicianopiridinas de fórmula (I), para el uso en un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis del glaucoma, el glaucoma normotensivo, la hipertensión ocular y/o combinaciones de los mismos.

40 Los compuestos de fórmula (I) actúan como agonistas selectivos de adenosina A1 y muestran un perfil beneficioso cuando se administran por vía tópica en el ojo y, por tanto, son útiles como un agente terapéutico eficaz para el tratamiento y/o profilaxis del glaucoma y/o la hipertensión ocular.

45 Los compuestos de la presente invención reducen la presión intraocular cuando se administran por vía tópica en el ojo sin afectar a los parámetros hemodinámicos como se demuestra en la sección B. Procedimientos experimentales.

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) para el uso en un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis del glaucoma y/o la hipertensión ocular.

50 Además, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) para el uso en un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis de la PIO elevada como resultado de un hipema traumático, edema orbital, retención viscoelástica postoperatoria, inflamación intraocular, uso de corticoesteroides, bloqueo pupilar o causas idiopáticas.

Además, los compuestos de fórmula (I) son útiles para el tratamiento y/o profilaxis de diversas afecciones hipertensivas oculares, tales como episodios hipertensivos oculares posteriores a una trabeculectomía quirúrgica o con láser y como accesorios prequirúrgicos.

55 La presente divulgación se refiere adicionalmente a un procedimiento para tratar el glaucoma, u otra enfermedad o trastorno del ojo relacionado con una presión intraocular elevada.

La presente divulgación se refiere adicionalmente al uso de compuestos de fórmula (I) para la fabricación de medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis del glaucoma y/o la hipertensión ocular.

Un objeto adicional de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I).

5 Un objeto adicional de la presente invención es un medicamento que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en combinación con uno o más principios activos adicionales seleccionados entre el grupo que consiste en agonistas alfa adrenérgicos, beta bloqueantes e inhibidores de la anhidrasa carbónica. Un objeto adicional de la presente invención es el uso de una combinación de uno o más compuestos de fórmula (I) con uno o más compuestos activos distintos en un procedimiento para el tratamiento y/o

10 profilaxis del glaucoma, la PIO elevada como resultado de un hipema traumático, edema orbital, retención viscoelástica postoperatoria, inflamación intraocular, uso de corticosteroides, bloqueo pupilar o causas idiopáticas. Pueden mencionarse ejemplos de principios activos de combinación adecuados, por ejemplo y preferentemente:

- agonistas alfa adrenérgicos tales como, por ejemplo, alphagan; iopidin, isoglaucón, catapres, aruclonin
- beta bloqueantes tales como, por ejemplo, timolol, timoptol, optimal, carteolol, ocupress, betoptic, betagan
- 15 • inhibidores de la anhidrasa carbónica tales como, por ejemplo, dorzolamida, trusopt, diamox, Acetazolamida, brinzolamida, dorzolamida, diclorfenamida, metazolamida.

En la presente memoria se desvela adicionalmente un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis de la PIO elevada, incluyendo el glaucoma, la hipertensión ocular, el glaucoma normotensivo o una combinación de los mismos, que comprende administrar una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) o de un medicamento que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) en combinación con un excipiente inerte,

20 atóxico y farmacéuticamente adecuado en el ojo.

En la presente memoria se desvela adicionalmente un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis de la PIO elevada, incluyendo el glaucoma, la hipertensión ocular, el glaucoma normotensivo o una combinación de los mismos, que comprende administrar una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) o de un medicamento que comprende al menos un compuesto de fórmula (I) en combinación con un excipiente inerte,

25 atóxico y farmacéuticamente adecuado en el ojo y al menos un compuesto activo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en agonistas alfa adrenérgicos, beta bloqueantes e inhibidores de la anhidrasa carbónica.

La vía de administración preferida es la administración tópica en el ojo.

Las preparaciones tópicas de la invención incluyen soluciones, pulverizaciones, lociones, geles, cremas, polvos, pulverizaciones de polvo, pastas, emulsiones, espumas y barras que comprenden el principio activo de fórmula (I) y, cuando sea apropiado, también una pluralidad de principios activos.

30

Los vehículos farmacéuticamente adecuados para la aplicación tópica incluyen los adecuados para su uso en lociones, cremas, geles, soluciones, pomadas, soluciones viscosas, gotas oftálmicas, emulsiones, soluciones formadoras de geles y similares.

35 Las preparaciones de la invención aplicables por vía tópica comprenden del 0,1 al 99 %, preferentemente del 0,5 al 20 % en peso de principio activo de fórmula (I).

Las pomadas comprenden geles hidrocarbonados, lipogeles, bases de absorción, bases de pomada de agua/aceite (W/O), emulsiones mixtas o polietilenglicoles como base.

40 Los geles comprenden disolventes tales como agua, etanol, isopropanol o propilenglicol y se producen usando formadores de geles tales como éteres de celulosa, alginatos, poliacrilatos, bentonita, gelatina, tragacanto, polivinilpirrolidona o alcohol polivinílico. También pueden usarse bases de gel lipófilas o microemulsiones.

Ventajosamente, la composición es estéril y puede estar en una forma de dosificación unitaria, por ejemplo, adecuada para su uso ocular tópico. La composición puede envasarse en una forma adecuada para una aplicación dosificada, tal como en un recipiente equipado con un cuentagotas.

45 En una realización preferida, la composición es una solución preparada usando una solución salina fisiológica como vehículo. El pH de la solución se mantiene, preferentemente, entre 4,5 y 8,0 usando un sistema tampón apropiado. Se prefiere más un pH neutro. Las composiciones de la invención también pueden comprender conservantes, estabilizantes y/o tensioactivos farmacéuticamente aceptables.

50 Para este fin, los compuestos activos pueden convertirse en las preparaciones habituales de una manera conocida en sí. Esto se realiza usando vehículos, excipientes, disolventes, medios de soporte, emulsionantes y/o dispersantes inertes, atóxicos y farmacéuticamente adecuados.

5 Son excipientes adecuados que pueden mencionarse, por ejemplo: agua, disolventes orgánicos atóxicos tales como, por ejemplo, parafinas, aceites vegetales (por ejemplo, aceite de sésamo), alcoholes (por ejemplo, etanol, glicerol), glicoles (por ejemplo, polietilenglicol), vehículos sólidos tales como minerales triturados naturales o sintéticos (por ejemplo, talco o silicatos), azúcares (por ejemplo, lactosa), emulsionantes, dispersantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona) y sustancias de deslizamiento (por ejemplo, sulfato de magnesio).

En la presente memoria se desvela adicionalmente una composición oftálmica que comprende un compuesto de fórmula (I) y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Ejemplos

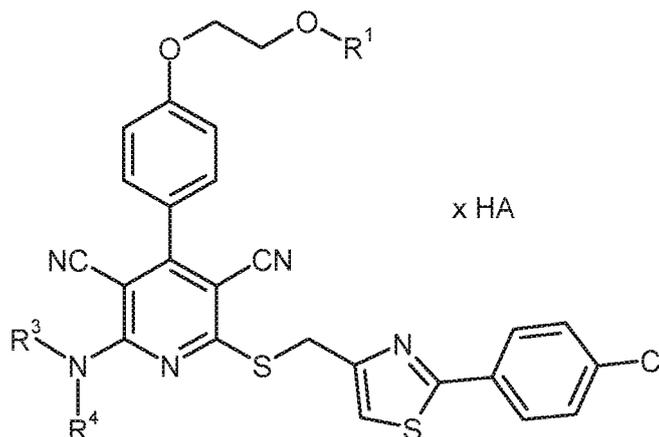
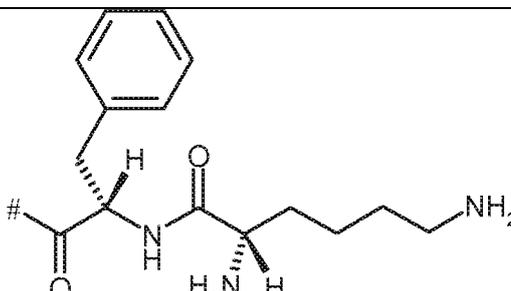


Tabla 1:

10

| Ejemplo | R ¹ | R ³ | R ⁴ | HA |
|---------|----------------|----------------|----------------|-------|
| 1 | | H | H | 2 HCl |
| 2 | | H | H | 2 HCl |
| 3 | | H | H | 2 HCl |
| 4 | | H | H | 3 HCl |

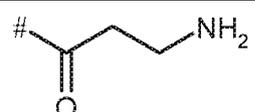
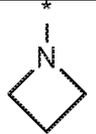
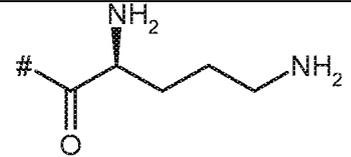
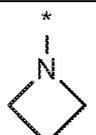
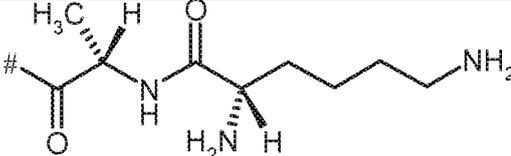
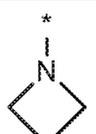
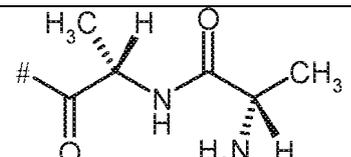
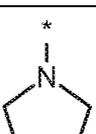
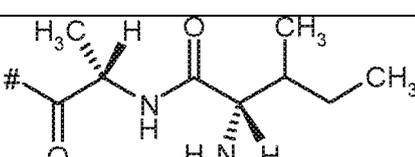
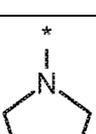
(continuación)

| Ejemplo | R ¹ | R ³ | R ⁴ | HA |
|---------|--|----------------|----------------|-------|
| 5 |  | H | H | 2 HCl |

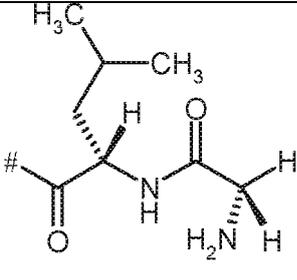
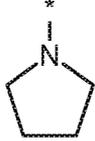
La síntesis de los ejemplos 1 a 5 y de los materiales de partida correspondientes se describe con detalle en el documento WO 2009/015811.

