

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 613 255**

51 Int. Cl.:

A61K 31/7076 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 27/06 (2006.01)

A61K 31/085 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.03.2011** **PCT/US2011/029012**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.09.2011** **WO2011116292**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.03.2011** **E 11757065 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.12.2016** **EP 2555776**

54 Título: **Composiciones combinadas de agonistas de adenosina A1 y bloqueadores de receptores β -adrenérgicos no selectivos para reducir la presión intraocular**

30 Prioridad:

19.03.2010 US 315731 P

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

23.05.2017

73 Titular/es:

**INOTEK PHARMACEUTICALS CORPORATION
(100.0%)
91 Hartwell Avenue, Second Floor
Lexington, MA 02421, US**

72 Inventor/es:

**KIM, NORMAN, N.;
MCVICAR, WILLIAM, K. y
MCCAULEY, THOMAS, G.**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 613 255 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

Composiciones combinadas de agonistas de adenosina A_1 y bloqueadores de receptores β -adrenérgicos no selectivos para reducir la presión intraocular

Solicitud relacionada

- 5 Esta solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud Provisional de EE. UU. N° 61/315.731, presentada el 19 de marzo de 2010.

Campo técnico de la invención

- 10 Se proporciona en la presente memoria una composición farmacéutica o un estuche que comprende una combinación de un bloqueador de receptores β -adrenérgicos no selectivo y un agonista de receptor de adenosina A_1 según se define en las reivindicaciones adjuntas.

También se describe en la presente memoria un método para reducir la presión intraocular (IOP, por sus siglas en inglés) en un sujeto usando tal combinación o estuche. En una realización particular, se proporciona en la presente memoria una combinación de maleato de timolol comercializado bajo la marca Timoptic™ y el Compuesto A.

Antecedentes de la invención

- 15 El glaucoma se refiere a un grupo de neuropatías ópticas que se caracterizan por pérdida de células ganglionares retinales del nervio óptico con pérdida del campo visual resultante. La enfermedad es la principal causa de ceguera irreversible en todo el mundo y la segunda causa principal de ceguera, por detrás de las cataratas. Estudios clínicos han demostrado que la presión intraocular (IOP) elevada es un factor de riesgo importante para el glaucoma, y han validado el papel de la disminución de la IOP en el tratamiento del glaucoma.
- 20 El glaucoma se clasifica según tres parámetros: 1) la causa subyacente, es decir, primario (idiopático) o secundario (asociado con algunas otras afecciones oculares o sistémicas); 2) el estado del ángulo de la cámara anterior, es decir, ángulo abierto (acceso abierto del humor acuoso que fluye a la red trabecular) o ángulo cerrado (ángulo estrecho; la red trabecular está bloqueada por yuxtaposición del iris periférico y la córnea); y 3) cronicidad, es decir, agudo o crónico. Aunque existen formas secundarias de glaucoma con etiologías claras (p. ej., pseudoexfoliación y dispersión pigmentaria), la forma más común del glaucoma es el glaucoma primario de ángulo abierto (POAG, por sus siglas en inglés).
- 25 La hipertensión ocular (OHT, por sus siglas en inglés) es una afección en la que la IOP es elevada pero no se han observado hallazgos glaucomatosos (Bell, 2005). The Ocular Hypertension Study demostró que los pacientes con OHT tienen un riesgo global de 10% a lo largo de 5 años de desarrollo del glaucoma y que este riesgo puede reducirse a la mitad mediante el establecimiento de un tratamiento médico que reduzca la IOP.

- 30 Según esto, sigue existiendo una necesidad de un tratamiento eficaz contra tales trastornos.

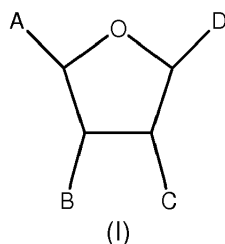
Compendio de la invención

- 35 En un primer aspecto se proporciona una combinación oftálmica que comprende i) un agonista del receptor de adenosina A_1 , a saber el compuesto A, y ii) un bloqueador de receptores β -adrenérgicos no selectivo para el uso para reducir la presión intraocular elevada en un ojo de un sujeto.

El bloqueador de receptores β -adrenérgicos no selectivo se selecciona de timolol, levobunolol o betaxolol.

En otra realización, el análogo de bloqueador de receptores β -adrenérgicos no selectivo es timolol.

Los compuestos de fórmula (I) tienen la siguiente estructura:



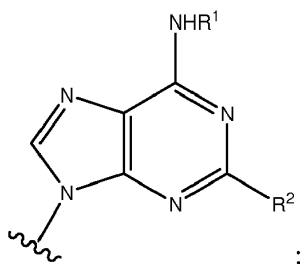
- 40 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

en donde

A es $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{ONO}_2$ o $-\text{CH}_2\text{OSO}_3\text{H}$; en donde $n = 1-6$;

B y C son -OH;

D es



A y B son *trans* uno con respecto a otro;

5 B y C son *cis* uno con respecto a otro;

C y D son *cis* o *trans* uno con respecto a otro;

10 R¹ es -H, -alquilo C₁-C₁₀, -arilo, -heterociclo monocíclico de 3 a 7 miembros, -heterociclo bicíclico de 8 a 12 miembros, -cicloalquilo monocíclico C₃-C₈, -cicloalqueno monocíclico C₃-C₈, -cicloalquilo bicíclico C₈-C₁₂, -cicloalqueno bicíclico C₈-C₁₂, -(CH₂)ₙ-(cicloalquilo monocíclico C₃-C₈), -(CH₂)ₙ-(cicloalqueno monocíclico C₃-C₈), -(CH₂)ₙ-(cicloalquilo bicíclico C₈-C₁₂), -(CH₂)ₙ-(cicloalqueno bicíclico C₈-C₁₂) o -(CH₂)ₙ-arilo;

R² es -H, halo, -CN, -NHR⁴, -NHC(O)R⁴, -NHC(O)OR⁴, -NHC(O)NHR⁴, -NHNHC(O)R⁴, -NHNHC(O)OR⁴, -NHNHC(O)NHR⁴ o -NH-N=C(R⁶)R⁷;

15 R⁴ es alquilo -C₁-C₁₅, -arilo, -(CH₂)ₙ-arilo, -(CH₂)ₙ-(heterociclo monocíclico de 3 a 7 miembros), -(CH₂)ₙ-(heterociclo bicíclico de 8 a 12 miembros), -(CH₂)ₙ-(cicloalquilo monocíclico C₃-C₈), -(CH₂)ₙ-(cicloalqueno monocíclico C₃-C₈), -(CH₂)ₙ-(cicloalquilo bicíclico C₈-C₁₂), -(CH₂)ₙ-(cicloalqueno bicíclico C₈-C₁₂), -C≡C-(alquilo C₁-C₁₀) o -C≡C-arilo;

R⁶ es alquilo -C₁-C₁₀, -arilo, -(CH₂)ₙ-arilo, -(CH₂)ₙ-(heterociclo monocíclico de 3 a 7 miembros), -(CH₂)ₙ-(heterociclo bicíclico de 8 a 12 miembros), -(CH₂)ₙ-(cicloalquilo monocíclico C₃-C₈), -(CH₂)ₙ-(cicloalqueno monocíclico C₃-C₈), -(CH₂)ₙ-(cicloalquilo bicíclico C₈-C₁₂), -(CH₂)ₙ-(cicloalqueno bicíclico C₈-C₁₂), -(CH₂)ₙ-(cicloalqueno monocíclico C₃-C₈), -fenileno-(CH₂)ₙCOOH o -fenileno-(CH₂)ₙCOO-(alquilo C₁-C₁₀); y

20 R⁷ es -H, -alquilo C₁-C₁₀, -arilo, -(CH₂)ₙ-arilo, -(CH₂)ₙ-(heterociclo monocíclico de 3 a 7 miembros), -(CH₂)ₙ-(heterociclo bicíclico de 8 a 12 miembros), -(CH₂)ₙ-(cicloalquilo monocíclico C₃-C₈), -(CH₂)ₙ-(cicloalqueno monocíclico C₃-C₈), -(CH₂)ₙ-(cicloalqueno bicíclico C₈-C₁₂) o -(CH₂)ₙ-(cicloalquilo bicíclico C₈-C₁₂) y cada n es independientemente un número entero que varía de 1 a 5.

Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula (I), en la que

25 A es -(CH₂)ₙONO₂;

R¹ es -heterociclo monocíclico de 3 a 7 miembros, -cicloalquilo monocíclico C₃-C₈ o -cicloalquilo bicíclico C₈-C₁₂;

R² es -H o halo; y

C y D son *trans* uno con respecto a otro.

También se describen en la presente memoria compuestos de fórmula (I),

30 en la que

R¹ es -cicloalquilo monocíclico C₃-C₈; y

R² es -H.

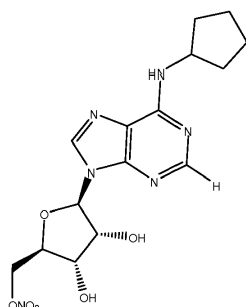
También se describen en la presente memoria compuestos de fórmula (I),

en la que

35 n es 1.

Según la presente invención, el compuesto de fórmula (I) es

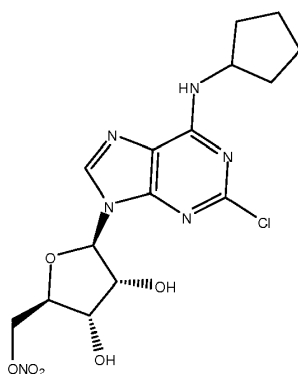
Compuesto A



nitrate de ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(ciclopentilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo,

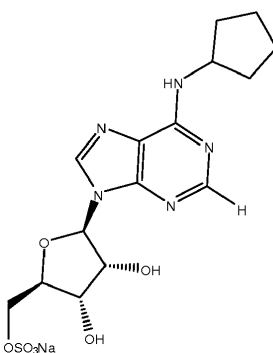
También se describen en la presente memoria los siguientes compuestos B-J, que no son parte de la invención

5 Compuesto B



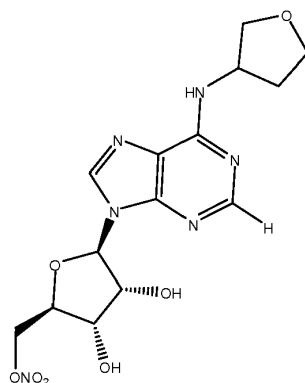
nitrate de ((2R,3S,4R,5R)-5-(2-cloro-6-(ciclopentilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo,

Compuesto C

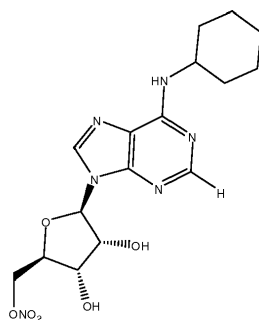


10 ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(ciclopentilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilsulfato sódico,

Compuesto D

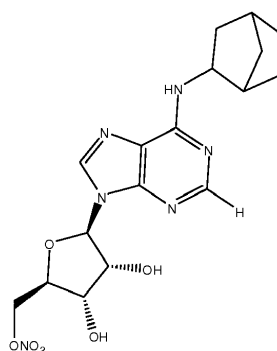


nitrate de ((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(6-(tetrahidrofuran-3-ilamino)-9H-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)metilo,
Compuesto E



5

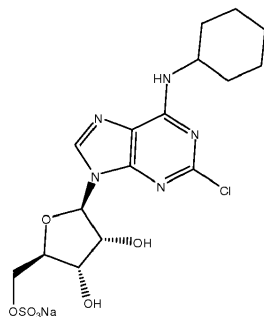
nitrate de ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(ciclohexilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo,
Compuesto F



nitrate de ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(biciclo-[2.2.1]-heptan-2-ilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo,

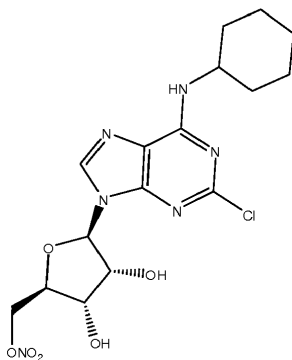
10

Compuesto G



((2R,3S,4R,5R)-5-(2-cloro-6-(ciclohexilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilsulfato sódico

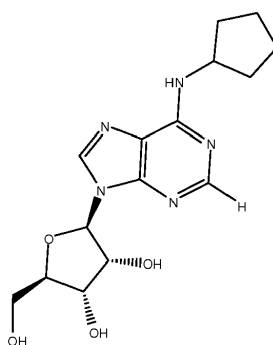
Compuesto H



5

nitrato de ((2R,3S,4R,5R)-5-(2-cloro-6-(ciclohexilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo

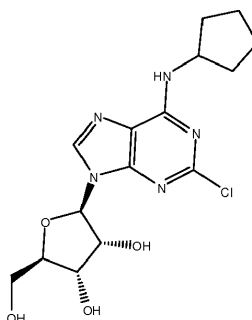
Compuesto I



10

(2R,3R,4S,5R)-2-(6-(ciclopentilamino)-9H-purin-9-il)-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3,4-diol (N6-Ciclopentiladenosina (CPA))

Compuesto J



(2R,3R,4S,5R)-2-(2-cloro-6-(ciclopentilamino)-9H-purin-9-il)-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3,4-diol (N6-Ciclopentiladenosina (CCPA)); o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 5 Según la presente invención, el agonista de adenosina A₁ es el Compuesto A: nitrato de ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(ciclopentilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo. En otra realización, el agonista de A₁ se aplica a un ojo del sujeto simultáneamente, separadamente o secuencialmente a la aplicación al ojo del sujeto del bloqueador de receptores β-adrenérgicos no selectivo.
- 10 En una realización adicional, la combinación se alcanza al aplicar de aproximadamente 0,05 mg/ml a aproximadamente 7,0 mg/ml de un agonista de A₁ con de aproximadamente 1 a 2 gotas de 2,5 mg/ml de un bloqueador de receptores β-adrenérgicos no selectivo a un ojo del sujeto de 1 a 4 veces al día.
En una realización adicional, la combinación se alcanza al aplicar aproximadamente 20-700 µg de un agonista de A₁ a un ojo del sujeto de 1 a 2 veces al día.
- 15 En una realización adicional, la combinación se alcanza al aplicar aproximadamente 20-350 µg de un agonista de A₁ a un ojo del sujeto de 1 a 2 veces al día.
En una realización el agonista de A₁ y el bloqueador de receptores β-adrenérgicos no selectivo se administran típicamente como una o más gotas oculares al ojo de un sujeto.
- 20 Se divulga en la presente memoria un método para reducir la IOP y enfermedades y afecciones asociadas provocadas por IOP elevada en un sujeto al administrar a un ojo afectado del sujeto una cantidad eficaz de una combinación como la definida anteriormente.
En una realización, las enfermedades y afecciones provocadas por IOP elevada en un ser humano se seleccionan del grupo que consiste en OHT y POAG.
- 25 En un aspecto adicional, se proporciona un estuche que comprende i) un agonista de receptor de adenosina A₁ y ii) un bloqueador de receptores β-adrenérgicos no selectivo según se define en las reivindicaciones adjuntas para el uso en la reducción de la presión intraocular elevada en un ojo de un sujeto.
- En otra realización del estuche, el bloqueador de receptores β-adrenérgicos no selectivo es timolol.
- En el estuche según la presente invención, el agonista de adenosina A₁ es el Compuesto A, nitrato de ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(ciclopentilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30 En algunas realizaciones, la combinación oftálmica incluye nitrato de ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(ciclopentilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo y timolol o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para el uso en la reducción de la presión intraocular elevada en un ojo de un sujeto.
- En otro aspecto, la divulgación se refiere a un método para tratar un trastorno ocular en un sujeto, que comprende administrar a uno ojo del sujeto una cantidad eficaz de una combinación oftálmica que comprende un compuesto de fórmula (I) y un bloqueador de receptores β-adrenérgicos no selectivo o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos según se define en las reivindicaciones adjuntas.
- 35 El tratamiento de un trastorno ocular en un sujeto incluye administrar a un ojo del sujeto una cantidad eficaz de una combinación oftálmica que comprende nitrato de ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(ciclopentilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo y timolol o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 40 En otro aspecto más, la invención se refiere al uso de la combinación de un bloqueador de receptores β-adrenérgicos no selectivo y un agonista del receptor de adenosina A₁ definidos en las reivindicaciones para la

fabricación de un medicamento para tratar un trastorno ocular en un sujeto.

