

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 613 698**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/7076** (2006.01)

**A61K 31/5575** (2006.01)

**A61P 27/02** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.01.2011 PCT/US2011/020808**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **14.07.2011 WO2011085361**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.01.2011 E 11732309 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.12.2016 EP 2523669**

54 Título: **Combinación, kit y método de reducción de la presión intraocular**

30 Prioridad:

**11.01.2010 US 293806 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**25.05.2017**

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.;  
MCCAULEY, THOMAS y  
BAUMGARTNER, RUDOLF, A.**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 613 698 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**

Combinación, kit y método de reducción de la presión intraocular

**Solicitudes Relacionadas**

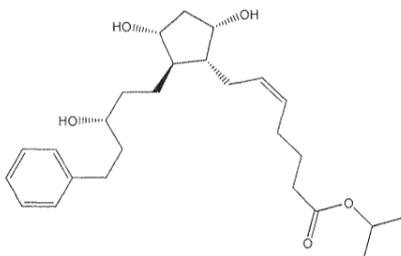
5 Esta solicitud reivindica la prioridad a la Solicitud Provisional U.S. Nº 61/293.806, presentada el 11 de enero de 2010.

**Campo técnico de la Invención**

La presente invención se dirige a una combinación o un kit que comprende un análogo de prostaglandina y un agonista del receptor A<sub>1</sub> de adenosina como se define en las reivindicaciones adjuntas y a tal combinación o kit para su uso en la reducción de la presión intraocular elevada en un ojo de un sujeto.

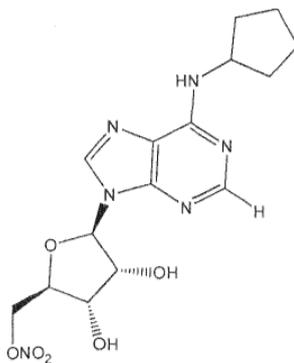
10 En una realización, la invención se dirige a una combinación de latanoprost comercializado bajo la marca de Xalatan™ y Compuesto A.

Latanoprost es un análogo de prostaglandina F<sub>2α</sub>. Su nombre químico es isopropil-(Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)3,5-dihidroxi-2-[(3R)-3-hidroxi-5-fenilpentil]ciclopentil]-5-heptenoato y tiene la siguiente estructura química:



15 Latanoprost

El compuesto A es un agonista del receptor A<sub>1</sub> de adenosina y tiene la siguiente estructura:



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

**Antecedentes de la invención**

20 Glaucoma se refiere a un grupo de neuropatías ópticas que se caracterizan por pérdida de células ganglionares de la retina y atrofia del nervio óptico resultante con pérdida de campo visual. La enfermedad es la causa principal de ceguera irreversible por todo el mundo y la segunda causa principal de ceguera, por detrás de las cataratas. Ensayos clínicos han demostrado que la IOP elevada es un factor principal de riesgo de glaucoma y han validado el papel de la reducción de la IOP en el tratamiento del glaucoma.

25 El glaucoma se clasifica según tres parámetros: 1) la causa subyacente, es decir, primaria (idiopático) o secundaria (asociado con algunas otras afecciones oculares o sistémicas); 2) el estado del ángulo de la cámara anterior, es decir, ángulo abierto (acceso abierto de la salida del humor acuoso a la red trabecular) o ángulo cerrado (ángulo estrecho; la red trabecular se bloquea por yuxtaposición del iris periférico y la córnea); y 3) cronicidad, es decir, grave o crónico. Aunque existen formas secundarias de glaucoma con etiologías claras (por ejemplo, pseudoexfoliación y dispersión pigmentaria), la forma más común de glaucoma es el glaucoma de ángulo abierto primario (POAG, del Inglés "Primary Open Angle Glaucoma").

Hipertensión ocular (OHT, del Inglés "Ocular Hypertension") es una afección en la que la IOP es elevada pero no se han observado hallazgos de glaucoma (Bell y Charleton, 2011- <http://emedicine.medscape.com/article/1207470-overview>). El estudio de la hipertensión ocular demostró que los pacientes con OHT tienen un riesgo total del 10 % durante 5 años de desarrollar glaucoma y que este riesgo se puede cortar por la mitad por la institución de  
5 tratamiento médico que reduce la IOP. Latanoprost está descrito en, por ejemplo, Patentes U.S. N° 5.296.504; 5.422.368; 6.429.229 y 7.163.959, todas las cuales están incorporadas en la presente memoria como referencia en su totalidad.

Se ha usado Latanoprost como medicación oftálmica tópica para controlar la evolución del glaucoma o la hipertensión ocular mediante la reducción de la presión intraocular. Es un análogo de prostaglandina que funciona  
10 incrementando la salida del fluido acuoso desde los ojos (a través del tracto uveoescleral). Latanoprost, que se comercializa como Xalatan™, está indicado para la reducción de la presión intraocular elevada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular.

La solicitud ha estado dirigiendo estudios clínicos con un agonista de A<sub>1</sub>. Estos estudios se han descrito en el documento de solicitud en tramitación WO 2010/127210. La solicitud ha mostrado reducción clínicamente  
15 significativa de la presión intraocular usando un agonista de A<sub>1</sub> en sujetos humanos que tienen glaucoma.

La solicitud recientemente ha dirigido estudios preclínicos y ha encontrado que el uso de una combinación de un agonista de A<sub>1</sub>, específicamente el Compuesto A, y un análogo de prostaglandina, específicamente latanoprost, proporcionaron significativa reducción de la IOP en monos normotensos.

### Compendio de la invención

20 Hay una necesidad de nuevos tratamientos y terapias para la presión intraocular elevada (IOP, del Inglés "Intraocular Pressure"), y afecciones causadas por IOP elevada. También hay una necesidad de compuestos útiles en el tratamiento o prevención o mejora de uno o más síntomas de IOP elevada y afecciones causadas por IOP elevada.

25 Por tanto, en la presente memoria se proporciona una terapia de combinación, que comprende una cantidad eficaz de un agonista del receptor A<sub>1</sub> de adenosina, concretamente el compuesto A, y una cantidad eficaz de un análogo de prostaglandina seleccionado entre latanoprost, travoprost, unoprostona y bimatoprost.

Esta combinación puede ser útil para el tratamiento de uno o más síntomas de la IOP elevada y afecciones causadas por IOP elevada, es decir, glaucoma.

30 El agonista del receptor A<sub>1</sub> de adenosina es el Compuesto A, ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-ciclopentilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahydrofuran-2-il)metil nitrato, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización más de la combinación oftálmica, el agonista del receptor A<sub>1</sub> de adenosina es el Compuesto A, ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-ciclopentilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahydrofuran-2-il)metil nitrato, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el análogo de prostaglandina Latanoprost.

35 En otra realización el agonista de A<sub>1</sub> se aplica a un ojo del sujeto simultáneamente con, por separado de, o secuencialmente con la aplicación del análogo de prostaglandina al ojo del sujeto.

En una realización adicional la combinación se consigue aplicando una o más gotas de aproximadamente 0,05 mg/ml a aproximadamente 7,0 mg/ml del agonista de A<sub>1</sub> con aproximadamente 30 µg/ml a aproximadamente 50 µg/ml de un análogo de prostaglandina a un ojo del sujeto desde 1 a 4 veces al día.

40 En una realización adicional la combinación se consigue aplicando aproximadamente 20 a 700 µg del agonista de A<sub>1</sub> a un ojo del sujeto desde 1 a 2 veces al día.

En una realización adicional la combinación se consigue aplicando aproximadamente 20 a 350 µg del agonista de A<sub>1</sub> a un ojo del sujeto desde 1 a 2 veces al día. En una realización el agonista de A<sub>1</sub> y el análogo de prostaglandina se administran de forma tópica como una o más gotas de ojos al ojo del sujeto.