5

Tabla 2:

| Ejemplo | R ¹ | -NR ³ R ⁴ | HA |
|---------|---|---|-----------------------------------|
| 6 |  |  | CF ₃ CO ₂ H |
| 7 |  |  | CF ₃ CO ₂ H |
| 8 |  |  | CF ₃ CO ₂ H |
| 9 |  |  | HCl |
| 10 |  |  | HCl |

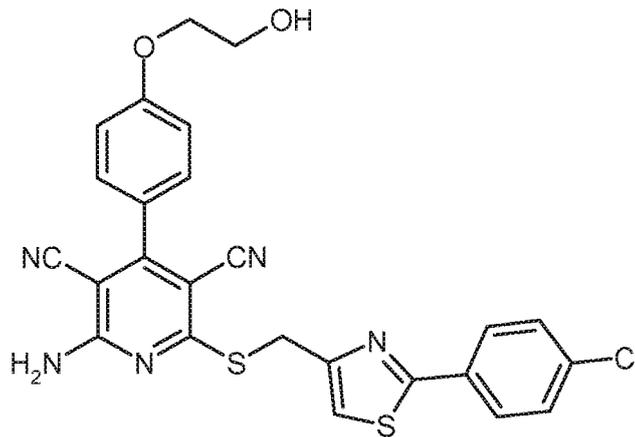
(continuación)

| Ejemplo | R ¹ | -NR ³ R ⁴ | HA |
|--------------------------------------|---|---|-----|
| 11 |  |  | HCl |
| * es la unión con la dicianopiridina | | | |

La síntesis de los ejemplos 6 a 11 y de los materiales de partida correspondientes se describe con detalle en el documento WO 2010/086101.

5 **Ejemplo 12**

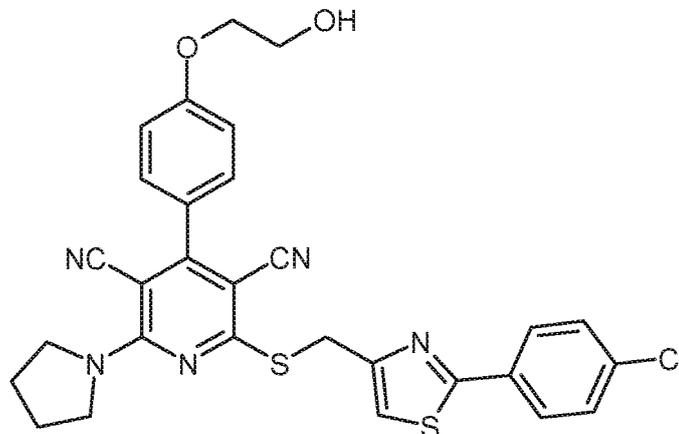
2-Amino-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo



La síntesis del ejemplo 12 se describe con detalle en el documento WO 03/53441 (ejemplo 6).

Ejemplo 13

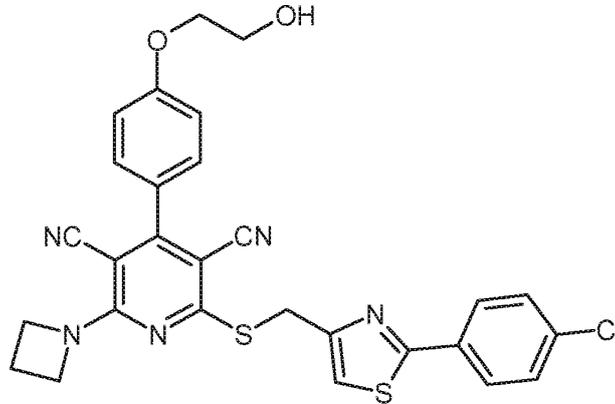
10 2-([2-(4-Clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-[4-(2-hidroxietoxi)fenil]-6-(pirrolidin-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo



La síntesis del ejemplo 13 se describe con detalle en el documento WO 2010/086101 (ejemplo 1).

Ejemplo 14

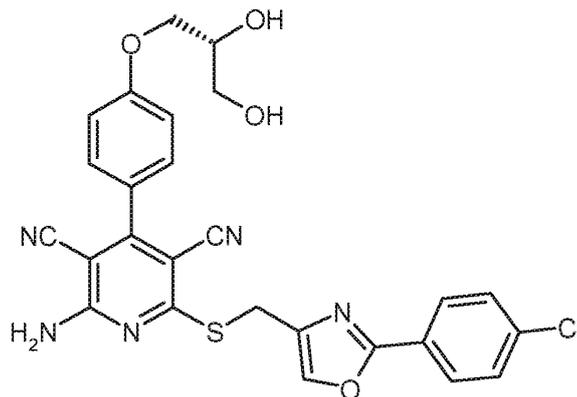
2-([2-(4-Clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil)sulfanil)-4-[4-(2-hidroxi-etoxi)fenil]-6-(azetidín-1-il)piridin-3,5-dicarbonitrilo



La síntesis del ejemplo 14 se describe con detalle en el documento WO 2010/086101 (ejemplo 49).

5 Ejemplo 15

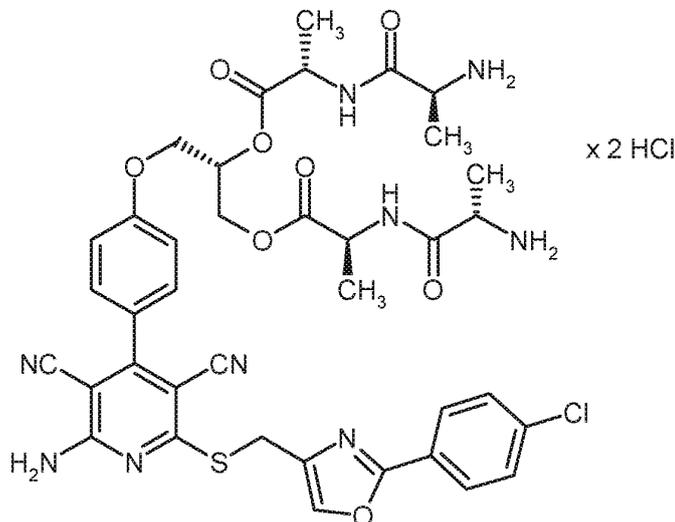
2-Amino-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil)sulfanil)-4-[4-((2*R*)-2,3-dihidroxi-propil]oxi)fenil]piridin-3,5-dicarbonitrilo



La síntesis del ejemplo 15 se describe con detalle en el documento WO 2009/015776 (ejemplo 8A).

10 Ejemplo 16

(2*S*)-3-[4-[2-Amino-6-([2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil)sulfanil)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi]propan-1,2-diil-(2*S*,2'*S*)-bis(2-[[2*S*]-2-aminopropanoil]amino)propanoato)-Diclorhidrato



La síntesis del ejemplo 16 se describe con detalle en el documento WO 2010/072314 (ejemplo 33).

B. Procedimientos Experimentales

Pueden determinarse propiedades farmacológicas ventajosas de los compuestos de la presente invención mediante los siguientes procedimientos.

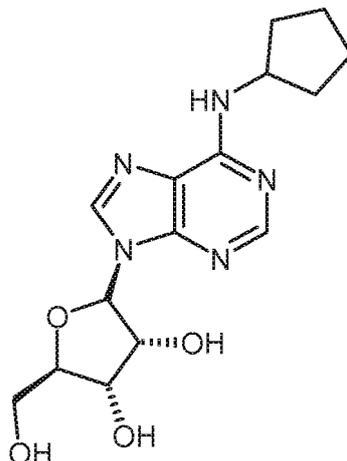
5 En los siguientes experimentos se usan las abreviaturas:

PIO presión intraocular
ETM (error típico de la media)
PBS (solución salina tamponada con fosfato)

En cada experimento, los animales de control recibieron el disolvente correspondiente.

10 B-1. Mediciones de PIO en ratas

Se anestesiaron ratas Wistar con un peso corporal de aproximadamente 300 g con isoflurano (al 2-3 % en O₂:N₂O = 1:2). Los compuestos se disolvieron/suspendieron en una solución acuosa de cloruro de sodio (al 0,9 %) y se administraron por vía tópica en el ojo en un volumen de 10 µl a una concentración de 10 mg/ml. La PIO se midió con un tonómetro de rebote (TonoLab) a diferentes puntos temporales después de la aplicación de los compuestos. En este modelo pueden supervisarse la presión ocular y los efectos de los parámetros hemodinámicos. La N⁶-Ciclopentil-Adenosina (CPA) es un agonista de adenosina A1 conocido que tiene la estructura que se muestra a continuación:



La Figura 1A muestra la PIO (como mm Hg) a lo largo del tiempo después de la administración tópica del control, la N⁶-Ciclopentil-Adenosina (CPA) y el Ejemplo 1 a una dosis de 10 mg/ml.

La Figura 1B muestra la PIO (como porcentaje del valor cero) a lo largo del tiempo después de la administración tópica del control, la N⁶-Ciclopentil-Adenosina (CPA) y el Ejemplo 9 a una dosis de 10 mg/ml.

La Tabla 3 proporciona la PIO (como porcentaje del valor cero) después de la administración tópica de N⁶-Ciclopentil-Adenosina (CPA) y el Ejemplo 1 a una dosis de 10 mg/ml en los puntos temporales de 0 min a 120 min.