En algunas divulgaciones del uso, el trastorno ocular se selecciona de glaucoma, presión intraocular elevada e hipertensión ocular.

- 5 En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica oftálmica que incluye timolol, el agonista del receptor de adenosina A_1 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En ciertas realizaciones de la composición farmacéutica, el vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en: conservantes, tensioactivos, intensificadores de la viscosidad, intensificadores de la penetración, agentes gelificantes, bases hidrófobas, vehículos, tampones, cloruro sódico y agua oftalmológicamente aceptables.

- 10 El breve compendio precedente describe ampliamente las características y las ventajas técnicas de ciertas realizaciones de la presente invención. Ventajas técnicas adicionales se describirán en la descripción detallada de la invención que sigue. Nuevos rasgos que se cree que son característicos de la invención se entenderán mejor a partir de la descripción detallada de la invención cuando se considera en relación con cualesquiera figuras y ejemplos adjuntos.

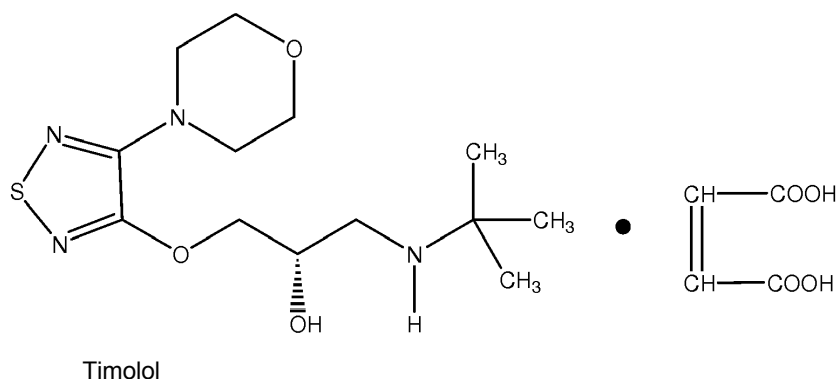
15 Breve descripción de los dibujos

- Figura 1: muestra una gráfica a lo largo de 8 h de la reducción en la IOP (mm Hg) en monos normotensos después de una dosificación ocular solo de 100 mcg de Compuesto A a las 0 h, y una dosificación ocular solo de un bloqueador de receptores β -adrenérgicos no selectivo (Timoptic™, 200 mcg) a las 0 h en comparación con la reducción de IOP después de una dosificación ocular tanto de 100 mcg de Compuesto A como de un bloqueador de receptores β -adrenérgicos no selectivo (Timoptic™, 200 mcg) a las 0 h.

- Figura 2: muestra una gráfica a lo largo de 8 h de la reducción en la IOP (% de cambio desde la referencia) en monos normotensos después de la dosificación ocular solo de 100 mcg de Compuesto A a las 0 h y la dosificación ocular solo de un bloqueador de receptores β -adrenérgicos no selectivo (Timoptic™, 200 mcg) a las 0 h en comparación con la reducción en la IOP después de una dosificación ocular tanto de 100 mcg de Compuesto A como de un bloqueador de receptores β -adrenérgicos no selectivo (Timoptic™, 200 mcg) a las 0 h.

Descripción detallada de la invención

- El timolol en su forma oftálmica (Timoptic™) se usa para tratar glaucoma de ángulo abierto y ocasionalmente secundario al reducir la producción de humor acuoso a través del bloqueo de los receptores β sobre el inhibidor del epitelio ciliar. Bloqueadores de receptores β -adrenérgicos no selectivos, tales como, por ejemplo, timolol, se pueden preparar al usar procedimientos sintéticos descritos en las patentes de EE. UU. 3.962.338, 4.011.217 y 5.354.860. El timolol, maleato de (S)-1-(*terc*-butilamino)-3-[(4-morfolin-4-il-1,2,5-tiadiazol-3-il)oxi]propan-2-ol, es un bloqueador de receptores β -adrenérgicos no selectivo y tiene la siguiente estructura química:

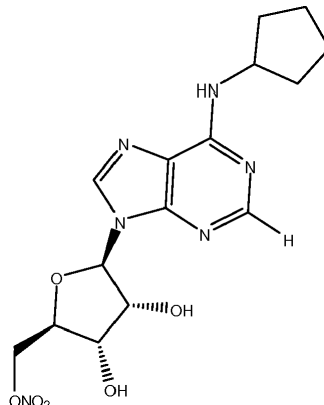


- 35 La adenosina es un nucleósido purínico que modula muchos procesos fisiológicos. La señalización celular por adenosina se produce a través de cuatro subtipos de receptor de adenosina: A_1 , A_{2A} , A_{2B} y A_3 según se presenta por Ralevic y Burnstock (Pharmacol Rev. 50:413-492, 1988) y Fredholm BB et al. (Pharmacol Rev. 53:527-552, 2001). En el ojo, los agonistas del receptor de adenosina A_1 disminuyen la IOP en ratones, conejos y monos (Tian B et al. Exp Eye Res. 64:979-989, 1997; Crosson CE. J Pharmacol Exp Ther. 273: 320-326, 1995; y Avila MY et al. Br J Pharmacol. 134:241-245, 2001). Aunque otras publicaciones han apuntado que los agonistas del receptor de adenosina A_1 en el ojo se dirigen a la ruta de fuga convencional a través de la red trabecular (Husain S et al. J Pharmacol Exp Ther. 320: 258-265, 2007), la reducción de la IOP a través de otras rutas no se ha excluido.

Se han efectuado estudios clínicos con agonistas del receptor de adenosina A_1 . Estos estudios se han descrito en las solicitudes en tramitación junto con la presente USSN 61/219.990 y 61/174.655. Se ha demostrado una

reducción clínicamente significativa de la presión intraocular usando un agonista del receptor de adenosina A₁ en sujetos humanos que tienen glaucoma, POAG o OHT. Las memorias descriptivas de los documentos USSN 61/219.990 y 61/174.655.

El Compuesto A es un agonista del receptor de adenosina A₁ y tiene la estructura:



5 nitrato de ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(ciclopentilamino)-9H-purin-9-yl)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo.

Se divulga en la presente memoria una combinación de agentes terapéuticos y la administración de la combinación de agentes para tratar trastornos oculares tales como, por ejemplo, glaucoma, presión intraocular elevada o hipertensión ocular. Según se usa en la presente memoria, una "combinación de agentes" y términos similares se refieren a una combinación de dos tipos de agentes: (1) un bloqueador de receptores β-adrenérgicos no selectivo, tal como, por ejemplo, timolol y/o metabolitos, sales, solvatos y racematos de timolol farmacológicamente activos y (2) un agonista del receptor de adenosina A₁, tal como, por ejemplo, el compuesto A, y/o metabolitos, sales, solvatos y racematos del compuesto A farmacológicamente activos. Metabolitos farmacológicamente activos incluyen los que son inactivos pero se convierten en formas farmacológicamente activas en el cuerpo después de la administración.

15 La presente invención está definida y limitada en el alcance por las reivindicaciones adjuntas. En una realización, se proporciona en la presente memoria una combinación oftálmica o un estuche para el uso en la reducción de la presión intraocular, que comprende i) el agonista del receptor de adenosina A₁ y ii) un bloqueador de receptores β-adrenérgicos no selectivo para el uso en la reducción de la presión intraocular elevada en un ojo de un sujeto.

20 El bloqueador de receptores β-adrenérgicos no selectivo se selecciona de timolol, levobunolol o betaxolol. En otra realización, el bloqueador de receptores β-adrenérgicos no selectivo es timolol.