45 En un aspecto adicional se ha descrito un método de reducción de la IOP y enfermedades asociadas y afecciones causadas por IOP elevada en un sujeto mediante la administración de una cantidad eficaz de una combinación como se define en las reivindicaciones a un ojo afectado del sujeto.

En una realización las enfermedades y afecciones causadas por la IOP elevada en un humano se seleccionan entre el grupo que consiste en glaucoma de tensión normal, OHT y POAG.

50 En un aspecto adicional se ha proporcionado un kit que comprende i) un agonista del receptor A<sub>1</sub> de adenosina y ii) un análogo de prostaglandina según las reivindicaciones para su uso en la reducción de la presión intraocular elevada en un ojo de un sujeto.

El análogo de prostaglandina se selecciona entre latanoprost, travoprost, unoprostona y bimatoprost.

En otra realización del kit el análogo de prostaglandina es latanoprost.

El agonista del receptor A<sub>1</sub> de adenosina es el Compuesto A, ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-ciclopentilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahydrofuran-2-il)metil nitrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En otra realización más del kit, el agonista del receptor A<sub>1</sub> de adenosina es el Compuesto A, ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-ciclopentilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahydrofuran-2-il)metil nitrato, y el análogo de prostaglandina Latanoprost.

10 En la presente memoria se describe un método de tratamiento de IOP elevada y enfermedades asociadas y afecciones causadas por IOP elevada en un sujeto mediante la administración de una cantidad eficaz de una combinación que comprende el agonista del receptor A<sub>1</sub> de adenosina Compuesto A, ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-ciclopentilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahydrofuran-2-il)metil nitrato, y el análogo de prostaglandina Latanoprost.

15 Hay que valorar además que las combinaciones o kits, como se definieron anteriormente, se pueden usar en la fabricación de un medicamento para reducir la IOP o el tratamiento de afecciones asociadas con IOP elevada, en un ojo afectado de un sujeto humano. Hay que valorar además que las combinaciones o kits, definidos anteriormente, se pueden usar en la fabricación de un medicamento para tratar glaucoma en un ojo afectado de un sujeto humano.

En una realización en la presente memoria se proporciona el uso de una combinación del agonista del receptor A<sub>1</sub> de adenosina Compuesto A, ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-ciclopentilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahydrofuran-2-il)metil nitrato, y el análogo de prostaglandina Latanoprost en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la IOP elevada y el tratamiento de enfermedades asociadas y afecciones causadas por IOP elevada.

20 En otro aspecto de la invención se proporciona una terapia de combinación, que comprende una cantidad eficaz del agonista del receptor A<sub>1</sub> de adenosina, y una cantidad eficaz del análogo de prostaglandina según las reivindicaciones.

La terapia de combinación es para el tratamiento de la IOP elevada. En una realización, la terapia de combinación es para el tratamiento de glaucoma.

25 El anterior compendio breve ampliamente describe las características y ventajas técnicas de ciertas realizaciones de la presente invención. Las ventajas técnicas adicionales se describirán en la descripción detallada de la invención que sigue. Novedosas características que se creen que son características de la invención se entenderán mejor a partir de la descripción detallada de la invención cuando se consideran en conexión con alguna característica y ejemplo adjunto.

### 30 **Breve descripción de los dibujos**

Figura 1: muestra la reducción en IOP (mmHg) en monos normotensos después de la dosis ocular de 100 mcg del Compuesto A a 4 horas después de la dosis ocular de un análogo de prostaglandina en comparación con la reducción en IOP después de la dosis de solo un análogo de prostaglandina.

35 Figura 2: muestra la reducción en IOP (% de cambio a partir de la línea base) en monos normotensos después de la dosis ocular de 100 mcg o Compuesto A a 4 horas después de la dosis ocular de un análogo de prostaglandina en comparación con la reducción en IOP después de la dosis de solo un análogo de prostaglandina.

40 Figura 3: muestra la reducción en IOP (mmHg) en monos normotensos después de (i) la dosis ocular del Compuesto A a 4 horas después de la dosis ocular de un análogo de prostaglandina en comparación con la reducción en IOP después de la dosis de solo un análogo de prostaglandina y (ii) dosis ocular de 500 mcg de Compuesto A inmediatamente después de la dosis ocular de un análogo de prostaglandina en comparación con la reducción en IOP después de la dosis de solo un análogo de prostaglandina.

45 Figura 4a: muestra la reducción en IOP (% de cambio a partir de la línea base) en monos normotensos después de (i) la dosis ocular del Compuesto A a 4 horas después de la dosis ocular de un análogo de prostaglandina en comparación con la reducción en IOP después de la dosis de solo un análogo de prostaglandina y (ii) la dosis ocular de 500 mcg del Compuesto A inmediatamente después de la dosis ocular de un análogo de prostaglandina en comparación con la reducción en IOP después de la dosis de solo un análogo de prostaglandina.

50 Figura 5: muestra la IOP media (mmHg) del ojo derecho tratado de monos normotensos (n=10) después de la administración tópica repetida dos veces al día del Compuesto A (65 µg/dosis; 130 µg/día) al ojo derecho después de dosis tópica una vez al día de Latanoprost (1,5 µg/dosis) al ojo derecho. El tratamiento de combinación se compara con la IOP media después la administración tópica repetida una vez al día de Latanoprost (1,5 µg/dosis) solo al ojo derecho. El ojo izquierdo recibió los controles (solución salina equilibrada para latanoprost y placebo para el Compuesto A) al mismo volumen que el ojo derecho. Las gráficas muestran valores de IOP media medidos durante varios días.

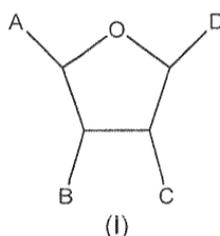
Figura 6: muestra el porcentaje de cambio medio en IOP a partir de la línea base del ojo derecho tratado de monos normotensos (n=10) después de administración tópica dos veces al día del Compuesto A (65 µg/dosis; 130 µg/día) al ojo derecho después de dosis tópica una vez al día de Latanoprost (1,5 µg/dosis) al ojo derecho. El tratamiento de combinación se compara con el porcentaje de cambio medio en IOP a partir de la línea base después de la administración tópica repetida una vez al día de Latanoprost (1,5 µg/dosis) solo al ojo derecho. El ojo izquierdo recibió los controles (solución salina equilibrada para latanoprost y placebo para el Compuesto A) al mismo volumen que el ojo derecho. Las gráficas muestran el porcentaje de cambio medio a partir de la línea base de la IOP medida durante varios días.

**Descripción detallada de la invención**

10 La presente invención se define por las reivindicaciones adjuntas. En la presente memoria se describe una terapia de combinación, que comprende una cantidad eficaz de un agonista del receptor A<sub>1</sub> de adenosina, concretamente el compuesto A, y una cantidad eficaz de un análogo de prostaglandina seleccionado entre latanoprost, travoprost, unoprostona y bimatoprost para su uso para reducir la presión intraocular en un ojo de un sujeto en necesidad de lo mismo. La combinación también puede ser útil para el tratamiento de enfermedades y afecciones causadas por IOP elevada en un humano, tal como glaucoma (por ejemplo, glaucoma de tensión normal), OHT y POAG.