25

Tabla 3:

| Compuesto | Tiempo [min] | PIO [%] | ± ETM |
|-----------|--------------|---------|-------|
| Control | 0 | 100,0 | 0,0 |
| Control | 15 | 89,6 | 3,7 |
| Control | 30 | 92,3 | 4,8 |
| Control | 45 | 88,6 | 2,9 |
| Control | 60 | 93,4 | 5,1 |
| Control | 90 | 95,7 | 4,4 |

(continuación)

| Compuesto | Tiempo [min] | PIO [%] | ± ETM |
|-----------|--------------|---------|-------|
| Control | 120 | 96,3 | 4,3 |
| Ejemplo 1 | 0 | 100,0 | 0,0 |
| Ejemplo 1 | 15 | 93,6 | 5,7 |
| Ejemplo 1 | 30 | 80,6 | 2,6 |
| Ejemplo 1 | 45 | 77,7 | 3,0 |
| Ejemplo 1 | 60 | 70,0 | 1,7 |
| Ejemplo 1 | 90 | 75,9 | 5,9 |
| Ejemplo 1 | 120 | 76,6 | 3,5 |
| CPA | 0 | 100,0 | 0,0 |
| CPA | 15 | 65,0 | 3,3 |
| CPA | 30 | 58,5 | 3,5 |
| CPA | 45 | 46,3 | 4,9 |
| CPA | 60 | 42,5 | 3,6 |
| CPA | 90 | 44,8 | 2,3 |
| CPA | 120 | 59,0 | 2,0 |
| Ejemplo 4 | 0 | 100,0 | 0,0 |
| Ejemplo 4 | 30 | 73,8 | 6,1 |
| Ejemplo 4 | 60 | 80,0 | 7,9 |
| Ejemplo 4 | 90 | 76,0 | 7,7 |
| Ejemplo 2 | 0 | 100,0 | 0,0 |
| Ejemplo 2 | 30 | 95,3 | 9,9 |
| Ejemplo 2 | 60 | 73,3 | 3,9 |
| Ejemplo 2 | 90 | 73,8 | 6,6 |

La Figura 2 muestra la PIO (como porcentaje del valor cero) a lo largo del tiempo después de la administración tópica del control y el Ejemplo 9 a una dosis de 10 mg/ml.

- 5 La Tabla 4 proporciona la PIO (como porcentaje del valor cero) después de la administración tópica del Ejemplo 9 y el control a una dosis de 10 mg/ml en los puntos temporales de 0 min a 120 min.

Tabla 4:

| Compuesto | Tiempo [min] | PIO [%] | ± ETM |
|-----------|--------------|---------|-------|
| Control | 0 | 100,0 | 0,0 |
| Control | 15 | 96,7 | 3,8 |
| Control | 30 | 106,9 | 6,4 |
| Control | 60 | 104,4 | 6,1 |
| Control | 90 | 97,7 | 5,5 |
| Control | 120 | 101,7 | 6,5 |
| Ejemplo 9 | 0 | 100,0 | 0,0 |

(continuación)

| Compuesto | Tiempo [min] | PIO [%] | ± ETM |
|-----------|--------------|---------|-------|
| Ejemplo 9 | 15 | 81,6 | 3,1 |
| Ejemplo 9 | 30 | 84,4 | 2,4 |
| Ejemplo 9 | 60 | 83,7 | 4,0 |
| Ejemplo 9 | 90 | 85,3 | 2,4 |
| Ejemplo 9 | 120 | 83,7 | 3,9 |

B-2. Medición de presión sanguínea en ratas telemétricas

5 Para este estudio experimental se usaron ratas Wistar normotensas con un peso corporal de 300 a 350 g. Se supervisó la presión sanguínea en los animales conscientes con movimiento libre mediante radiotelemedría. En resumen, el sistema telemétrico (DSI Data Science International, MN, EE.UU.) está compuesto de tres elementos básicos: transmisores implantables (TA11PA-C40), receptores (RA1010) y un software informático de adquisición de datos (Dataquest A.R.T 2.1 para Windows). Las ratas se instrumentaron con implantes de presión para uso prolongado al menos 14 días antes de los experimentos. Las ratas se anestesiaron con isoflurano (al 2-3 % en O₂:N₂O = 1:2). Durante la implantación del catéter con anestesia, las ratas se mantuvieron en una malla calefactora. Se insertó un catéter sensor relleno de fluido corriente arriba en la aorta descendiente expuesta entre la bifurcación iliaca y las arterias renales. De acuerdo con las directrices DSI, la punta del catéter telemétrico se localizó en posición caudal a las arterias renales y se sujetó mediante adhesivo de tejidos. El cuerpo transmisor se fijó a la pared peritoneal interna antes del cierre del abdomen. En una configuración de soporte físico equipada para 24 animales, cada jaula de ratas se puso en la parte superior de una plataforma receptora individual. Después de la activación de los transmisores implantados, A.R.T., un sistema de adquisición de datos en línea, muestrea los datos y convierte las señales de presión telemétrica en mm Hg. Los compuestos se disolvieron/suspendieron en una solución acuosa de cloruro de sodio (al 0,9 %) y se administraron por vía tópica en el ojo en un volumen de 10 µl a una concentración de 10 mg/ml. Se proporcionan las desviaciones en % desde el periodo de preinclusión de control de 2 horas antes de la administración de las sustancias.

La Figura 3 muestra los efectos sobre la presión sanguínea arterial media después de la administración tópica del control, la N⁶-Ciclopentil-Adenosina (CPA) y el Ejemplo 1 a una dosis de 10 mg/ml a lo largo del tiempo.

La Tabla 5 proporciona la presión arterial media (PAM) como cambio porcentual del valor cero después de la administración tópica del control, la N⁶-Ciclopentil-Adenosina (CPA) y el Ejemplo 1 en diferentes puntos temporales desde -0,25 h a 6,25 h.

Tabla 5:

| Tiempo [horas] | control | | CPA | | Ejemplo 1 | | Ejemplo 4 | | Ejemplo 2 | |
|----------------|---------|-------|-------|-------|-----------|-------|-----------|-------|-----------|-------|
| | PAM | ± ETM | PAM | ± ETM | PAM | ± ETM | PAM | ± ETM | PAM | ± ETM |
| -0,25 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| 0,25 | 4,5 | 1,8 | -25,4 | 2,8 | 1,2 | 1,3 | 7,3 | 1,5 | 10,7 | 3,3 |
| 0,75 | 0,1 | 1,1 | -71,3 | 5,0 | -6,1 | 0,8 | 1,0 | 2,3 | 1,6 | 2,6 |
| 1,25 | -4,7 | 2,0 | -58,9 | 7,7 | -6,0 | 0,5 | -2,0 | 1,5 | 0,3 | 2,0 |
| 1,75 | -1,2 | 3,4 | -42,6 | 7,1 | -2,5 | 1,2 | -0,8 | 2,0 | -0,2 | 1,8 |
| 2,25 | 4,2 | 3,3 | -30,3 | 5,5 | -2,5 | 1,6 | 0,7 | 2,6 | -1,1 | 1,6 |
| 2,75 | 3,4 | 0,8 | -17,6 | 6,1 | -1,5 | 2,3 | 0,6 | 2,2 | 1,9 | 2,7 |
| 3,25 | -2,3 | 1,8 | -16,4 | 5,5 | -1,4 | 3,2 | 0,1 | 2,5 | 2,0 | 2,3 |
| 3,75 | -4,9 | 1,1 | -9,0 | 3,1 | -1,6 | 3,5 | 1,0 | 2,9 | -2,2 | 1,5 |
| 4,25 | -3,4 | 1,1 | -8,4 | 2,9 | -1,5 | 4,1 | -1,5 | 1,6 | -0,9 | 1,2 |
| 4,75 | -2,0 | 1,2 | -5,3 | 3,6 | -1,7 | 3,7 | -0,3 | 1,8 | -0,8 | 1,7 |

(continuación)

| Tiempo [horas] | control | | CPA | | Ejemplo 1 | | Ejemplo 4 | | Ejemplo 2 | |
|----------------|---------|-------|------|-------|-----------|-------|-----------|-------|-----------|-------|
| | PAM | ± ETM | PAM | ± ETM | PAM | ± ETM | PAM | ± ETM | PAM | ± ETM |
| 5,25 | -3,3 | 0,9 | -0,7 | 4,4 | -6,0 | 4,4 | -1,7 | 2,3 | -3,1 | 1,4 |
| 5,75 | 4,5 | 1,7 | -2,9 | 2,2 | -3,8 | 4,6 | -3,8 | 2,2 | -4,2 | 1,8 |
| 6,25 | -4,6 | 1,1 | -2,7 | 3,2 | -6,0 | 3,7 | -3,6 | 1,6 | -4,0 | 1,6 |

La Figura 4 muestra los efectos sobre la presión sanguínea arterial media después de la administración tópica del control y el Ejemplo 9 a una dosis de 10 mg/ml a lo largo del tiempo.

- 5 La Tabla 6 proporciona la presión arterial media (PAM) como cambio porcentual del valor cero después de la administración tópica del control y el Ejemplo 9 en diferentes puntos temporales desde -0,25 h a 6,25 h.