Se divulga en la presente memoria un método para tratar la OHT, que comprende administrar a un ojo afectado de un sujeto una cantidad eficaz de una combinación de Compuesto A y timolol. En otra realización, se proporciona en la presente memoria un método para tratar la POAG, que comprende administrar a un ojo afectado de un sujeto una cantidad eficaz de una combinación de Compuesto A y timolol. En una realización de la combinación, se aplican de aproximadamente 0,05 mg/ml a aproximadamente 7,0 mg/ml de Compuesto A a un ojo afectado de un sujeto de 1 a 4 veces al día. En una realización, se aplican aproximadamente 20-700 µg de Compuesto A a un ojo afectado de un sujeto de 1 a 4 veces al día. En una realización, se aplican aproximadamente 20-350 µg de Compuesto A a un ojo afectado de un sujeto de 1 a 4 veces al día. El Compuesto A se puede administrar en gotas, p. ej., de 1 a 2 gotas. En una realización, se aplican a un ojo afectado aproximadamente 100-200 mcg del bloqueador de receptores β-adrenérgicos no selectivo. En una realización, el sujeto es un ser humano.

Se sabe que los compuestos de fórmula I pueden contener uno o más centros quirales.

Por otra parte, ciertas realizaciones de la presente invención comprenden sales farmacéuticamente aceptables del compuesto A. Sales farmacéuticamente aceptables comprenden, pero no se limitan a, formas solubles o dispersables del compuesto A que son adecuadas para el tratamiento de una enfermedad sin efectos no deseables excesivos tales como reacciones alérgicas o toxicidad. Sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen, pero no se limitan a, sales por adición de ácido tales como acetato, citrato, benzoato, lactato o fosfato y sales por adición básica tales como litio, sodio, potasio o aluminio.

Definiciones

Según se usa en la presente memoria, el término "agonista de A₁" se refiere a un agonista de A₁ que tiene una afinidad para el receptor A₁ mientras que tiene simultáneamente una afinidad inferior para los receptores de adenosina A₂ y A₃. Los Compuestos A a J que se describen en la presente memoria tienen afinidades para el receptor A₁ considerablemente mayores que sus respectivas afinidades para los receptores A_{2A} y A₃. Los datos de selectividad para A₁ para los compuestos A a J se resumen en la Tabla posterior.

Compuesto	POTENCIA A ₁ (Ki (nm))	SELECTIVIDAD	SELECTIVIDAD
		A ₁ >A _{2A} [KiA ₂ (nm)/KiA ₁ (nm)]	A ₁ >A ₃ [KiA ₃ (nm)/KiA ₁ (nm)]
Compuesto A	0,97	4837	725
Compuesto B	2,63	1593	195
Compuesto C	4,05	2250	251
Compuesto D	10,6	> 9434	202
Compuesto E	1,32	878	1098
Compuesto F	1,47	3945	260
Compuesto G	1,36	200	130
Compuesto H	8	192	167
Compuesto I	2,3	345	31.3
Compuesto J	0,83	2735	50

El término "alquilo C₁-C₁₅" según se usa en la presente memoria se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 15 átomos de carbono. Grupos alquilo C₁-C₁₅ representativos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo, neohexilo, heptilo, isoheptilo, neoheptilo, octilo, isooctilo, neooctilo, nonilo, isononilo, neononilo, decilo, isodecilo, neodecilo, undecilo, dodecilo, tridecilo, tetradecilo y pentadecilo. En una realización, el grupo alquilo C₁-C₁₅ está sustituido con uno o más de los siguientes grupos: grupos -halo, -O-(alquilo C₁-C₆), -OH, -CN, -COOR', -OC(O)R', -N(R')₂, -NHC(O)R' o -C(O)NHR' en los que cada R' es independientemente -H o -alquilo C₁-C₆ no sustituido. A menos que se indique, el alquilo C₁-C₁₅ no está sustituido.

El término "alquilo C₁-C₁₀" según se usa en la presente memoria se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. Grupos alquilo C₁-C₁₀ representativos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo, neohexilo, heptilo, isoheptilo, neoheptilo, octilo, isooctilo, neooctilo, nonilo, isononilo, neononilo, decilo, isodecilo y neodecilo. En una realización, el grupo alquilo C₁-C₁₀ está sustituido con uno o más de los siguientes grupos: grupos -halo, -O-(alquilo C₁-C₆), -OH, -CN, -COOR', -OC(O)R', -N(R')₂, -NHC(O)R' o -C(O)NHR' en los que cada R' es independientemente -H o -alquilo C₁-C₆ no sustituido. A menos que se indique, el alquilo C₁-C₁₀ no está sustituido.

El término "alquilo C₁-C₆" según se usa en la presente memoria se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Grupos alquilo C₁-C₆ representativos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo y neohexilo. A menos que se indique, el alquilo C₁-C₆ no está sustituido.

El término "arilo" según se usa en la presente memoria se refiere a un grupo fenilo o un grupo naftilo. En una realización, el grupo arilo está sustituido con uno o más de los siguientes grupos: grupos -halo, -O-(alquilo C₁-C₆), -OH, -CN, -COOR', -OC(O)R', -N(R')₂, -NHC(O)R' o -C(O)NHR' en los que cada R' es independientemente -H o -alquilo C₁-C₆ no sustituido. A menos que se indique, el arilo no está sustituido.

El término "cicloalquilo monocíclico C₃-C₈" según se usa en la presente memoria es un anillo cicloalquílico monocíclico no aromático saturado de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros. Grupos cicloalquilo monocíclico C₃-C₈ representativos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. En una realización, el grupo cicloalquilo monocíclico C₃-C₈ está sustituido con uno o más de los siguientes grupos: grupos -halo, -O-(alquilo C₁-C₆), -OH, -CN, -COOR', -OC(O)R', -N(R')₂, -NHC(O)R' o -C(O)NHR' en los que cada R' es independientemente -H o alquilo -C₁-C₆ no sustituido. A menos que se indique, el cicloalquilo monocíclico C₃-C₈ no está sustituido.

El término "cicloalqueno monocíclico C₃-C₈" según se usa en la presente memoria es un anillo carbocíclico monocíclico no aromático de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros que tiene al menos un doble enlace endocíclico, pero que no es aromático. Se ha de entender que cuando dos grupos cualesquiera, junto con el átomo de carbono al que están enlazados, forman un grupo cicloalqueno monocíclico C₃-C₈, el átomo de carbono al que están enlazados los dos

grupos permanece tetravalente. Grupos cicloalqueno monocíclico C₃-C₈ representativos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropenilo, ciclobutenilo, 1,3-ciclobutadienilo, ciclopentenilo, 1,3-ciclopentadienilo, ciclohexenilo, 1,3-ciclohexadienilo, cicloheptenilo, 1,3-cicloheptadienilo, 1,4-cicloheptadienilo, -1,3,5-cicloheptatrienilo, ciclooctenilo, 1,3-ciclooctadienilo, 1,4-ciclooctadienilo, -1,3,5-ciclooctatrienilo. En una realización, el grupo cicloalqueno monocíclico C₃-C₈ está sustituido con uno o más de los siguientes grupos: grupos -halo, -O-(alquilo C₁-C₆), -OH, -CN, -COOR', -OC(O)R', -N(R')₂, -NHC(O)R' o -C(O)NHR' en los que cada R' es independientemente -H o -alquilo C₁-C₆ no sustituido. A menos que se indique, el cicloalqueno monocíclico C₃-C₈ no está sustituido.

El término "cicloalquilo bicíclico C₈-C₁₂" según se usa en la presente memoria es un sistema anular cicloalquílico bicíclico no aromático saturado de 8, 9, 10, 11 o 12 miembros. Grupos cicloalquilo bicíclico C₈-C₁₂ representativos incluyen, pero no se limitan a, decahidronaftaleno, octahidroindeno, decahidrobenzociclohepteno y dodecahidroheptaleno. En una realización, el grupo cicloalquilo bicíclico C₈-C₁₂ está sustituido con uno o más de los siguientes grupos: grupos -halo, -O-(alquilo C₁-C₆), -OH, -CN, -COOR', -OC(O)R', -N(R')₂, -NHC(O)R' o -C(O)NHR' en los que cada R' es independientemente -H o -alquilo C₁-C₆ no sustituido. A menos que se indique, el cicloalquilo bicíclico C₈-C₁₂ no está sustituido.