*Compuestos y métodos de tratamiento*

Los compuestos de Fórmula I tienen la siguiente estructura:



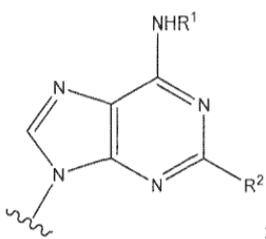
o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,

20 en donde

A es -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>ONO<sub>2</sub> o -CH<sub>2</sub>OSO<sub>3</sub>H;

B y C son -OH;

D es



25 A y B son *trans* uno con respecto al otro;

B y C son *cis* uno con respecto al otro;

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

30 R<sup>1</sup> es -H, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, -arilo, -heterociclo monocíclico de 3 a 7 miembros, -heterociclo bicíclico de 8 a 12 miembros, -cicloalquilo monocíclico C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, -cicloalquenilo monocíclico C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, -cicloalquilo bicíclico C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub>, -cicloalquenilo bicíclico C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub> -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(cicloalquilo monocíclico C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(cicloalquenilo monocíclico C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(cicloalquilo bicíclico C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(cicloalquenilo bicíclico C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub>), o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo;

R<sup>2</sup> es -H, halo, -CN, -NHR<sup>4</sup>, -NHC(O)R<sup>4</sup>, -NHC(O)OR<sup>4</sup>, -NHC(O)NHR<sup>4</sup>, -NHNHC(O)R<sup>4</sup>, -NHNHC(O)OR<sup>4</sup>, -NHCNHC(O)NHR<sup>4</sup> o -NH-N=C(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>;

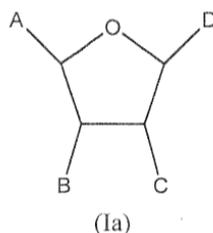
35 R<sup>4</sup> es -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>, -arilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(heterociclo monocíclico de 3 a 7 miembros), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(heterociclo bicíclico de 8 a 12 miembros), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(cicloalquilo monocíclico C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(cicloalquenilo

monocíclico C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(cicloalquilo bicíclico C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(cicloalqueno bicíclico C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub>), -C≡C-(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo) o -C≡C-arilo;

5 R<sup>6</sup> es -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, -arilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(heterociclo monocíclico de 3 a 7 miembros), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(heterociclo bicíclico de 8 a 12 miembros), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(cicloalquilo monocíclico C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(cicloalqueno monocíclico C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(cicloalquilo bicíclico C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(cicloalqueno bicíclico C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(cicloalqueno monocíclico C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -fenilén-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOH, o -fenilén-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COO-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>);

10 R<sup>7</sup> es -H, -C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> alquilo, -arilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-arilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(heterociclo monocíclico de 3 a 7 miembros), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(heterociclo bicíclico de 8 a 12 miembros), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(cicloalquilo monocíclico C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(cicloalqueno monocíclico C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(cicloalqueno bicíclico C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub>) o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(cicloalquilo bicíclico C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub>) y cada n es independientemente un número entero que oscila entre 1 a 5.

En la presente memoria también se describen los compuestos de Fórmula Ia:



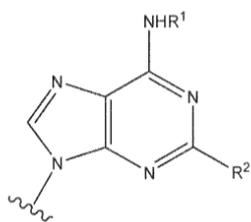
o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,

en donde

15 A es -CH<sub>2</sub>ONO<sub>2</sub> o -CH<sub>2</sub>OSO<sub>3</sub>H;

B y C son -OH;

D es



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

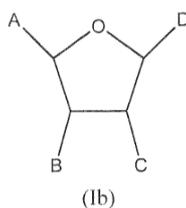
20 B y C son *cis* uno con respecto al otro;

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

R<sup>1</sup> es -cicloalquilo monocíclico C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, -heterociclo monocíclico de 3 a 7 miembros o -cicloalquilo bicíclico C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub>;

y R<sup>2</sup> es -H o -halo.

25 En aún otra realización, los compuestos de Fórmula I son de la Fórmula Ib:



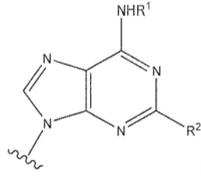
o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,

en donde

A es  $-\text{CH}_2\text{ONO}_2$ ;

B y C son  $-\text{OH}$ ;

D es



5

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

B y C son *cis* uno con respecto al otro;

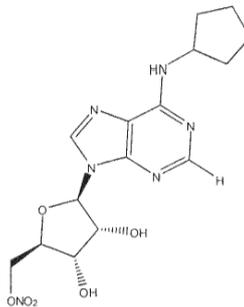
C y D son *cis* o *trans* uno con respecto al otro;

10 R<sup>1</sup> es -cicloalquilo monocíclico C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, -heterociclo monocíclico de 3 a 7 miembros o -cicloalquilo bicíclico C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub>;  
y

R<sup>2</sup> es -H o -halo.

Según la presente invención el compuesto de Fórmula I es

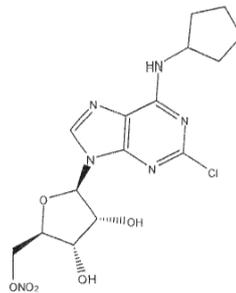
Compuesto A



15 ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(ciclopentilamino)-9H-purin-9-yl)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-yl)metil nitrato,

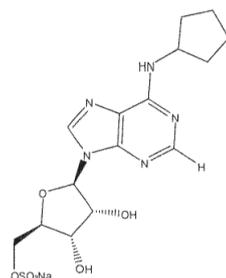
En la presente memoria también se describen los siguientes compuestos B-J, los cuales no son parte de la presente invención.

Compuesto B

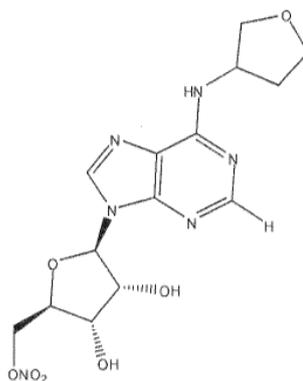


20 ((2R,3S,4R,5R)-5-(2-cloro-6-(ciclopentilamino)-9H-purin-9-yl)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-yl)metil nitrato,

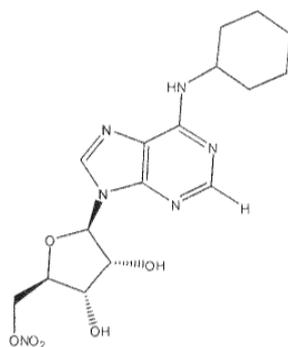
Compuesto C



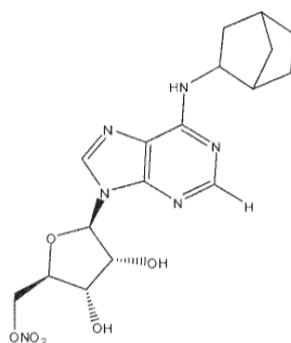
((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(ciclopentilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil sulfato de sodio,  
Compuesto D



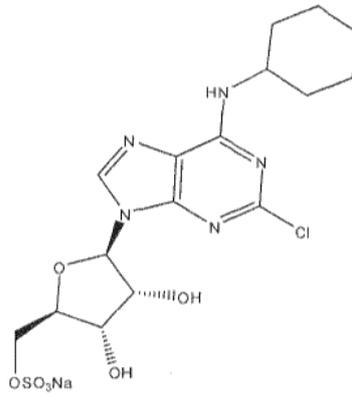
5 ((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(6-(tetrahidrofuran-3-ilamino)-9H-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)metil nitrato,  
Compuesto E



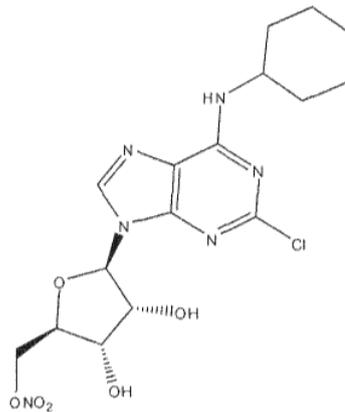
((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(ciclohexilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil nitrato,  
Compuesto F



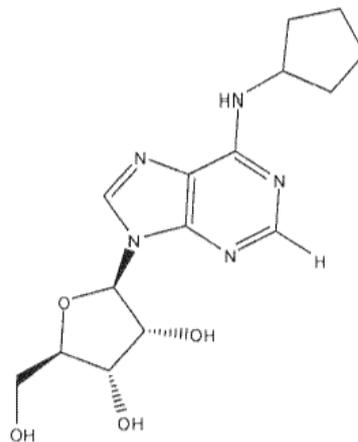
((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(biciclo-[2.2.1]-heptan-2-ilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil nitrato,  
 Compuesto G