Tabla 6:

| Tiempo [horas] | Control | | Ejemplo 9 | |
|----------------|---------|-------|-----------|-------|
| | PAM | ± ETM | PAM | ± ETM |
| -0,25 | 0,00 | 0,0 | 0,00 | 0,0 |
| 0,25 | 10,26 | 2,1 | 7,05 | 1,3 |
| 0,75 | 0,04 | 1,1 | 0,94 | 1,8 |
| 1,25 | -1,16 | 1,6 | -3,02 | 1,9 |
| 1,75 | 0,74 | 1,0 | -2,50 | 1,0 |
| 2,25 | -0,27 | 1,0 | 0,37 | 1,3 |
| 2,75 | 0,62 | 1,8 | -0,95 | 1,6 |
| 3,25 | 3,67 | 2,3 | -1,51 | 1,0 |
| 3,75 | 1,38 | 2,6 | 0,08 | 1,1 |
| 4,25 | -1,52 | 1,0 | -1,54 | 1,5 |
| 4,75 | 0,46 | 1,0 | -1,99 | 1,9 |
| 5,25 | -1,68 | 1,2 | -0,43 | 1,6 |
| 5,75 | -1,37 | 1,8 | -0,04 | 1,9 |
| 6,25 | -1,03 | 2,2 | -2,42 | 1,9 |

B-3. Modelo de aplastamiento de nervio

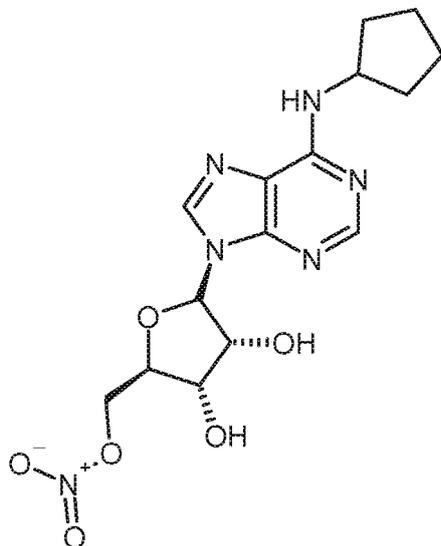
- 10 Los ratones (todos de al menos 7 semanas de edad) se anestesiaron profundamente y se aplastaron intraorbitalmente los nervios ópticos. Después de tratar los ratones durante dos semanas con compuestos, es decir, los agonistas de adenosina A1, se sacrificaron y se extrajeron los ojos. Se prepararon montajes planos de las retinas. Las células ganglionares degeneradas de la retina se analizaron y se contaron en los diferentes grupos de tratamiento.

15 B-4. Modelo de isquemia de retina

- Se anestesiaron ratas Lewis macho que pesaban de 200 a 250 g y ratones C57BL/6J macho que pesaban de 25 a 30 g. A la cámara anterior de un ojo se le insertó una aguja unida a una vía que infundía solución salina normal para aumentar la presión intraocular. La PIO se midió con un tonómetro portátil (TonoLab) en los ojos de las ratas durante los 120 minutos siguientes. El otro ojo del mismo animal se estableció como control. Después de la isquemia, se extrajo la aguja, se normalizó la PIO y se documentó visualmente el reflujo de la circulación de la retina. Los animales se sacrificaron a diferentes tiempos después de la lesión I/R.
- 20

B-5. Mediciones de PIO en conejos conscientes

- 5 Se usaron conejos Nueva Zelanda hembra con un peso corporal de aproximadamente 4-5 kg para medir la presión interior del ojo (PIO). Los compuestos se disolvieron/suspendieron en una solución de transcutol al 10 %, solutol al 10 % y PBS al 80 % y se proporcionaron por administración tópica en el ojo en un volumen de 30 μ l. La PIO se midió con un tonómetro de rebote (TonoVet) en diferentes puntos temporales después de la aplicación de los fármacos. INO-8875 es un agonista de adenosina A1 conocido que tiene la estructura que se muestra a continuación:



La Figura 5 muestra la PIO como porcentaje del valor cero en conejos de INO-8875 a dosificaciones de 1,0, 3,0 y 10,0 mg/ml después de la administración tópica.

- 10 La Tabla 7 proporciona la PIO como porcentaje del valor cero en conejos de INO-8875 a dosificaciones de 1,0, 3,0 y 10,0 mg/ml después de la administración tópica.

Tabla 7:

| tiempo [min] | INO-8875 (1,0 mg/ml) | | INO-8875 (3,0 mg/ml) | | INO-8875 (10,0 mg/ml) | | control | |
|--------------|----------------------|-----------|----------------------|-----------|-----------------------|-----------|---------|-----------|
| | PIO | \pm ETM | PIO | \pm ETM | PIO | \pm ETM | PIO | \pm ETM |
| 0 | 100,0 | 0,0 | 100,0 | 0,0 | 100,0 | 0,0 | 100,0 | 0,0 |
| 30 | 85,3 | 5,0 | 89,3 | 3,7 | 74,0 | 3,6 | 105,0 | 4,7 |
| 60 | 86,7 | 5,5 | 81,3 | 1,3 | 60,0 | 2,6 | 99,0 | 4,0 |
| 90 | 93,3 | 5,8 | 79,0 | 1,5 | 61,3 | 3,0 | 99,3 | 5,8 |
| 120 | 100 | 8,9 | 87,3 | 7,4 | 65,0 | 4,6 | 99,0 | 1,0 |

- 15 La Figura 6 muestra la PIO como porcentaje del valor cero en conejos del Ejemplo 1 a dosificaciones de 3,0 y 10,0 mg/ml después de la administración tópica.

La Tabla 8 proporciona la PIO como porcentaje del valor cero en conejos del Ejemplo 1 a dosificaciones de 3,0 y 10,0 mg/ml después de la administración tópica.

Tabla 8:

| tiempo [min] | Ejemplo 1 (3,0 mg/ml) | | Ejemplo 1 (10,0 mg/ml) | | control | |
|--------------|-----------------------|-------|------------------------|-------|---------|-------|
| | PIO | ± ETM | PIO | ± ETM | PIO | ± ETM |
| 0 | 100,0 | 0,0 | 100,0 | 0,0 | 100,0 | 0,0 |
| 30 | 82,7 | 4,3 | 79,8 | 7,0 | 104,6 | 3,4 |
| 60 | 76,7 | 3,1 | 66,2 | 4,8 | 90,6 | 3-9 |
| 90 | 82,1 | 3,6 | 71,3 | 5,1 | 98,0 | 5,2 |
| 120 | 81,9 | 3,0 | 68,5 | 4,8 | 92,2 | 4,0 |

B-6. Evaluación de la presión sanguínea y el ritmo cardíaco en conejos telemétricos

Implantación de emisores telemétricos en ratones Nueva Zelanda hembra:

- 5 Se usaron conejos Nueva Zelanda para la implantación de los emisores telemétricos. Los conejos se preanestesiaron con Rompun® y Ketavet® i.m. a una dosis de 5 mg/kg (en 0,25 ml/kg) + 40 mg/kg (en 0,40 ml/kg) respectivamente. La anestesia se mantuvo con una infusión i.v. de Rompun® y Ketavet® (5-15 ml/h) con una solución de 2 ml de Rompun (20 mg/1 ml) + 4 ml de Ketavet (100 mg/ml) y 60 ml de solución acuosa de cloruro de sodio al 0,9 %. Antes de la cirugía, se retiraron completamente los pelos de la cara interna de la pata trasera y la piel se trató con el anestésico local Xylocain® Pulverizaciones y se desinfectó con Braunol®. Los conejos se transfirieron a una
- 10 unidad de cirugía estéril y se cubrieron con gasas estériles y compresiones. La piel se abrió y la arteria femoral se retiró cuidadosamente por disección y el catéter de presión del implante telemétrico C50 PXT® (DSI/Data Science International, St. Paul, MN, EE.UU.) se insertó en la vena y se hizo avanzar abdominalmente con control de la señal de presión. La señal se detectó con las placas receptoras RMC1-DSI® y se visualizó con el software PONEMAH®
- 15 Physiology Platform (DSI/Data Science International, St. Paul, MN, EE.UU.). Después de la detección de una señal de presión sanguínea estable, el catéter se fijó con pegamento de tejido "Gewebepad" (DSI) y los dos electrodos de ECG se cortaron cerca del transmisor. El transmisor se fijó bajo la piel del conejo. La herida se cerró y finalmente se trató con Nebacetin® Pulverizaciones de Polvo. La analgesia postoperatoria se realizó con Metamizol i.m. a 50 mg/kg en 0,1 ml/kg durante 5 días después de la cirugía. Además, se aplicó i.m. una terapia de antibiótico de cinco días
- 20 con Terramycin®/LA a 20 mg/kg con 0,1 ml/kg. Todos los conejos se recuperaron completamente en una semana después de la cirugía y después de un ajuste al procedimiento de medición de 2 semanas se usaron para la detección de la presión sanguínea.

Registro de la PAM y el RC en conejos Nueva Zelanda hembra conscientes:

- 25 Los conejos con implantes telemétricos se alojaron durante 5 horas en una caja de transporte que se colocó en las placas de recepción RMC1-DSI®. Las señales se visualizaron, se recopilaron y se analizaron con el software PONEMAH® Physiology Platform. Los niveles de presión sanguínea arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) y media (PAM) se registraron en mm Hg y el ritmo cardíaco (RC) en latidos/minuto se calculó a partir del intervalo entre las
- 30 sístoles. Los niveles basales para la PAS, la PAD y la PAM, así como para el RC, se registraron a lo largo de un periodo de equilibrado de 2 horas. Los compuestos se disolvieron/suspendieron en una solución de transcutol al 10 %, solutol al 10 % y PBS al 80 % y se proporcionalon por administración tópica en el ojo en un volumen de 30 µl. Los controles recibieron los disolventes correspondientes. Los niveles basales para la PAS, la PAD y la PAM, así como para el RC, se registraron a lo largo de un periodo de 3 horas después de la aplicación.

La Figura 7 muestra los efectos de INO-8875 a dosificaciones de 1,0, 3,0 y 10,0 mg/ml sobre la presión sanguínea arterial media después de la administración tópica.

- 35 La Tabla 9 proporciona la presión arterial media (PAM) como mm Hg de INO-8875 a dosificaciones de 1,0, 3,0 y 10,0 mg/ml después de la administración tópica.