El término "cicloalqueno bicíclico C₈-C₁₂" según se usa en la presente memoria es un sistema anular cicloalquílico bicíclico no aromático de 8, 9, 10, 11 o 12 miembros, que tiene al menos un doble enlace endocíclico. Se ha de entender que cuando dos grupos cualesquiera, junto con el átomo de carbono al que están enlazados, forman un grupo cicloalqueno bicíclico C₈-C₁₂, el átomo de carbono al que están enlazados los dos grupos permanece tetravalente. Grupos cicloalqueno bicíclico C₈-C₁₂ representativos incluyen, pero no se limitan a, octahidronaftaleno, hexahidronaftaleno, hexahidroindeno, tetrahidroindeno, octahidrobenzociclohepteno, hexahidrobenzociclohepteno, tetrahidrobenzociclohepteno, decahidroheptaleno, octahidroheptaleno, hexahidroheptaleno y tetrahidroheptaleno. En una realización, el grupo cicloalquilo bicíclico C₈-C₁₂ está sustituido con uno o más de los siguientes grupos: grupos -halo, -O-(alquilo C₁-C₆), -OH, -CN, -COOR', -OC(O)R', -N(R')₂, -NHC(O)R' o -C(O)NHR' en los que cada R' es independientemente -H o -alquilo C₁-C₆ no sustituido. A menos que se indique, el cicloalqueno bicíclico C₈-C₁₂ no está sustituido.

El término "cantidad eficaz" según se usa en la presente memoria se refiere a una cantidad de un agonista de adenosina A1 selectivo que es eficaz para: (i) tratar o prevenir la IOP elevada; o (ii) reducir la IOP en un ser humano.

El término "halo" según se usa en la presente memoria se refiere a -F, -Cl, -Br o -I.

El término "heterociclo monocíclico de 3 a 7 miembros" se refiere a: (i) un cicloalquilo monocíclico no aromático de 3 o 4 miembros en el que 1 de los átomos de carbono del anillo se ha reemplazado por un átomo de N, O o S; o (ii) un cicloalquilo monocíclico aromático o no aromático de 5, 6 o 7 miembros en el que 1-4 de los átomos de carbono del anillo se han reemplazado independientemente por un átomo de N, O o S. Los heterociclos monocíclicos de 3 a 7 miembros no aromáticos pueden estar enlazados a través de un átomo de nitrógeno, azufre o carbono del anillo. Los heterociclos monocíclicos aromáticos de 3 a 7 miembros están enlazados a través de un átomo de carbono del anillo. Ejemplos representativos de un grupo heterociclo monocíclico de 3 a 7 miembros incluyen, pero no se limitan a, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, piperacínilo, piperidinilo, piranilo, piracínilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridacínilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, quinucidinilo, tetrahidrofuranilo, tiadiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiomorfolinilo, tienofenilo, triacínilo, triazolilo. En una realización, el grupo heterociclo monocíclico de 3 a 7 miembros está sustituido con uno o más de los siguientes grupos: grupos -halo, -O-(alquilo C₁-C₆), -OH, -CN, -COOR', -OC(O)R', -N(R')₂, -NHC(O)R' o -C(O)NHR' en los que cada R' es independientemente -H o -alquilo C₁-C₆ no sustituido. A menos que se indique, el heterociclo monocíclico de 3 a 7 miembros no está sustituido.

El término "heterociclo bicíclico de 8 a 12 miembros" se refiere a un cicloalquilo bicíclico aromático o no aromático de 8 a 12 miembros en el que uno o ambos de los anillos del sistema bicíclico tienen 1-4 de sus átomos de carbono del anillo reemplazados independientemente por un átomo de N, O o S. Se incluyen en esta clase heterociclos monocíclicos de 3 a 7 miembros que están condensados a un anillo bencénico. Un anillo no aromático de un heterociclo monocíclico de 8 a 12 miembros está enlazado a través de un átomo de nitrógeno, azufre o carbono. Los heterociclos monocíclicos aromáticos de 8 a 12 miembros están enlazados a través de un átomo de carbono del anillo. Ejemplos de heterociclo bicíclico de 8 a 12 miembros incluyen, pero no se limitan a, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazolinilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolicinilo, indolilo, isobenzofuranilo, isoindazolilo, isoindolilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, ftalacínilo, pteridinilo, purinilo, quinoxalinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo y xantenilo. En una realización, cada anillo del grupo heterociclo bicíclico de 8 a 12 miembros se puede sustituir por uno de los siguientes grupos: grupos -halo, -O-(alquilo C₁-C₆), -OH, -CN, -COOR', -OC(O)R', -N(R')₂, -NHC(O)R' o -C(O)NHR' en los que cada R' es independientemente -H o -alquilo C₁-C₆ no sustituido. A menos que se indique, el heterociclo bicíclico de 8 a 12 miembros no está sustituido.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable", según se usa en la presente memoria, es una sal de un ácido y un

átomo de nitrógeno básico de un compuesto purínico. Sales ilustrativas incluyen, pero no se limitan a, sales de sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). La sal farmacéuticamente aceptable también puede ser una sal de canforsulfonato. El término "sal farmacéuticamente aceptable" también se refiere a una sal de un compuesto purínico que tiene un grupo funcional ácido, tal como un grupo funcional ácido carboxílico, y una base. Bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a, hidróxidos de metales alcalinos tales como sodio, potasio y litio; hidróxidos de metal alcalinotérreo tal como calcio y magnesio; hidróxidos de otros metales, tales como aluminio y cinc; amoníaco, y aminas orgánicas, tales como mono-, di- o trialquilaminas no sustituidas o sustituidas con hidroxilo, dicitclohexilamina; tributilamina; piridina; N-metil-N-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono-, bis- o tris-(2-OH-alkil(inferior)-aminas), tales como mono-, bis- o tris-(2-hidroxi-etil)amina, 2-hidroxi-terc-butilamina o tris-(hidroximetil)metilamina, N,N-di-alkil(inferior)-N-(hidroxil-alkil(inferior)-aminas, tales como N,N-dimetil-N-(2-hidroxi-etil)amina o tri-(2-hidroxi-etil)amina; N-metil-D-glucamina; y aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. El término "sal farmacéuticamente aceptable" también incluye un hidrato de un compuesto purínico. Algunas estructuras químicas de la presente memoria se representan usando líneas en negrita y discontinuas para representar enlaces químicos. Estas líneas en negrita y discontinuas describen estereoquímica absoluta. Una línea en negrita indica que un sustituyente está por encima del plano del átomo de carbono al que está enlazado y una línea discontinua indica que un sustituyente está por debajo del plano del átomo de carbono al que está enlazado.

El término "sujeto" según se usa en la presente memoria es un mamífero, p. ej. un ser humano, un ratón, una rata, una cobaya, un perro, un gato, un caballo, una vaca, un cerdo o un primate no humano, tal como un mono, un chimpancé o un babuino. En una realización, el mono es un mono *Cynomolgus*. En una realización, el sujeto es un ser humano.

El término "tratar" se usa en la presente memoria para significar mitigar, reducir o aliviar al menos un síntoma de una enfermedad en un sujeto. Por ejemplo, en relación con los trastornos oculares, el término "tratar" puede significar reducir o aliviar la presión intraocular. Dentro del significado de la presente invención, el término "tratar" también indica detener, retrasar el comienzo (es decir, el período antes de la manifestación clínica de una enfermedad) y/o reducir el riesgo de desarrollo o empeoramiento de una enfermedad. El término "proteger" se usa en la presente memoria para significar prevenir, retrasar o tratar, o todos, según sea apropiado, el desarrollo o la continuación o el agravamiento de una enfermedad en un sujeto. Dentro del significado de la presente invención, el trastorno ocular está asociado con un nivel elevado de presión intraocular o hipertensión ocular. En una realización particular, el trastorno ocular está asociado con una presión intraocular elevada.

El término "aproximadamente" o "alrededor de" se refiere habitualmente a dentro de 20%, más preferiblemente dentro de 10% y lo más preferiblemente aún dentro de 5% de un valor o intervalo dado. Alternativamente, especialmente en sistemas biológicos, el término "aproximadamente" se refiere a dentro de aproximadamente un logaritmo (es decir, un orden de magnitud) preferiblemente dentro de un factor de dos de un valor dado.