5 ((2R,3S,4R,5R)-5-(2-cloro-6-(ciclohexilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil sulfato de sodio,  
 Compuesto H

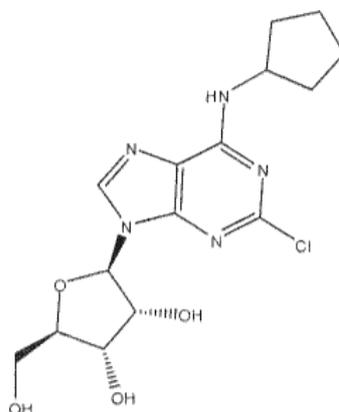


((2R,3S,4R,5R)-5-(2-cloro-6-(ciclohexilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil nitrato,  
 Compuesto I



10 ((2R,3R,4S,5R)-2-(6-(ciclopentilamino)-9H-purin-9-il)-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3,4-diol (N6 Ciclopentil adenosina (CPA)), y

## Compuesto J



(2R,3R,4S,5R)-2-(2-cloro-6-(ciclopentilamino)-9H-purin-9-il)-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3,4-diol (N6 Ciclopentil adenosina (CCPA)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 Según la invención, el agonista del receptor A<sub>1</sub> de adenosina es el Compuesto A, ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(ciclopentilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil nitrato, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En otra realización más de la combinación oftálmica, el agonista del receptor A<sub>1</sub> de adenosina es el Compuesto A, ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(ciclopentilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil nitrato, y el análogo de prostaglandina Lataprost.

Puede ser útil proporcionar definiciones de ciertos términos a usar en la presente memoria. A menos que se indique lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen el mismo significado que comúnmente se entiende por un experto en la técnica a la cual pertenece esta invención.

15 La invención proporciona una combinación de agentes terapéuticos y la administración de la combinación de agentes para tratar la presión intraocular elevada (IOP), así como afecciones causadas por IOP elevada. Tal como se usa en la presente memoria, una "combinación de agentes" y términos similares se refiere a una combinación de dos tipos de agentes: (1) agonistas del receptor A<sub>1</sub> de adenosina (por ejemplo, compuestos de Fórmula 1) y/o metabolitos, sales, solvatos y racematos farmacológicamente activos de los agonistas del receptor A<sub>1</sub> de adenosina y (2) análogos de prostaglandina (por ejemplo, latanoprost) y/o metabolitos, sales, solvatos y racematos farmacológicamente activos de análogos de prostaglandina. Los metabolitos farmacológicamente activos incluyen aquellos que son inactivos pero se convierten en formas farmacológicamente activas en el cuerpo después de la administración.

25 La administración de la combinación incluye la administración de la combinación en una formulación única o forma farmacéutica unitaria, la administración de los agentes individuales de la combinación al mismo tiempo pero por separado, o la administración de los agentes individuales de la combinación secuencialmente por cualquier vía adecuada. La dosificación de los agentes individuales de la combinación puede requerir administración más frecuente de uno de los agentes en comparación con el otro agente en la combinación. Por lo tanto, para permitir la dosis apropiada, los productos farmacéuticos empaquetados pueden contener una o más formas farmacéuticas que contengan la combinación de agentes, y una o más formas farmacéuticas que contengan una de las combinaciones de agentes, pero no el(los) otro(s) agente(s) de la combinación.

Una "cantidad eficaz" de una combinación de agentes (por ejemplo, un agonista del receptor A<sub>1</sub> de adenosina y un análogo de prostaglandina) es una cantidad suficiente para proporcionar un mejoramiento observable sobre las señales y síntomas clínicamente observables de la línea base del trastorno depresivo tratado con la combinación.

35 El término "tratar" se usa en la presente memoria para querer decir mitigar, reducir o aliviar al menos un síntoma de una enfermedad en un sujeto. Por ejemplo, en relación con glaucoma, el término "tratar" puede significar reducir o aliviar la presión intraocular elevada. Dentro del significado de la presente invención, el término "tratar" también indica detener, retrasar el inicio (es decir, el periodo anterior a 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 querer decir prevenir, retrasar o tratar, o todo, como sea apropiado, el desarrollo o continuación o agravamiento de una enfermedad en el sujeto.

El término "sujeto" se pretende que incluya animales, que son capaces de padecer o están aquejados de IOP elevada, así como afecciones causadas por IOP elevada. Ejemplos de sujetos incluyen mamíferos, por ejemplo,

seres humanos, perros, vacas, caballos, cerdos, ovejas, cabras, gatos, ratones, conejos, ratas y animales no humanos transgénicos. En ciertas realizaciones, el sujeto es un ser humano, por ejemplo, un ser humano que padece de, en riesgo de padecer de, o potencialmente capaz de padecer de IOP, o afecciones causadas por IOP elevada.

- 5 El término “aproximadamente” o “más o menos” normalmente significa dentro del 20 %, más preferiblemente dentro del 10 %, y lo más preferiblemente aún dentro del 5 % de un valor o intervalo dado. Alternativamente, especialmente en sistemas biológicos, el término “aproximadamente” significa dentro de aproximadamente un log (es decir, un orden de magnitud) preferiblemente dentro de un factor de dos de un valor dado.

- 10 El uso de los términos “un” y “uno/una” y “el/la” y referentes similares en el contexto de la descripción de la invención (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) se interpretan que cubren tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en la presente memoria o claramente se contradiga por el contexto. Los términos “que comprende”, “que tiene”, “que incluye” y “que contiene” son para ser interpretados como términos indefinidos (es decir, que significan “que incluyen, pero no se limitan a”) a menos que se indique lo contrario. La relación de intervalos de valores en la presente memoria simplemente tiene la intención de servir como forma abreviada para referirse individualmente a cada valor separado que caen dentro del intervalo, a menos que se indique lo contrario en la presente memoria, y cada valor separado se incorpora en la memoria como si estuvieran enumerados individualmente en la presente memoria.

Realizaciones de la presente invención proporcionan combinaciones útiles para tratar la reducción y control de la presión intraocular (IOP) elevada o normal y/o tratar el glaucoma.

- 20 La adenosina es un nucleósido de purina que modula muchos procesos fisiológicos. La señalización celular por adenosina se da a través de cuatro subtipos de receptor de adenosina:  $A_1$ ,  $A_{2A}$ ,  $A_{2B}$  y  $A_3$  como se informa 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  $A_1$  de adenosina bajan la IOP en ratones, conejos y monos (Tian B. et al., *Exp. Eye Res.* 64:979-989, 1997; Croson 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 indicado que los agonistas del receptor  $A_1$  de adenosina en el ojo dirigen la ruta de salida convencional vía la red trabecular (Husain S. et al. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 320:258-265, 2007), no se ha excluido la reducción de IOP vía otras rutas.

- 25 En una realización en la presente memoria, se proporciona una combinación oftálmica o kit para su uso en la reducción de la presión intraocular, que comprende i) un agonista del receptor  $A_1$  de adenosina y ii) un análogo de prostaglandina según las reivindicaciones para su uso en la reducción de la presión intraocular elevada en un ojo de un sujeto.