Tabla 9:

| Tiempo [min] | INO-8875 (1,0 mg/ml) | | INO-8875 (3,0 mg/ml) | | INO-8875 (10,0 mg/ml) | | control | |
|--------------|----------------------|-------|----------------------|-------|-----------------------|-------|-------------|------|
| | PAM [mm Hg] | ± ETM | PAM [mm Hg] | ± ETM | PAM [mm Hg] | ± ETM | PAM [mm Hg] | ±ETM |
| 0 | 123,9 | 12,1 | 118,5 | 13,2 | 114,5 | 7,3 | 113,6 | 9,4 |
| 30 | 111,3 | 13,3 | 101,8 | 17,7 | 89,5 | 11,4 | 114,2 | 13,2 |
| 60 | 110,9 | 13,6 | 104,9 | 17,8 | 86,9 | 10,5 | 113,8 | 13,4 |

(continuación)

| Tiempo [min] | INO-8875 (1,0 mg/ml) | | INO-8875 (3,0 mg/ml) | | INO-8875 (10,0 mg/ml) | | control | |
|--------------|----------------------|-------|----------------------|-------|-----------------------|-------|-------------|------|
| | PAM [mm Hg] | ± ETM | PAM [mm Hg] | ± ETM | PAM [mm Hg] | ± ETM | PAM [mm Hg] | ±ETM |
| 90 | 112,6 | 13,3 | 105,7 | 17,1 | 90,3 | 8,9 | 114,8 | 10,3 |
| 120 | 106,0 | 14,5 | 109,0 | 20,4 | 90,0 | 40,0 | 108,3 | 18,2 |

La Figura 8 muestra los efectos del Ejemplo 1 a dosificaciones de 3,0 y 10,0 mg/ml sobre la presión sanguínea arterial media después de la administración tópica.

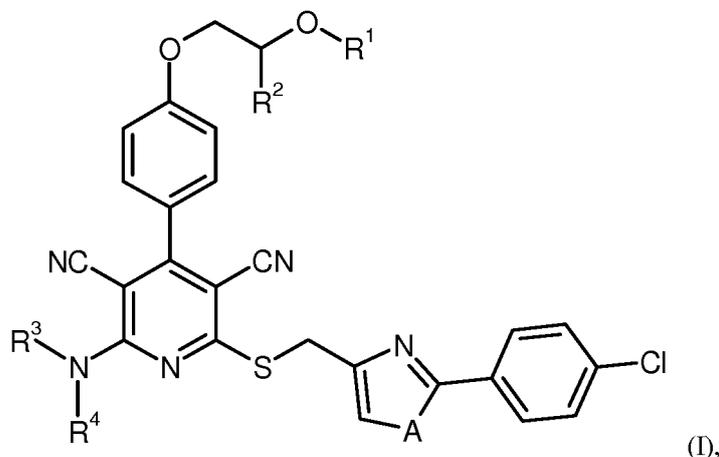
- 5 La Tabla 10 proporciona la presión arterial media (PAM) como mm Hg del Ejemplo 1 a dosificaciones de 3,0 y 10,0 mg/ml después de la administración tópica.

Tabla 10:

| Tiempo [min] | Ejemplo 1 (3,0 mg/ml) | | Ejemplo 1 (10,0 mg/ml) | | control | |
|--------------|-----------------------|-------|------------------------|-------|---------|-------|
| | PAM | ± ETM | PAM | ± ETM | PAM | ± ETM |
| 0 | 117,1 | 28,6 | 115,9 | 10,7 | 113,6 | 9,4 |
| 30 | 114,5 | 29,4 | 118,8 | 15,0 | 114,2 | 13,2 |
| 60 | 110,4 | 28,7 | 112,0 | 14,2 | 113,8 | 13,4 |
| 90 | 117,8 | 34,0 | 112,8 | 14,1 | 114,8 | 10,3 |
| 120 | 106-7 | 31,6 | 105,4 | 17,9 | 108,3 | 18,2 |

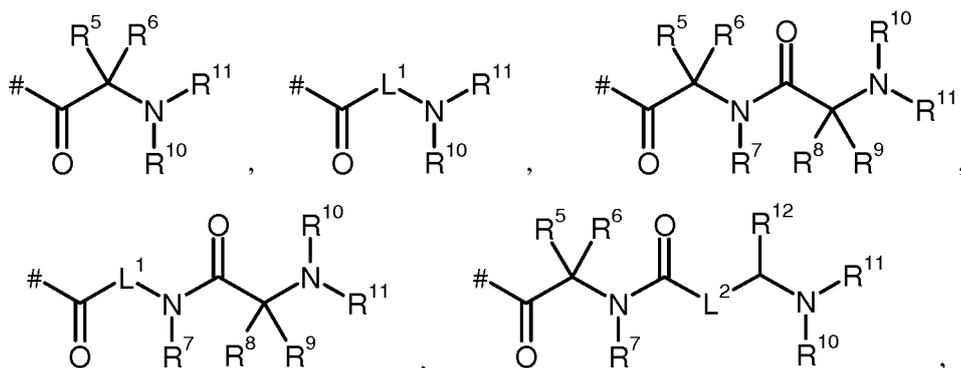
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)

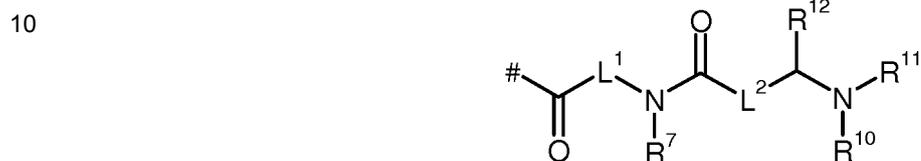


en la que

5 A es oxígeno o azufre,
R¹ es hidrógeno o un grupo de fórmula



o



en la que

es la unión al átomo de oxígeno,
L¹ es alcanodifilo (C₂-C₄) lineal,
L² es alcanodifilo (C₁-C₃) lineal,
15 R⁵ y R⁶ son idénticos o diferentes y se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, propan-2-ilo, propan-1-ilo, 2-metilpropan-1-ilo, 1-metilpropan-1-ilo, butan-1-ilo, terc-butilo, fenilo, bencilo, p-hidroxibencilo, indol-3-ilmetilo, imidazol-4-ilmetilo, hidroximetilo, 2-hidroxi-etilo, 1-hidroxi-etilo, mercaptometilo, metiltiometilo, 2-mercaptoetilo, 2-metiltioetilo, carbamoilmetilo, 2-carbamoilmetilo, carboximetilo, 2-carboxietilo, 4-aminobutan-1-ilo, 4-amino-3-hidroxi-butan-1-ilo, 3-aminopropan-1-ilo, 2-aminoetilo, aminometilo, 3-guanidinopropan-1-ilo, 3-ureidopropan-1-ilo,
20 R⁶ y R⁹ se seleccionan independientemente entre hidrógeno o metilo,
R⁷ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),
o
R⁷ y R⁵ forman, junto con los átomos a los que están unidos, un anillo de pirrolidina o de piperidina,
25 R¹⁰ y R¹¹ son idénticos o diferentes y se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo (C₁-C₄), en el que el alquilo (C₁-C₄) puede estar sustituido con un grupo seleccionado entre hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄),

amino, mono-alquilamino (C₁-C₄) o di-alquilamino (C₁-C₄),

R¹⁰ y R⁸ forman, junto con los átomos a los que están unidos, un anillo de pirrolidina o de piperidina,
y

5 R¹² es hidrógeno o hidroxicarbonilo,

R² es hidrógeno o un grupo de fórmula -CH₂OR¹, en la que R¹ es como se ha definido anteriormente,

R³ es hidrógeno, metilo o etilo,

R⁴ es hidrógeno, metilo o etilo,

o

10 R³ y R⁴ forman junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, un anillo de azetidina, pirrolidina o piperidina, en los que el anillo de azetidina, pirrolidina o piperidina puede estar sustituido con uno o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo flúor, trifluorometilo, metilo, etilo, metoxi y etoxi,

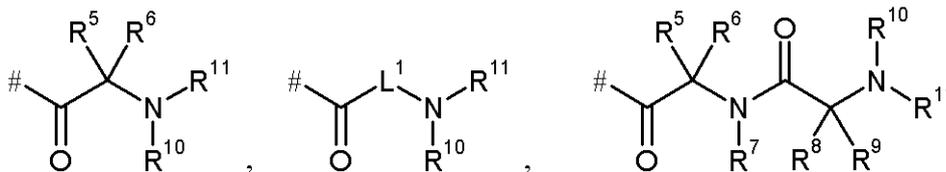
o sus sales, solvatos y solvatos de las sales

15 para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis del glaucoma, el glaucoma normotensivo, la hipertensión ocular y/o combinaciones de los mismos.

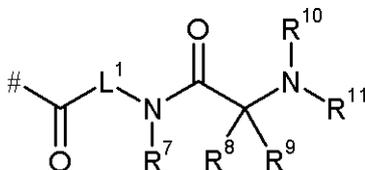
2. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 en la que

A es azufre,

R¹ es un grupo de fórmula



o



20 en la que

es la unión al átomo de oxígeno,

L¹ es etano-1,2-diilo,

R⁵ es hidrógeno, metilo, propano-2-ilo, 1-metilpropano-1-ilo, 2-metilpropano-1-ilo, hidroximetilo o 1-

25 hidroximetilo,

R⁶ es hidrógeno,

R⁷ es hidrógeno,

R⁸ es hidrógeno, metilo, propan-2-ilo, 1-metilpropan-1-ilo, 2-metilpropan-1-ilo, imidazol-4-ilmetilo,

hidroximetilo, hidroxietilo, 2-carboxietilo, 4-aminobutan-1-ilo o 2-aminoetilo,

R⁹ es hidrógeno,

30 R¹⁰ es hidrógeno,

R¹¹ es hidrógeno,

o

R¹⁰ y R⁸ forman, junto con los átomos a los que están unidos, un anillo de pirrolidina,

R² es hidrógeno,

35 R³ es hidrógeno,

R⁴ es hidrógeno,

o

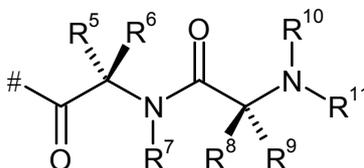
R³ y R⁴ forman junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, un anillo de azetidina, pirrolidina o piperidina,

40 y sus sales, solvatos y solvatos de las sales,

para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis del glaucoma, el glaucoma normotensivo, la hipertensión ocular y/o combinaciones de los mismos.

3. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 en la que

- 5 A es azufre,
R¹ es un grupo de fórmula



en la que

- 10 # es la unión al átomo de oxígeno,
R⁵ es hidrógeno, metilo, propan-2-ilo, 2-metilpropan-1-ilo, bencilo, hidroximetilo o 1-hidroxietilo,
R⁶ es hidrógeno,
R⁷ es hidrógeno,
R⁸ es hidrógeno, metilo, propan-2-ilo, 1-metilpropan-1-ilo, 2-metilpropan-1-ilo, imidazol-4-ilmetilo, 4-aminobutan-1-ilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropan-1-ilo, aminometilo o 3-guanidinopropan-1-ilo,
15 R⁹ es hidrógeno,
R¹⁰ es hidrógeno,
R¹¹ es hidrógeno,

R² es hidrógeno,
R³ es hidrógeno,
R⁴ es hidrógeno,

- 20 y sus sales, solvatos y solvatos de las sales,
para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis del glaucoma, el glaucoma normotensivo, la hipertensión ocular y/o combinaciones de los mismos.

4. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 seleccionado entre:

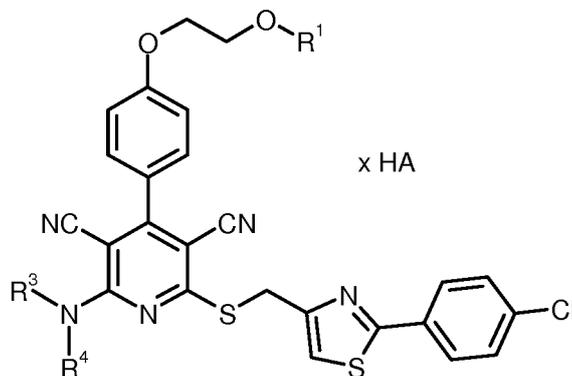
- 25 2-{4-[2-Amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}etil-L-lisil-D-alaninato-Diclorhidrato,
2-{4-[2-Amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}etil-L-arginil-D-alaninato-Diclorhidrato,
2-{4-[2-Amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}etil-L-lisil-D-valinato-Diclorhidrato,
30 2-{4-[2-Amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}etil-L-arginil-D-valinato-Triclorhidrato,
2-{4-[2-Amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}etil-L-lisil-D-fenilalaninato-Diclorhidrato,
2-{4-[2-(Azetidín-1-il)-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}etil-beta-alaninato-Trifluoroacetato,
35 2-{4-[2-(Azetidín-1-il)-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}etil-L-ornitinato-Bis(trifluoroacetato),
2-{4-[2-(Azetidín-1-il)-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}etil-L-lisil-L-alaninato-Bis(trifluoroacetato),
40 2-{4-[2-({[2-(4-Clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etil-L-alanil-L-alaninato-Clorhidrato,
2-{4-[2-({[2-(4-Clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etil-L-isoleucil-L-alaninato-Clorhidrato,
45 2-{4-[2-({[2-(4-Clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-diciano-6-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il]fenoxi}etil-glicil-L-leucinato-Clorhidrato,
(2S)-3-{4-[2-Amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-oxazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}propan-1,2-diil-(2S,2'S)-bis(2-((2S)-2-aminopropanoil)amino)propanoato)-Diclorhidrato
o sus sales, solvatos y solvatos de las sales,
para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis del glaucoma, el glaucoma normotensivo, la
50 hipertensión ocular y/o combinaciones de los mismos.

5. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 que es:

2-{4-[2-Amino-6-({[2-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-4-il]metil}sulfanil)-3,5-dicianopiridin-4-il]fenoxi}etil-L-lisil-D-alaninato-Diclorhidrato,

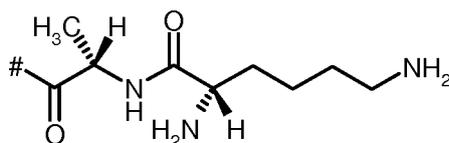
5 para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis del glaucoma, el glaucoma normotensivo, la hipertensión ocular y/o combinaciones de los mismos.

6. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que es:



en la que

R¹ es



10

R³ es hidrógeno,
R⁴ es hidrógeno,
HA es 2 HCl.

15

para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis del glaucoma, el glaucoma normotensivo, la hipertensión ocular y/o combinaciones de los mismos.

7. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis del glaucoma, el glaucoma normotensivo, la hipertensión ocular y/o combinaciones de los mismos sin afectar a la hemodinámica, en particular con respecto a la presión arterial y al ritmo cardíaco.

20

8. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 6, para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis del glaucoma, el glaucoma normotensivo, la hipertensión ocular y/o combinaciones de los mismos, en el que el compuesto de fórmula (I) se administra por vía tópica en el ojo.

25

9. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 6, para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis del glaucoma, el glaucoma normotensivo, la hipertensión ocular y/o combinaciones de los mismos sin afectar a la hemodinámica, en particular con respecto a la presión arterial y al ritmo cardíaco, en el que el compuesto de fórmula (I) se administra por vía tópica en el ojo.

30

10. Compuesto para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 8 y 9, en el que el compuesto de fórmula (I) se administra por vía tópica en combinación con al menos un compuesto activo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en agonistas alfa adrenérgicos, beta bloqueantes e inhibidores de la anhidrasa carbónica.

35

11. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 6 para el tratamiento y/o profilaxis del glaucoma y la hipertensión ocular en seres humanos y animales mediante la administración por vía tópica de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o un medicamento que comprende al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en combinación con un aditivo farmacéuticamente aceptable, inerte, no-tóxico.

35

12. Compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11 en el que el medicamento comprende adicionalmente al menos un compuesto activo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en agonistas alfa adrenérgicos, beta bloqueantes e inhibidores de la anhidrasa carbónica.

Fig 1A

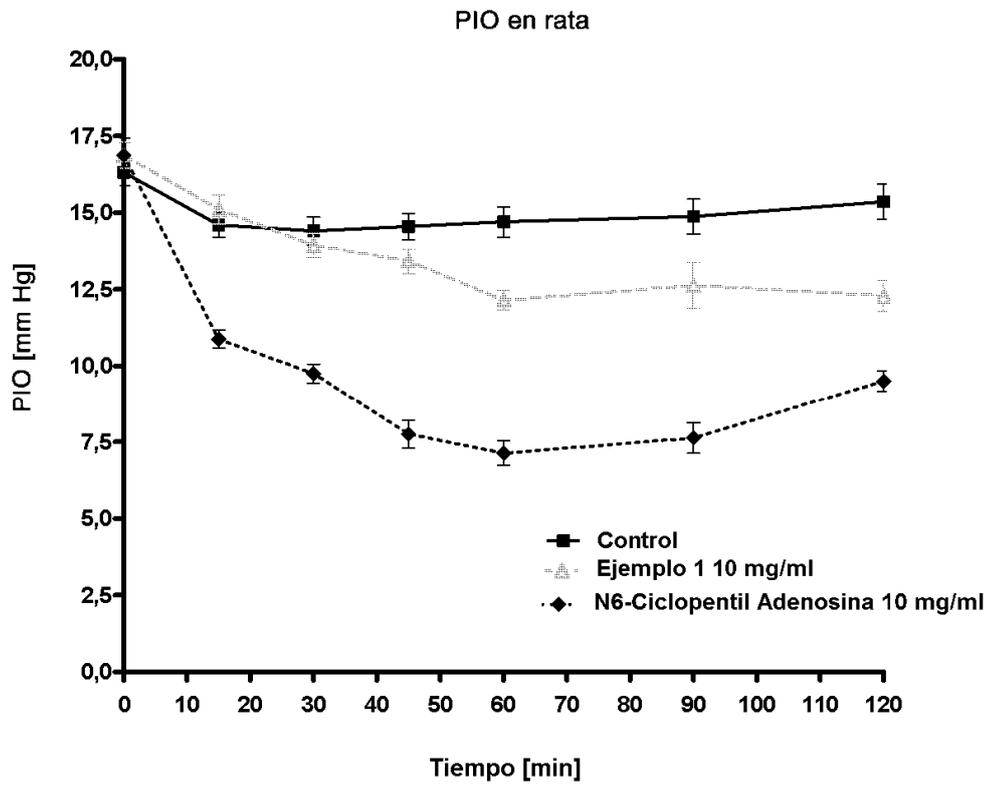


Figura 1A: PIO como mmHg en ratas inconscientes después de la administración tópica de 10 mg/ml del Ejemplo 1, 10 mg/ml de N⁶-Ciclopentiladenosina y control.