Se debe considerar que el uso de los términos "uno(a)" y "un" y "el(la)" y referencias similares en el contexto de describir la invención (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) cubre tanto el singular como el plural, a menos que se indique otra cosa en la presente memoria o sea claramente contradicho por el contexto. Los términos "que comprende", "que tiene", "que incluye" y "que contiene" se han de considerar términos abiertos (es decir, que significan "que incluye, pero no limitado a") a menos que se apunte otra cosa. La mención a intervalos de valores en la presente memoria meramente está destinada a servir como un método abreviado para referirse individualmente a cada valor separado que esté dentro del intervalo, a menos que se indique otra cosa en la presente memoria, y cada valor separado se incorpora en la memoria descriptiva como si se citara individualmente en la misma.

Las siguientes abreviaturas se usan en la presente memoria y tienen las definiciones indicadas: BSS es solución salina equilibrada, CCPA es 2-cloro-N6-ciclopentiladenosina; CPA es N6-ciclopentiladenosina; mcg es microgramo; mcl es microlitro; NECA es adenosina-5'-(N-etil)carboxamido; NMR es resonancia magnética nuclear; R-PIA es N6-(2-fenilisopropil)adenosina, isómero R; OHT es hipertensión ocular o POAG es glaucoma primario de ángulo abierto.

La administración de la combinación incluye la administración de la combinación en una sola formulación o forma de dosificación unitaria, la administración de los agentes individuales de la combinación simultáneamente pero separadamente o la administración de los agentes individuales de la combinación secuencialmente mediante cualquier vía adecuada. La dosificación de los agentes individuales de la combinación puede requerir una administración más frecuente de uno de los agentes en comparación con el otro agente de la combinación. Por lo tanto, para permitir una dosificación apropiada, los productos farmacéuticos envasados pueden contener una o más formas de dosificación que contienen la combinación de agentes, y una o más formas de dosificación que contienen una de las combinaciones de agentes, pero no el otro agente o agentes de la combinación.

Los agentes pueden contener uno o más elementos asimétricos tales como centros estereogénicos o ejes estereogénicos, p. ej. átomos de carbono asimétricos, de modo que los compuestos pueden existir en diferentes

formas estereoisómeras. Estos compuestos pueden ser, por ejemplo, racematos o formas ópticamente activas. Para compuestos con dos o más elementos asimétricos, estos compuestos pueden ser adicionalmente mezclas de diastereoisómeros. Para compuestos que tienen centros asimétricos, se debe entender que se abarcan todos los isómeros ópticos y mezclas de los mismos. Además, los compuestos con dobles enlaces carbono-carbono pueden estar presentes en formas Z y E; todas las formas isómeras de los compuestos se incluyen en la presente invención. En estas situaciones, los enantiómeros individuales (formas ópticamente activas) se pueden obtener mediante síntesis asimétrica, síntesis a partir de precursores ópticamente puros o mediante resolución de los racematos. La resolución de los racematos también se puede efectuar, por ejemplo, mediante métodos convencionales tales como cristalización en presencia de un agente de resolución, o cromatografía, usando, por ejemplo, una columna de HPLC quiral.

A menos que se especifique otra cosa, o sea claramente indicada por el texto, la referencia a compuestos útiles en la combinación de la invención incluye tanto la base libre de los compuestos como todas las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos. Una sal de timolol preferida es la sal de hidrocloreto. Una sal del compuesto A preferida es la sal de hidrocloreto. Los términos "timolol o sus sales", "compuesto A o sus sales" y similares indican sales farmacéuticamente aceptables de timolol y compuesto A, respectivamente.

Métodos de síntesis

Los compuestos según la Fórmula I se pueden preparar al usar los procedimientos sintéticos descritos en la patente de EE. UU. 7.423.144.

Modos de aporte

La combinación proporcionada en la presente memoria se puede incorporar en diversos tipos de composiciones o formulaciones oftálmicas para aporte. Los compuestos de Fórmula I se pueden aportar directamente al ojo (por ejemplo: gotas o pomadas oculares tópicas; dispositivos de liberación lenta tales como esponjas de aporte de fármacos implantadas en el fondo de saco o implantadas adyacentes a la esclerótica o dentro del ojo; inyecciones periorbitales, conjuntivales, subtenonianas, intracamerales, intravítreas o intracanaliculares) o sistémicamente (por ejemplo: oralmente, inyecciones intravenosas, subcutáneas o intramusculares; parenteralmente, aporte dérmico o nasal) usando técnicas muy conocidas por los expertos normales en la especialidad. Además, se contempla que los agentes de la invención se puedan formular en dispositivos de inserción o implante intraocular.

Los compuestos de fórmula I se incorporan preferiblemente en formulaciones oftálmicas tópicas con un pH de aproximadamente 4-8 para el aporte al ojo. Los compuestos se pueden combinar con conservantes, tensioactivos, intensificadores de la viscosidad, intensificadores de la penetración, tampones, cloruro sódico y agua oftalmológicamente aceptables para formar una suspensión o solución acuosa oftálmica estéril. Se pueden preparar formulaciones en forma de solución oftálmica al disolver un compuesto en un tampón acuoso isotónico fisiológicamente aceptable. Además, la solución oftálmica puede incluir un tensioactivo oftalmológicamente aceptable para ayudar a disolver el compuesto. Por otra parte, la solución oftálmica puede contener un agente para incrementar la solubilidad o la viscosidad tal como hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP β CD), hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o similares, para mejorar la retención de la formulación en el saco conjuntival. También se pueden usar agentes gelificantes, incluyendo, pero no limitados a, goma de gelano y xantano. A fin de preparar formulaciones de pomada oftálmica estériles, el ingrediente activo se puede combinar con un conservante en un vehículo apropiado tal como aceite mineral, lanolina líquida o vaselina filante. Las formulaciones de gel oftálmico estériles se pueden preparar al suspender el compuesto en una base hidrófila preparada a partir de la combinación de, por ejemplo, carbopol-974, o similares, según las formulaciones publicadas para preparaciones oftálmicas análogas; se pueden incorporar conservantes y agentes de tonicidad.

Ventajosamente, la presente invención también proporciona estuches para el uso por un consumidor para tratar trastornos oculares. La invención también proporciona estuches para el uso por profesionales sanitarios, personal de hospitales y técnicos. Los estuches pueden comprender a) una composición farmacéutica que comprende un bloqueador de receptores β -adrenérgicos no selectivo, un agonista del receptor de adenosina A_1 y un portador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable; y, opcionalmente, b) instrucciones que describen un método para usar la composición farmacéutica para tratar los trastornos específicos. Las instrucciones también pueden indicar que el estuche es para tratar un trastorno mientras que reduce sustancialmente la probabilidad concomitante de efectos adversos asociados con la administración de la composición. En ciertas realizaciones los estuches pueden comprender (i) un bloqueador de receptores β -adrenérgicos no selectivo, con instrucciones para mezclar con (ii) un antagonista del receptor de adenosina A_1 , para generar la combinación o el agente activo buscados para la terapia combinada.

Un "estuche" según se usa en la presente solicitud incluye un recipiente para contener las formas de dosificación unitaria separadas tales como un cuentagotas ocular, una botella dividida o un envase de papel metalizado dividido. El recipiente puede estar en cualquier conformación o forma convencional que se conozca en la especialidad que está elaborada de un material farmacéuticamente aceptable, por ejemplo una caja de papel o cartón, una botella o tarro de vidrio o plástico, una bolsa con cierre (por ejemplo, para contener una "recarga" de comprimidos para introducir en un recipiente diferente) o un blíster con dosis individuales para sacar por presión del envase según un

esquema terapéutico. El recipiente empleado puede depender de la forma de dosificación exacta implicada, por ejemplo una caja de cartón convencional generalmente no se usaría para contener una suspensión líquida. Es factible que se pueda usar más de un recipiente conjuntamente en un solo envase para comercializar una sola forma de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos pueden estar contenidos en una botella que a su vez está contenida en una caja.

Puede ser deseable proporcionar un recordatorio escrito, donde el recordatorio escrito es del tipo que contiene información y/o instrucciones para el médico, el farmacéutico o el sujeto, p. ej. en la forma de números próximos a los comprimidos o las cápsulas en donde los números corresponden a los días del régimen que se deben ingerir los comprimidos o las cápsulas así especificados o una tarjeta que contiene el mismo tipo de información. Otro tipo de tal recordatorio es un calendario impreso en la tarjeta, p. ej., como sigue "Primera Semana, Lunes, Martes" ... etc. ... "Segunda Semana, Lunes, Martes,..." etc. Otras variaciones de los recordatorios serán evidentes. Una "dosis diaria" puede ser un solo comprimido o cápsula o se pueden tomar un día dado varios comprimidos o cápsulas.