- 30 En otra realización el análogo de prostaglandina es latanoprost. El agonista de  $A_1$  es el Compuesto A. En la presente memoria se describe un método de tratamiento del glaucoma de tensión normal, que comprende la administración a un ojo afectado de un sujeto una cantidad eficaz de una combinación del Compuesto A y latanoprost. En la presente memoria se describe un método de tratamiento de OHT, que comprende la administración a un ojo afectado de un sujeto una cantidad eficaz de una combinación del Compuesto A y latanoprost. En la presente memoria se describe un método de tratamiento de POAG, que comprende la administración a un ojo afectado de un sujeto una cantidad eficaz de una combinación del Compuesto A y latanoprost. En una realización de la combinación, aproximadamente 0,05 mg/ml a aproximadamente 7,0 mg/ml del Compuesto A se aplica a un ojo afectado de un sujeto desde 1 a 4 veces al día. En una realización, aproximadamente 20 a 700  $\mu\text{g}$  del Compuesto A se aplica a un ojo afectado de un sujeto desde 1 a 4 veces al día. En una realización, aproximadamente 20 a 350  $\mu\text{g}$  del Compuesto A se aplica a un ojo afectado de un sujeto desde 1 a 4 veces al día. El Compuesto A se puede administrar en gotas, por ejemplo, 1 a 2 gotas. En una realización aproximadamente 30  $\mu\text{g}/\text{ml}$  a aproximadamente 50  $\mu\text{g}/\text{ml}$  de la prostaglandina se aplica a un ojo afectado. En una realización el sujeto es un ser humano.

- 45 Se reconoce que los compuestos de Fórmula I pueden contener uno o más centros quirales.

- Además, 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 la enfermedad sin efectos indeseables indebidos tales como reacciones alérgicas o toxicidad. Sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen, pero no se limitan a, sales de adición ácida tales como acetato, citrato, benzoato, lactato o fosfato y sales de adición básica tales como de litio, sodio, potasio o aluminio.

- 50 Tal como se usa en la presente memoria, el término “agonista de  $A_1$ ” significa un agonista de  $A_1$  que tiene una afinidad al receptor  $A_1$  mientras que simultáneamente tiene una afinidad inferior a los receptores de adenosina  $A_2$  y  $A_3$ . Los compuestos A a J descritos en la presente memoria tienen afinidades al receptor  $A_1$  considerablemente mayores que sus respectivas afinidades a los receptores  $A_{2A}$  y  $A_3$ . Los datos de selectividad de  $A_1$  para los compuestos A a J se resumen en la Tabla de a continuación.

Compuesto	A <sub>1</sub> (Ki (nm)) Potencia	Selectividad A <sub>1</sub> >A <sub>2A</sub> [KiA <sub>2</sub> (nm)/KiA <sub>1</sub> (nm)]	Selectividad A <sub>1</sub> >A <sub>3</sub> [KiA <sub>3</sub> (nm)/KiA <sub>1</sub> (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

Los métodos que se pueden usar para sintetizar estos compuestos se describen más adelante.

5 El término "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>" usado en la presente memoria se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene desde 1 a 15 átomos de carbono. Los grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub> 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 C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub> está sustituido con uno o más de los siguientes grupos: grupos -halo, -O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -OH, -CN, -COOR', -OC(O)R', -N(R')<sub>2</sub>, -NHC(O)R' o -C(O)NHR' en los que cada R' es independientemente -H o -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> no sustituido. A menos que se indique, el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub> es no sustituido.

15 El término "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>" usado en la presente memoria se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene desde 1 a 10 átomos de carbono. Los grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 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 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> está sustituido con uno o más de los siguientes grupos: grupos -halo, -O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -OH, -CN, -COOR', -OC(O)R', -N(R')<sub>2</sub>, -NHC(O)R' o -C(O)NHR' en los que cada R' es independientemente -H o -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> no sustituido. A menos que se indique, el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> es no sustituido.

20 El término "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" usado en la presente memoria se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene desde 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 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 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> es no sustituido.

25 El término "arilo" usado 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 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -OH, -CN, -COOR', -OC(O)R', -N(R')<sub>2</sub>, -NHC(O)R' o -C(O)NHR' en los que cada R' es independientemente -H o -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> no sustituido. A menos que se indique, el arilo es no sustituido.

30 El término "cicloalquilo monocíclico C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>" usado en la presente memoria es un anillo de cicloalquilo monocíclico no aromático saturado de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros. Los grupos cicloalquilo monocíclicos C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> representativos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. En una realización, el grupo cicloalquilo monocíclico C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> está sustituido con uno o más de los siguientes grupos: grupos -halo, -O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -OH, -CN, -COOR', -OC(O)R', -N(R')<sub>2</sub>, -NHC(O)R' o -C(O)NHR' en los que cada R' es independientemente -H o -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> no sustituido. A menos que se indique, el cicloalquilo monocíclico C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> es no sustituido.

35 El término "cicloalqueno monocíclico C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>" usado 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 entiende que cuando cualquiera de los dos grupos, junto con el átomo de carbono al que se unen forman un

grupo cicloalqueno monocíclico C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, el átomo de carbón al que los dos grupos se unen permanece tetravalente. Grupos cicloalqueno monocíclicos C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> representativos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropeno, ciclobuteno, 1,3-ciclobutadieno, ciclopenteno, 1,3-ciclopentadieno, ciclohexeno, 1,3-ciclohexadieno, ciclohepteno, 1,3-cicloheptadieno, 1,4-cicloheptadieno, 1,3,5-cicloheptatrieno, cicloocteno, 1,3-ciclooctadieno, 1,4-ciclooctadieno, 1,3,5-ciclooctatrieno. En una realización, el grupo cicloalqueno monocíclico C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> está sustituido con uno o más de los siguientes grupos: grupos -halo, -O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -OH, -CN, -COOR', -OC(O)R', -N(R')<sub>2</sub>, -NHC(O)R' o -C(O)NHR' en los que cada R' es independientemente -H o -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> no sustituido. A menos que se indique, el cicloalqueno monocíclico C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> es no sustituido.

El término "cicloalquilo bicíclico C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub>" usado en la presente memoria es un sistema de anillo de cicloalquilo bicíclico no aromático saturado de 8, 9, 10, 11 o 12 miembros. Los grupos cicloalquilo monocíclicos C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub> representativos incluyen, pero no se limitan a, decahidronaftaleno, octahidroindeno, decahidrobenzociclohepteno y dodecahidroheptaleno. En una realización, el grupo cicloalquilo bicíclico C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub> está sustituido con uno o más de los siguientes grupos: grupos -halo, -O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -OH, -CN, -COOR', -OC(O)R', -N(R')<sub>2</sub>, -NHC(O)R' o -C(O)NHR' en los que cada R' es independientemente -H o -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> no sustituido. A menos que se indique, el cicloalquilo bicíclico C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub> es no sustituido.

El término "cicloalqueno bicíclico C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub>" usado en la presente memoria es un sistema de anillo de cicloalqueno bicíclico no aromático saturado de 8, 9, 10, 11 o 12 miembros, que tiene al menos un doble enlace endocíclico. Se entiende que cuando cualquiera de los dos grupos, junto con el átomo de carbono al que se unen forman un grupo cicloalqueno bicíclico C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub>, el átomo de carbono al que los dos grupos se unen permanece tetravalente. Los grupos cicloalqueno bicíclicos C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub> representativos incluyen, pero no se limitan a, octahidronaftaleno, hexahidronaftaleno, hexahidroindeno, tetrahidroindeno, octahidrobenzociclohepteno, hexahidrobenzociclohepteno, tetrahidrobenzociclohepteno, decahidroheptaleno, octahidroheptaleno, hexahidroheptaleno y tetrahidroheptaleno. En una realización, el grupo cicloalqueno bicíclico C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub> está sustituido con uno o más de los siguientes grupos: grupos -halo, -O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -OH, -CN, -COOR', -OC(O)R', -N(R')<sub>2</sub>, -NHC(O)R' o -C(O)NHR' en los que cada R' es independientemente -H o -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> no sustituido. A menos que se indique, el cicloalqueno bicíclico C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub> es no sustituido.

El término "cantidad eficaz" usado en la presente memoria se refiere a una cantidad de un agonista del receptor A<sub>1</sub> de adenosina que es eficaz para: (i) tratar o prevenir IOP elevada; o (ii) reducir la IOP en un ser humano.