Fig. 1B:

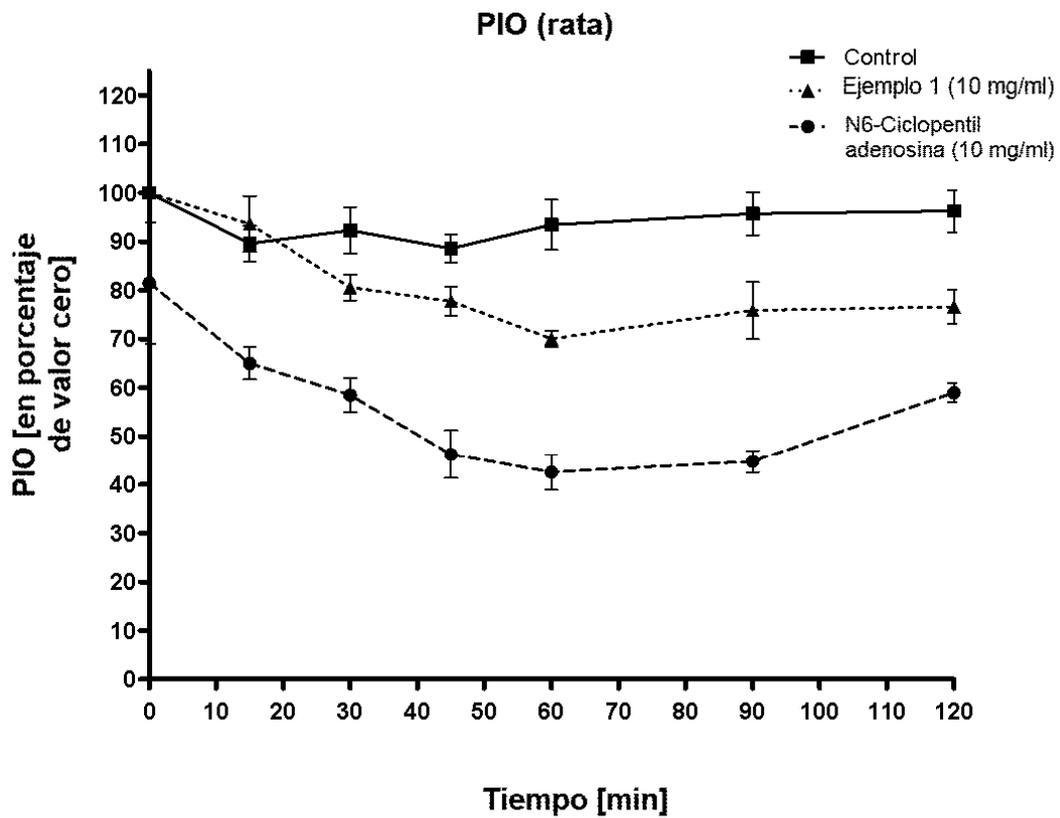


Figura 1B: PIO como porcentaje de valor cero en ratas inconscientes después de la administración tópica de 10 mg/ml de Ejemplo 1, 10 mg/ml de N⁶-Ciclopentiladenosina y control.

Fig 2:

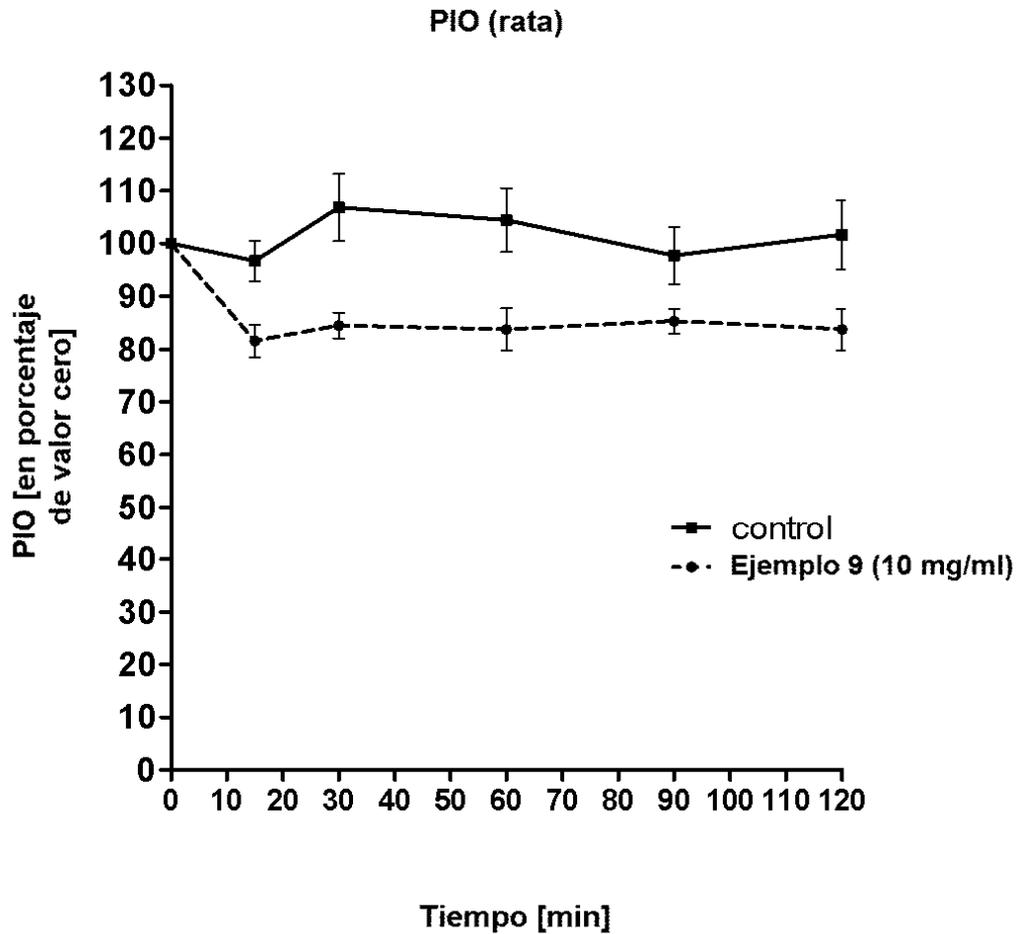


Figura 2: PIO como porcentaje de valor cero en ratas inconscientes, después de la administración tópica de 10 mg/ml de Ejemplo 9 y control.

Fig. 3:

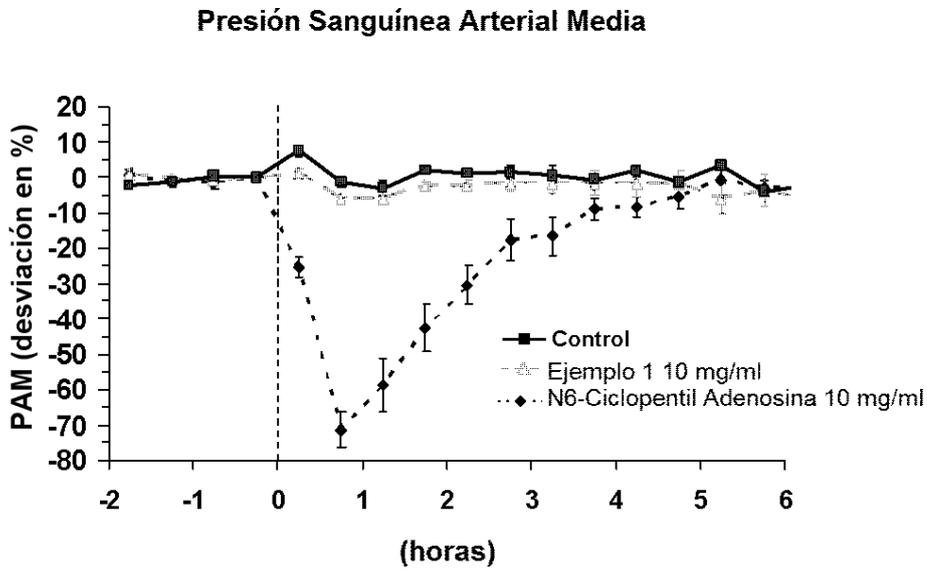


Figura 3: Presión sanguínea en ratas conscientes después de la administración tópica de 10 mg/ml de Ejemplo 1 y N⁶-Ciclopentiladenosina

Fig. 4:

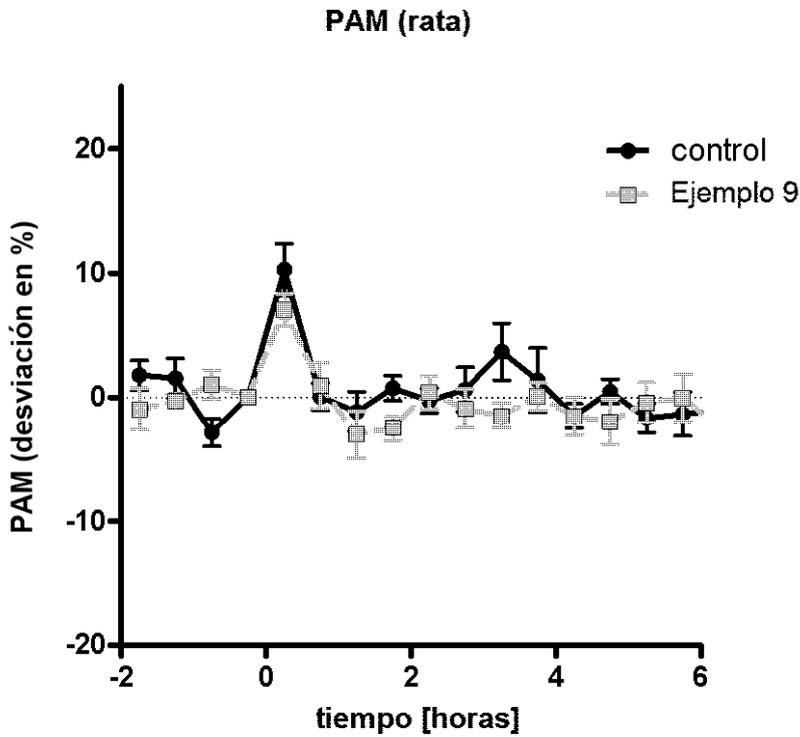


Figura 4: Presión sanguínea en ratas conscientes después de la administración tópica de 10mg/ml de Ejemplo 9 y control.