Otra realización específica de un estuche es un dosificador diseñado para aportar las dosis diarias de una vez. Preferiblemente, el dosificador está equipado con un recordatorio, de modo que facilite más el cumplimiento terapéutico del régimen. Un ejemplo de tal recordatorio es un contador mecánico, que indica el número de dosis diarias que se ha aportado. Otro ejemplo de tal recordatorio es una memoria de microchip alimentada por pilas acoplada con una pantalla de cristal líquido, o un señal de recuerdo audible que, por ejemplo, muestra la fecha en la que se ha tomado la última dosis diaria y/o recuerda cuando se ha de tomar la dosis siguiente.

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de ciertos compuestos específicos según la presente tecnología.

Ejemplos

Procedimiento experimental

2',3'-Isopropiliden-N⁶-ciclohexiladenosina: Una solución de 6-cloroadenosina (2,58 g) y ciclohexilamina (5 g) en etanol (20 ml) se calentó a reflujo durante 6 horas y a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo resultante se diluyó con agua (50 ml) y acetato de etilo (300 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x 30 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron a vacío y se secaron bajo vacío para proporcionar N⁶-ciclohexiladenosina como un sólido blanco (2,600 g). La N⁶-ciclohexiladenosina (2,6 g) se diluyó con acetona (30 ml) y se añadió a la solución resultante 2,2-dimetoxipropano (12 ml), seguido por ácido D-canforsulfónico (3,01 g) y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo resultante se diluyó con acetato de etilo (150 ml), a continuación se neutralizó hasta pH 8,0 usando NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se concentró a vacío. El residuo se purificó dos veces en la columna de gel de sílice usando MeOH-CH₂Cl₂ (4:96) como un eluyente para proporcionar 2',3'-isopropiliden-N⁶-ciclohexiladenosina (3,16 g). ¹H NMR (CDCl₃): δ 1,23 - 1,47 (m, 9H), 1,38 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 1,79 - 1,81 (m, 1H), 2,04 - 2,06 (m, 1H), 3,80 (d, J = 12 Hz, 1H), 3,96 (d, J = 12 Hz, 1H), 4,53 (s, 1H), 5,09 - 5,16 (m, 2H), 5,80 - 5,92 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,22 - 8,38 (m, 1H).

5'-O-nitrato de N⁶-ciclohexiladenosina: Se añadió lentamente anhídrido acético (6 ml) a una solución agitada de ácido nítrico (2 g, 63%) a -25°C (baño de CCl₄-CO₂ usado para el enfriamiento) y la temperatura de reacción se mantuvo a de -7,5 a 0°C durante 1 h adicional. Se añadió lentamente una solución de 2',3'-isopropiliden-N⁶-ciclohexiladenosina (1,0 g) en anhídrido acético (3 ml). La reacción resultante se dejó agitar a de 0 a -5°C durante 2 horas y la mezcla se vertió lentamente en una solución enfriada con hielo de NaHCO₃ acuoso (40 ml) y acetato de etilo (150 ml) y se dejó agitar durante 5 minutos. La capa orgánica se separó y se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a vacío. El residuo se diluyó con una mezcla de TFA (16 ml) y agua (4 ml) y la mezcla se dejó agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a vacío y el residuo resultante se diluyó con agua (10 ml) y se concentró a vacío. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado, y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a vacío. El residuo se purificó en la columna de gel de sílice usando acetato de etilo-hexano (gradiente de 40:60 a 20:80) para proporcionar 5'-O-nitrato de N⁶-ciclohexiladenosina (0,150 g). ¹H NMR (DMSO-D₆): δ 1,08 - 1,13 (m, 1H), 1,27 - 1,41 (m, 4H), 1,57 - 1,83 (m, 6H), 4,12 - 4,17 (m, 2H), 4,30 - 4,33 (m, 1H), 5,48 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 5,60 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,29 (s, 1H).

5'-O-nitrato de N⁶-(exo-2-norbornil)adenosina: Se preparó 2',3'-isopropiliden-N⁶-exo-norborniladenosina siguiendo el procedimiento de la 2',3'-isopropiliden-N⁶-ciclohexiladenosina y se usó para la reacción posterior. Se añadió lentamente anhídrido acético (6 ml) a una solución agitada de ácido nítrico (2 g, 63%) a -25°C (baño de CCl₄-CO₂ usado para el enfriamiento) y la temperatura de reacción se mantuvo a de -7,5 a 0°C durante 1 h adicional. Se añadió lentamente una solución de 2',3'-isopropiliden-N⁶-exo-norborniladenosina (1,2 g) en anhídrido acético (3 ml). La mezcla se dejó agitar a de 0 a -5°C durante 40 minutos y la mezcla se vertió lentamente en una solución enfriada con hielo de NaHCO₃ acuoso (40 ml). La solución se extrajo en diclorometano. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó en la columna de gel de sílice usando acetato de etilo-hexano (1:1) para proporcionar el producto deseado (0,245 g) y el compuesto de

partida (1,0 g). El producto nitrado (0,245 g) se diluyó en una mezcla de TFA (15 ml) y agua (5 ml) y la mezcla se dejó agitar durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se concentró bajo vacío y se diluyó con agua (10 ml) y se concentró a vacío. El residuo resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a vacío. El residuo se recristalizó en la mezcla de acetato de etilo y hexano para proporcionar 5'-O-nitrato de N⁶-exo-2-norborniladenosina (0,123 g). ¹H NMR (DMSO-D₆): δ 1,03 - 1,21 (m, 3H), 1,40 - 1,56 (m, 3H), 1,58 - 1,64 (m, 4H), 3,94 (bs, 1H), 4,13 - 4,17 (m, 1H), 4,30 (bs, 1H), 4,66 - 4,87 (m, 3H), 5,49 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 5,62 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 5,91 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,31 (s, 1H).

Estudios preclínicos efectuados recientemente muestran que el uso de una combinación de timolol y un agonista del receptor de adenosina A₁, específicamente el Compuesto A y timolol, proporcionaba una reducción de IOP significativa en monos normotensos.

Los experimentos se efectuaron en diez monos cynomolgus (*Macaca fascicularis*) conscientes (no anestesiados). Los monos no tenían enfermedad ocular y tenían lecturas de la presión intraocular en el intervalo normal, y se clasificaron como monos normotensos. Antes del estudio, los monos conscientes se aclimataron previamente a los procedimientos del estudio (p. ej., dosificación, tonometría, exámenes oculares y manejo), y se dejó un período de reposo farmacológico después de cada tratamiento.

El Compuesto A se administró en la siguiente formulación en suspensión:

Formulación en suspensión

La formulación en suspensión comprendía lo siguiente:

Ingrediente	%, p/v
Compuesto A, micronizado	2,0
CMC sódica, baja viscosidad	0,7
Cloruro de benzalconio	0,01
Polisorbato 80	0,3
Monohidrato de ácido cítrico	0,15 (7 mM)
NaCl	0,8% (c. s. hasta 290-300 mOsm)
NaOH/HCl (ajuste de pH)	pH 5,1±0,1
Agua purificada	c. s. 100

Tratamiento 1

En el primer tratamiento, 10 monos recibieron tópicamente 100 mcg de Compuesto A en 40 mcl, formulados en una suspensión, en un ojo de estudio y control de placebo aplicado tópicamente en el otro ojo. Durante el estudio, las presiones intraoculares (IOP) de los ojos tanto tratado como de control se midieron repetidamente usando un neumatonómetro calibrado. El control en el primer tratamiento eran 40 mcl de composición de 0,8% de cloruro sódico (NaCl), 0,15% de citrato, 0,01% de cloruro de benzalconio, 0,3% de polisorbato 80 y 0,7% de carboximetilcelulosa sódica (Na).