El término "halo" se usa en la presente memoria para referirse 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 con un átomo de N, O o S; o (ii) un cicloalquilo monocíclico no aromático o aromático de 5, 6 o 7 miembros en el que 1 a 4 de los átomos de carbono del anillo se han reemplazado independientemente con un átomo de N, O o S. Los heterociclos monocíclicos de 3 a 7 miembros no aromáticos se pueden unir por un átomo de nitrógeno, azufre o carbono del anillo. Los heterociclos monocíclicos de 3 a 7 miembros aromáticos se unen por un átomo por un átomo de carbono del anillo. Ejemplos representativos de un grupo de 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, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tiadiazolinilo, tiadiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiomorfolinilo, tiofenilo, triazinilo, 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 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -OH, -CN, -COOR', -OC(O)R', -N(R')<sub>2</sub>, -NHC(O)R' o -C(O)NHR' en los que cada R' es independientemente -H o -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> no sustituido. A menos que se indique, el heterociclo monocíclico de 3 a 7 miembros es no sustituido.

El término "heterociclo bicíclico de 8 a 12 miembros" se refiere a un cicloalquilo bicíclico no aromático o aromático de 8 a 12 miembros bicíclico en el que uno o ambos de los anillos del sistema de anillo bicíclico tienen 1 a 4 de sus átomos de carbono del anillo independiente reemplazados con un átomo de N, O o S. Incluidos en esta clase están los heterociclos monocíclicos de 3 a 7 miembros que se fusionan a un anillo de benceno. Un anillo no aromático de un heterociclo monocíclico de 8 a 12 miembros se une por un átomo de nitrógeno, azufre o carbono del anillo. Un heterociclo monocíclico de 8 a 12 miembros aromático se unen por un átomo de carbono del anillo. Ejemplos de heterociclos bicíclicos de 8 a 12 miembros incluyen, pero no se limitan a, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benztetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazolinilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, isobenzofuranilo, isoindazolilo, isoindolilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, ftalacínilo, pteridinilo, purinilo, quinoxalinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo y xantenilo. En una realización, cada anillo de un grupo heterociclo bicíclico de 8 a 12 miembros puede estar sustituido con uno o más de los siguientes grupos: grupos -halo, -O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -OH, -CN, -COOR', -OC(O)R', -N(R')<sub>2</sub>, -NHC(O)R' o -C(O)NHR' en los que cada R' es independientemente -H o -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> no sustituido. A menos que se indique, el heterociclo bicíclico de 8 a 12 miembros es no sustituido. Ejemplos representativos de un "grupo de fenileno" se describen a continuación:

La frase “sal farmacéuticamente aceptable”, usada en la presente memoria, es una sal de un ácido y un átomo de nitrógeno básico de un compuesto de purina. Sales como ejemplo incluyen, pero no se limitan a, sales de sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato de ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato de ácido, tartrato, oleato, tannato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formato, benzoato, glutamato, metanosulfato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). La sal farmacéuticamente aceptable también puede ser una sal de alcanfor sulfonato. El término “sal farmacéuticamente aceptable” también se refiere a una sal de un compuesto de purina que tiene un grupo funcional ácido, tal como un grupo funcional de 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 metales alcalinotérreos tales como calcio y magnesio; hidróxidos de otros metales, tales como aluminio y zinc; amonio y aminas orgánicas, tales como mono-, di- o tri-alquilaminas no sustituidas o sustituidas con hidroxilo, dicitclohexilamina; tributil amina; piridina; N-metil, N-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono-, bis-, o tris-(2-OH-alquilaminas inferiores), tales como mono-, bis- o tris-(2-hidroxi-etil)amina, 2-hidroxi-terc-butilamina, o tris-(hidroximetil)metilamina, N,N-di-alquilo inferior-N-(hidroxil-alquilo 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 de purina. Algunas estructuras químicas están representadas en la presente memoria usando líneas discontinuas y en negrita para representar enlaces químicos. Estas líneas discontinuas y en negrita representan estereoquímica absoluta. Una línea en negrita indica que un sustituyente está por encima del plano del átomo de carbono al cual está unido y una línea discontinua indica que un sustituyente está por debajo del plano del átomo de carbono al que está unido.

El término “sujeto” usado en la presente memoria es un mamífero, por ejemplo, un ser humano, ratón, rata, cobaya, perro, gato, caballo, vaca, cerdo, o primate no humano, tal como un mono, chimpancé o babuino. En una realización, el mono es un mono *Cynomolgus*. En una realización, el sujeto es un ser humano.

El término “tratar”, “tratado”, “que trata” o “tratamiento” incluye la disminución o alivio de al menos un síntoma asociado o causado por el estado, trastorno o enfermedad a tratar. En ciertas realizaciones, el tratamiento comprende la inducción de IOP elevada, seguido de la activación del compuesto de la invención, que de uno en uno reducirá o aliviará al menos un síntoma asociado o causado por la IOP elevada. Por ejemplo, el tratamiento puede ser la reducción de uno o varios síntomas de una enfermedad o la completa erradicación de un trastorno.

El término “uso” incluye uno cualquiera o más de las siguientes realizaciones de la invención, respectivamente: el uso en el tratamiento de IOP elevada; el uso para la fabricación de composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento de estas enfermedades, por ejemplo, en la fabricación de un medicamento; métodos de uso de los compuestos de la invención en el tratamiento de estas enfermedades; preparaciones farmacéuticas que tienen compuestos de la invención para el tratamiento de estas enfermedades; y compuestos de la invención para su uso en el tratamiento de estas enfermedades; según sea apropiado y conveniente, si no se indica lo contrario. En particular, las enfermedades a tratar y, por tanto, preferidas para el uso de un compuesto de la presente invención se seleccionan entre glaucoma, POAG u OHT.

El término “aproximadamente” o “más o menos” normalmente significa dentro del 20 %, más preferiblemente dentro del 10 %, y lo más preferiblemente aún dentro del 5 % de un valor o intervalo dado. Alternativamente, especialmente en sistemas biológicos, el término “aproximadamente” significa dentro de aproximadamente un log (es decir, un orden de magnitud) preferiblemente dentro de un factor de dos de un valor dado.

Tal como se usa en la presente memoria, el término “gota” o “gotas” se refiere a una cantidad de fluido oftálmicamente aceptable que se parece a una gota de líquido. En una realización, una gota se refiere a un volumen de líquido equivalente a aproximadamente 5  $\mu$ l a aproximadamente 200  $\mu$ l, por ejemplo, aproximadamente 30  $\mu$ l a aproximadamente 80  $\mu$ l. se refiere a un volumen de líquido equivalente a aproximadamente 5  $\mu$ l a aproximadamente 200  $\mu$ l, por ejemplo, aproximadamente 30  $\mu$ l a aproximadamente 80  $\mu$ l.

Las siguientes abreviaciones se usan en la presente memoria y tienen las definiciones indicadas: CCPA es 2-cloro-N6-ciclopentiladenosina; CPA es N6-ciclopentiladenosina; NECA es adenosina-5'-(N-etil)carboxamida; NMR es resonancia magnética nuclear; R-PIA es N6-(2-fenil-isopropil) adenosina, R-isómero; OHT es hipertensión ocular o POAG es glaucoma de ángulo abierto primario; HP $\beta$ CD es hidroxipropil  $\beta$ -ciclodextrina.

#### Dosis

La dosis óptima de la combinación de los agentes para el tratamiento de la IOP elevada se puede determinar empíricamente para cada individuo usando los métodos conocidos y dependerá de una diversidad de factores, que incluyen, aunque no se limitan a, el grado de avance de la enfermedad; la edad, peso corporal, salud general, género y dieta del individuo; el tiempo de administración; y otros medicamentos que tome el individuo. Las dosis óptimas se pueden establecer usando ensayo y procedimientos rutinarios que se conocen en la técnica. Las dosis diarias para los compuestos de fórmula I pueden ser 10  $\mu$ g a aproximadamente 2.000  $\mu$ g.