Fig. 5:

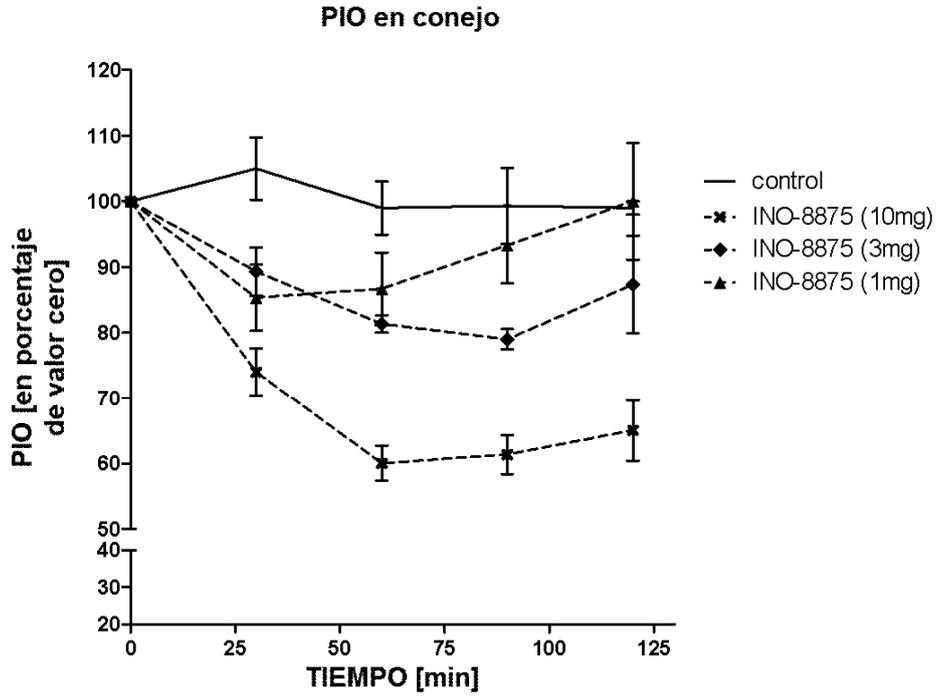


Figura 5: Pio en conejos conscientes después de la administración tópica de INO-8875 y control.

Fig. 6:

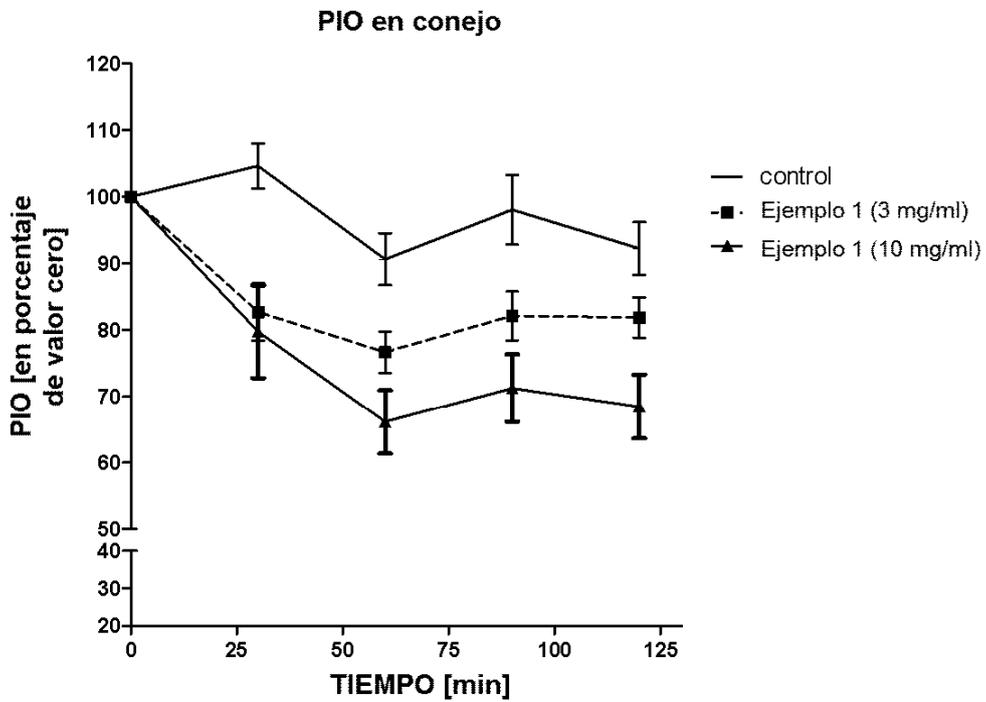


Figura 6: Pio en conejos conscientes después de la administración tópica del Ejemplo 1 y control.

Fig. 7:

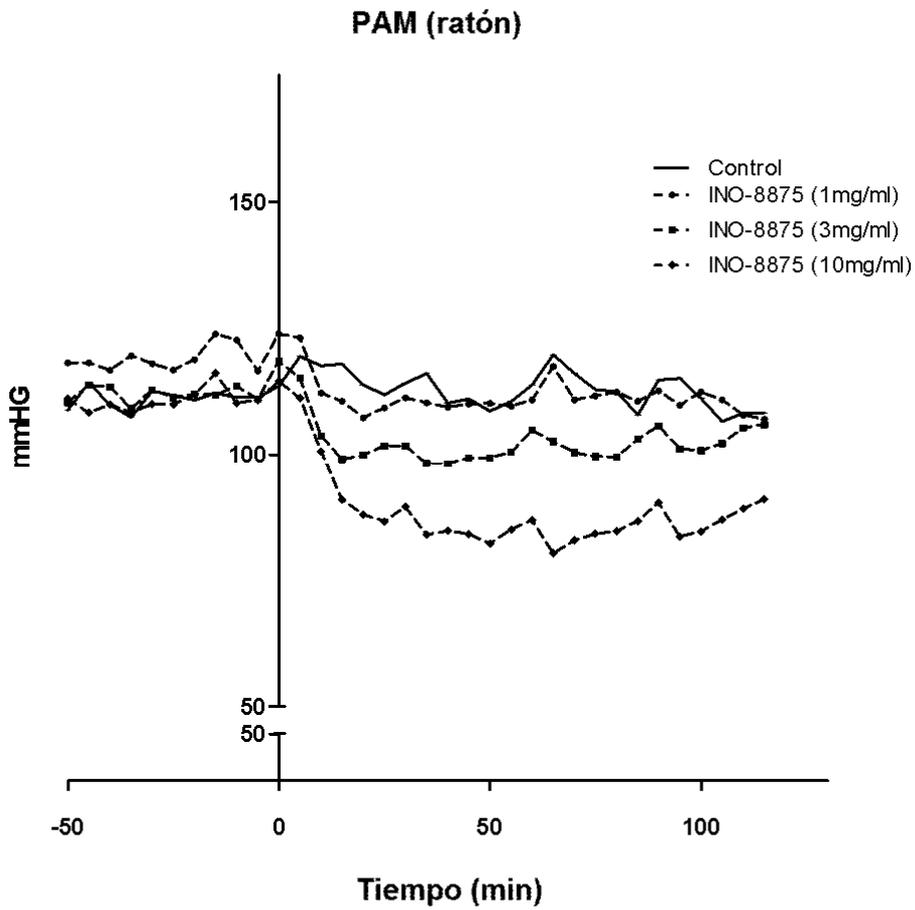


Figura 7: Efectos sobre la presión arterial media de conejos conscientes después de la administración tópica de INO-8875

Fig. 8:

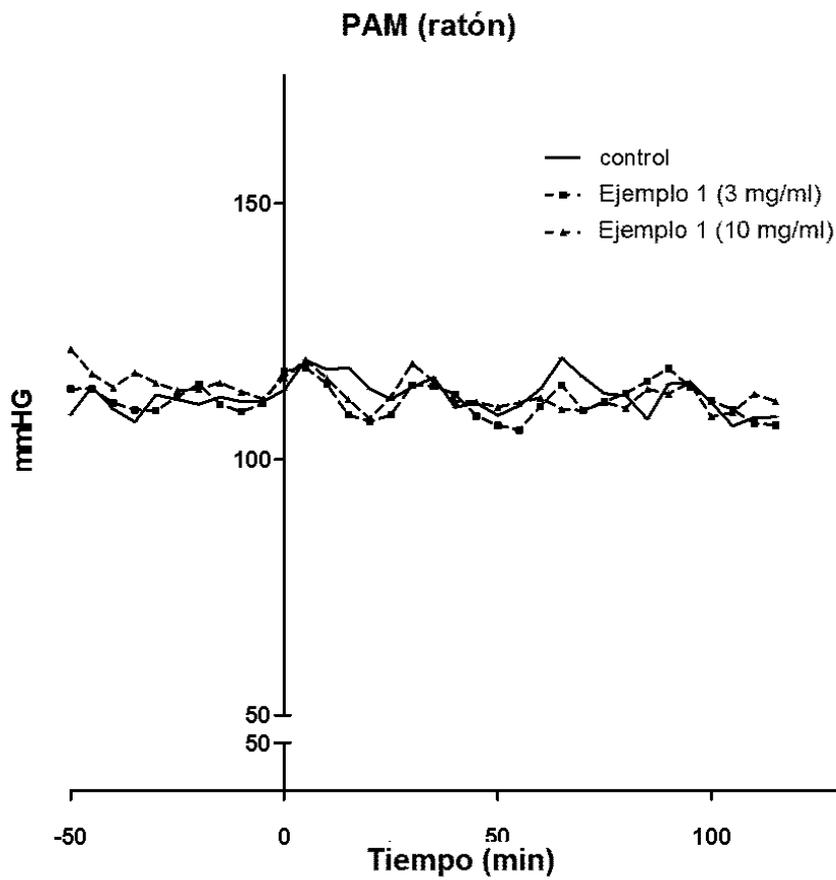


Figura 8: Presión sanguínea en conejos conscientes después de la administración tópica del Ejemplo 1.