Tratamiento 2

En el segundo tratamiento, 20 monos recibieron timolol (Timoptic™) dosificado a través de 2 gotas para una dosis total de 200 mcg en un ojo de estudio y 2 gotas de vehículo de solución salina equilibrada (BSS) en el otro ojo como el control. Las IOP de ambos ojos se midieron repetidamente usando un neumatonómetro calibrado a lo largo de un período de 8 horas después de la dosificación.

Tratamiento 3

En el tercer tratamiento, 10 monos recibieron timolol (Timoptic™) tópicamente dosificado a través de 2 gotas para una dosis total de 200 mcg en un ojo de estudio e inmediatamente los monos recibieron la dosis tópica adicional de 100 mcg de Compuesto A en 40 mcl formulados en una suspensión en el mismo ojo de estudio y vehículo de BSS y placebo de 0,8% de cloruro sódico (NaCl), 0,15% de citrato, 0,01% de cloruro de benzalconio, 0,3% de polisorbato 80 y 0,7% de carboximetilcelulosa sódica (Na) tópicamente en el otro ojo. El timolol y el Compuesto A se administraron separados alrededor de 1-2 minutos. Las IOP de ambos ojos se midieron repetidamente usando un neumatonómetro calibrado.

Resultados

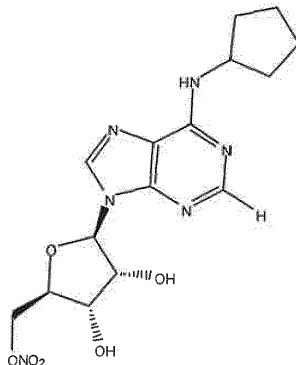
5 Los resultados de los tratamientos se ilustran en las Figuras 1 y 2. Las gráficas de la Figura 1 y 2 muestran la reducción de IOP (en mm Hg y % de cambio desde la referencia) después de la dosificación ocular simultánea de 100 mcg de una suspensión de Compuesto A y 200 mcg de Timoptic™ con relación a la reducción de IOP observada con la dosificación ocular de 100 mcg de Compuesto A o 200 mcg de Timoptic™ sola.

Se anticipa por el Solicitante que se observarían resultados con un alcance similar o más significativo con estudios preclínicos adicionales en otros mamíferos incluyendo seres humanos.

REIVINDICACIONES

1. Una combinación oftálmica que comprende

i)



5 nitrato de ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(ciclopentilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

ii) un bloqueador de receptores β -adrenérgicos no selectivo seleccionado de timolol, levobunolol o betaxolol, para el uso en la reducción de la presión intraocular elevada en un ojo de un sujeto

10 2. La combinación para el uso según la reivindicación 1, en la que el bloqueador de receptores β -adrenérgicos no selectivo es timolol.

3. La combinación para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en la que el nitrato de ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(ciclopentilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo se aplica a un ojo del sujeto simultáneamente, separadamente o secuencialmente a la aplicación al ojo del sujeto del bloqueador de receptores β -adrenérgicos no selectivo.

15 4. La combinación para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que de aproximadamente 0,05 mg/ml a aproximadamente 7,0 mg/ml del nitrato de ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(ciclopentilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo se aplican con aproximadamente 1 a 2 gotas de 2,5 mg/ml del bloqueador de receptores β -adrenérgicos no selectivo a un ojo del sujeto de 1 a 4 veces al día.

20 5. La combinación para el uso según la reivindicación 4, en la que de aproximadamente 20-700 μ g, o 20-350 μ g, del nitrato de ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(ciclopentilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo se aplican a un ojo del sujeto de 1 a 2 veces al día.

6. La combinación para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el nitrato de ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(ciclopentilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo y el bloqueador de receptores β -adrenérgicos no selectivo se administran tópicamente como una o más gotas oculares al ojo del sujeto.

25 7. La combinación para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para el uso en el tratamiento de enfermedades y afecciones provocadas por una presión intraocular elevada en un sujeto, en donde las enfermedades y afecciones provocadas por la presión intraocular elevada en un ser humano se seleccionan del grupo que consiste en hipertensión ocular y glaucoma primario de ángulo abierto.

30 8. Un estuche que comprende la combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para el uso en la reducción de la presión intraocular elevada en un ojo de un sujeto.

9. Una combinación que comprende i) nitrato de ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(ciclopentilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y ii) un bloqueador de receptores β -adrenérgicos no selectivo seleccionado de timolol, levobunolol o betaxolol, para el uso como un medicamento.

35

Figura 1

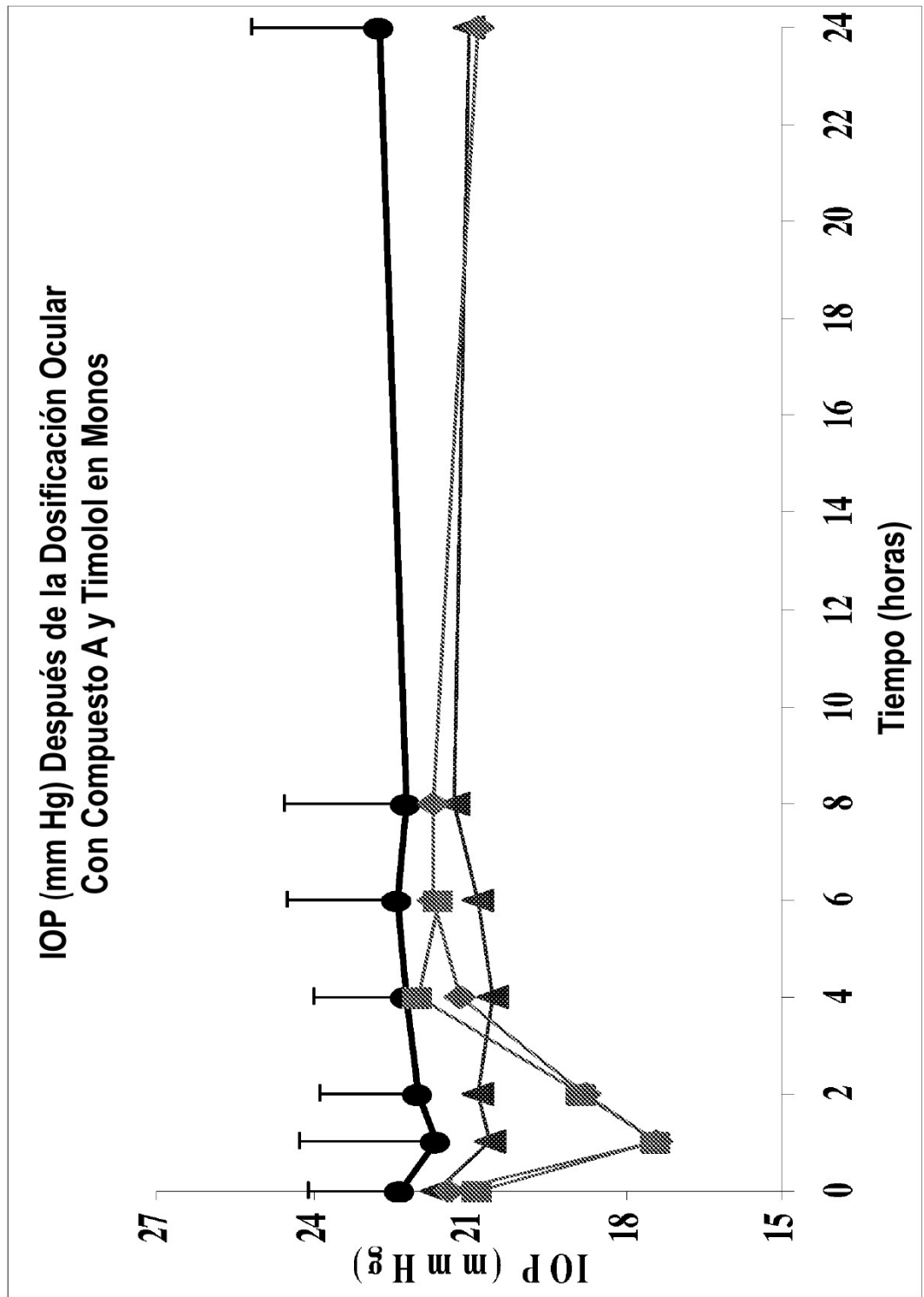


Figura 2

IOP (% de cambio desde la referencia) Después de la Dosificación
Ocular con Compuesto A y Timolol en Monos