La cantidad de combinación de agentes que se pueden combinar con los materiales vehículos para producir una forma farmacéutica variará dependiendo del individuo tratado.

- 5 La frecuencia de dosificación puede variar dependiendo del compuesto usado y la afección de IOP elevada particular a tratar o prevenir y el historial médico del paciente/sujeto. En general, se prefiere el uso de la dosis mínima que es suficiente para proporcionar terapia eficaz. Generalmente se puede hacer un seguimiento de la eficacia terapéutica en los pacientes usando pruebas o ensayos adecuados para la afección de IOP a tratar o prevenir, que será familiar a los expertos en la técnica.

La forma farmacéutica se puede preparar mediante diversas técnicas convencionales de mezclado, pulverización y fabricación fácilmente claras a los expertos en la química de las formulaciones de fármaco

- 10 Los compuestos farmacológicos de la presente invención, particularmente el Compuesto A, y el análogo de prostaglandina, están presentes en las combinaciones, formas farmacéuticas, composiciones farmacéuticas y formulaciones farmacéuticas reveladas en la presente memoria en una relación en el intervalo de 100:1 a 1:100, más preferiblemente 1:10 a 1:100, por ejemplo, 1:15 a 1:60, por ejemplo, 1:20 a 1:50 (análogo de prostaglandina: agonista de A<sub>1</sub>). Las relaciones óptimas, dosis individuales y combinadas, y las concentraciones de los compuestos farmacológicos que producen eficacia sin toxicidad se basan en las cinéticas de la disponibilidad de los principios activos a sitios diana, y se determinan usando métodos conocidos por los expertos en la técnica.

#### Composiciones farmacéuticas

- 20 Las composiciones farmacéuticas o combinaciones proporcionadas en la presente memoria (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), particularmente el compuesto A, y un análogo de prostaglandina, por ejemplo, latanoprost) se pueden ensayar en estudios clínicos. Los estudios clínicos adecuados pueden ser, por ejemplo, estudios de intensificación de la dosis, abiertos, en pacientes con elevada IOP. Los efectos beneficiosos sobre la IOP elevada se pueden determinar directamente a través de los resultados de estos estudios que son conocidos por los expertos en la técnica. Tales estudios pueden ser, en particular, adecuados para comparar los efectos de una monoterapia usando los principios activos y una combinación de la invención. En una realización, la dosis de un compuesto de 25 fórmula (I), por ejemplo, el compuesto A, se intensifica hasta que se alcance la Dosis Máxima Tolerada, y se administra un análogo de prostaglandina con una dosis fijada. Alternativamente, un compuesto de fórmula (I), por ejemplo, compuesto A, se puede administrar en una dosis fijada y la dosis del análogo de prostaglandina se puede intensificar. Cada paciente puede recibir dosis de un compuesto de fórmula (I), por ejemplo, compuesto A, o bien diariamente o dos a cuatro veces al día. La eficacia del tratamiento se puede determinar en tales estudios, por 30 ejemplo, después de 12, 18 o 24 semanas mediante evaluación de las puntuaciones del síntoma cada 6 semanas.

- La administración de una combinación farmacéutica de la invención puede dar como resultado no solo un efecto beneficioso, por ejemplo, con respecto al alivio, retraso de la progresión de o inhibición de los síntomas de IOP elevada, sino también en más efectos beneficiosos sorprendentes, por ejemplo, menos efectos secundarios o una 35 calidad de vida mejorada, en comparación con una monoterapia que aplica solamente uno de los principios farmacéuticamente activos usados en la combinación de la invención.

Un beneficio adicional puede ser que se pueden usar dosis inferiores de los principios activos de la combinación de la invención, por ejemplo, que las dosis necesitan ser no solo más pequeñas, sino que también se pueden aplicar menos frecuentemente, lo cual puede disminuir la incidencia o gravedad de los efectos secundarios. Esto es de acuerdo con los deseos y requerimientos de los pacientes a tratar.

- 40 Es un objetivo de esta invención proporcionar una composición farmacéutica que comprenda una cantidad, que puede ser conjuntamente terapéuticamente eficaz en la reducción de IOP y/o la reducción del glaucoma. En esta composición, un compuesto de fórmula (I) y un análogo de prostaglandina se pueden administrar juntos, uno después del otro o por separado en una forma farmacéutica unitaria combinada o en dos formas farmacéuticas unitarias separadas.

- 45 Las composiciones farmacéuticas para la administración separada de ambos compuestos, se puede preparar de una manera conocida *per se* y son aquellas adecuadas para la administración ocular tópica a mamíferos (animales de sangre caliente), incluyendo seres humanos, que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un componente de la combinación farmacológicamente activa solo, por ejemplo como se indicó anteriormente, o en combinación con uno o más vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

#### 50 Formulaciones

- Las combinaciones de fármacos proporcionadas en la presente memoria se pueden formular mediante una diversidad de métodos claros a los expertos en la técnica de la formulación farmacéutica. Las formulaciones farmacéuticas adecuadas pueden contener, por ejemplo, desde aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 99,9 55 %, preferiblemente desde aproximadamente 1 % a aproximadamente 60 % de los principio(s) activo(s). Se apreciará que el contenido de unidad de un componente de la combinación contenido en una dosis individual de cada forma farmacéutica no necesita en sí misma constituir una cantidad eficaz puesto que la cantidad eficaz necesaria se puede alcanzar mediante la administración de una pluralidad de unidades de dosificación.

En particular, una cantidad terapéuticamente eficaz de cada componente de la combinación de la combinación de la combinación de la invención se puede administrar simultáneamente o secuencialmente y en cualquier orden. Por ejemplo, el método de reducción de la IOP según la invención puede comprender (i) la administración del primer agente (a) en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable y (ii) la administración de un agente (b) en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, simultáneamente o secuencialmente en cualquier orden, en cantidades conjuntamente terapéuticamente eficaces, por ejemplo, en dosificaciones diarias o intermitentes que corresponden a las cantidades descritas en la presente memoria. Los componentes individuales de la combinación de la combinación de la invención se pueden administrar por separado en diferentes momentos durante el transcurso de la terapia o al mismo tiempo en formas de combinación divididas o sencillas. Además, el término administración también abarca el uso de un profármaco de un componente de la combinación que se convierte *in vivo* en el componente de la combinación tal cual. Por lo tanto, la actual invención se entiende que abarca todos dichos regímenes de tratamiento simultáneo o alternante y el término "administración" se interpretará en consecuencia.

La dosificación eficaz de cada uno de los componentes de la combinación empleados en la combinación de la invención puede variar dependiendo del compuesto particular o composición farmacéutica empleada, la afección a tratar, la gravedad de la afección a tratar. Por tanto, el régimen de dosificación de la combinación de la invención se selecciona de acuerdo con una diversidad de factores que incluyen el historial médico del paciente. Un clínico o médico experto fácilmente puede determinar y prescribir la cantidad eficaz de los principios activos únicos requeridos para aliviar, hacer frente o detener el progreso de la afección.

Los compuestos según la fórmula I se pueden incorporar en diversos tipos de composiciones oftálmicas o formulaciones para administración. Los compuestos de fórmula I se pueden administrar directamente al ojo (por ejemplo, gotas o pomadas oculares tópicas; dispositivos de liberación lenta tales como esponjas de administración de fármaco farmacéuticas implantadas en el fondo de ojo o implantadas cerca de la esclerótica o dentro del ojo; inyecciones perioculares, conjuntivas, sub-tenon, intracamerales, intravitreales o intracanaliculares) usando técnicas bien conocidas por los expertos en la técnica. Además, se contempla que los agentes de la invención se pueden formular en dispositivos de injerto o implante intraocular.

Los compuestos de fórmula I preferiblemente están incorporados en las formulaciones oftálmicas tópicas con un pH de aproximadamente 4 a 8 para la administración al ojo. Una de dicha formulación es una formulación de suspensión acuosa descrita en detalle en el documento PCT/US2010/054040 y descrita más adelante en los ejemplos. Los compuestos se pueden combinar con conservantes, tensioactivos, potenciadores de la viscosidad, potenciadores de la penetración, tampones, cloruro de sodio oftalmológicamente aceptables y agua para formar una suspensión o solución oftálmica acuosa y estéril. Las formulaciones de solución oftálmica se pueden preparar disolviendo 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. Además, la solución oftálmica puede contener un agente para incrementar la viscosidad o solubilidad tal como hidroxipropil  $\beta$ -ciclodextrina (HP $\beta$ 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, que incluyen, pero no se limitan a, goma gellan y xantana. Para preparar formulaciones de pomadas oftálmicas, el principio activo se puede combinar con un conservante en un vehiculizante apropiado tal como aceite mineral, lanolina líquida, o petrolato blanco. Las formulaciones de gel oftálmico estéril se pueden preparar suspendiendo el compuesto en una base hidrófila preparada a partir de la combinación de, por ejemplo, carbopol-974, o similares, de acuerdo con las formulaciones publicadas para preparaciones oftálmicas análogas; se pueden incorporar conservantes y agentes de tonicidad.

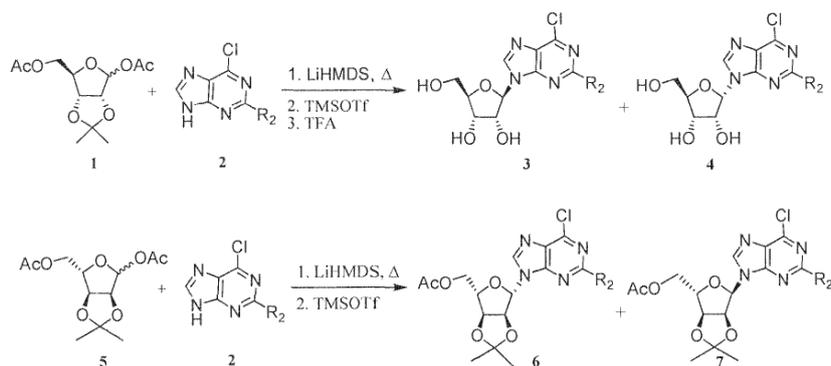
Los compuestos en realizaciones preferidas están contenidos en una composición en cantidades suficientes para bajar la IOP en pacientes que sufren de IOP elevada y/o mantener niveles de IOP normales en pacientes con POAG o OHT. Tales cantidades se denominan en la presente memoria como "una cantidad eficaz para controlar o reducir IOP", o más simplemente "una cantidad eficaz". Los compuestos normalmente estarán contenidos en estas formulaciones en una cantidad de 0,05 mg/ml a 7,0 mg/ml pero preferiblemente en una cantidad de 0,4 a 7,0 mg/ml. Por tanto, para la presentación tópica se administrarán 1 a 2 gotas de estas formulaciones a la superficie del ojo desde 1 a 4 veces al día, según el criterio del clínico experto.

## 50 Métodos de síntesis

Compuestos de acuerdo con la Fórmula I se pueden preparar usando procedimientos sintéticos descritos en la patente US 7.423.144, la divulgación de la cual está incorporada en la presente memoria en su totalidad, así como otros métodos publicados (véase Cristalli et al., *J. Med. Chem.* 35:2.363-2.369, 1992; Cristalli et al., *J. Med. Chem.* 37:1.720-1.726, 1994; Cristalli et al., *J. Med. Chem.* 38:1.462-1.472, 1995; y Camaioni et al., *Bioorg. Med. Chem.* 5:2.267-2.275, 1997), o usando los procedimientos sintéticos descritos a continuación.

El esquema 1 muestra métodos para producir intermediarios de nucleósido que son útiles para producir los compuestos de la invención

Esquema 1

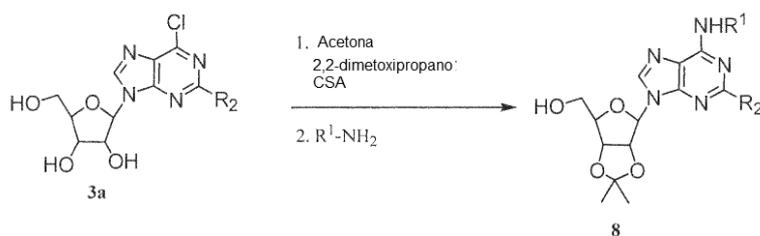


en donde  $R_2$  es como se definió anteriormente.

El compuesto de ribosa protegido de Fórmula 1 se puede acoplar a un compuesto de purina de Fórmula 2 usando hexametildisilazida de litio y trimetilsilil triflato, seguido de separación de acetonido usando ácido trifluoroacético para proporcionar intermediarios de nucleósido de Fórmula 3 y sus correspondientes otros anómeros de Fórmula 4. Igualmente, el diacetato de ribosa de Fórmula 5 se puede acoplar a un compuesto de Fórmula 2 usando hexametildisilazida de litio y trimetilsilil triflato para proporcionar los intermediarios de nucleósido protegidos por acetona de Fórmula 6 y sus correspondientes otros anómeros de Fórmula 7.

El esquema 2 muestra un método útil para producir los intermediarios de adenosina de Fórmula 8 que son útiles para producir los compuestos de la invención.

Esquema 2

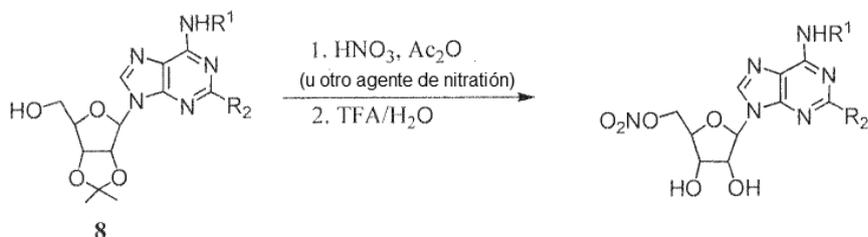


en donde  $R^1$  y  $R^2$  son como se definieron anteriormente.

El derivado de 6-cloroadenosina de fórmula 3a se convierte en su 2',3'-acetónida usando acetona y 2,2-dimetoxipropano en presencia de ácido sulfónico de alcanfor. La acetónida se puede derivar más usando una amina de fórmula  $R^1-NH_2$  en presencia de base para proporcionar compuestos de fórmula 8.

La metodología útil para producir otros compuestos de la invención está descrita en el Esquema 4.

Esquema 4

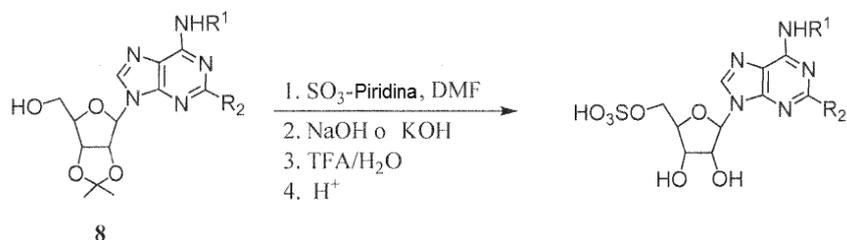


en donde  $R^1$  y  $R^2$  son como se definieron anteriormente.

Los intermediarios de adenosina de fórmula 8 se pueden convertir en sus análogos de 5'-nitrato usando ácido nítrico en presencia de anhídrido acético, u otros agentes de nitración, tales como  $MsCl/ONO_3$  o tetrafluorborato de nitronio. La separación de acetónida usando TFA/agua proporciona los compuestos de la invención.

La metodología útil para producir los derivados de purina de fórmula (1d) en donde  $R^3$  es  $-CH_2OSO_3H$  está descrita en el Esquema 6.

Esquema 6



en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se definieron anteriormente.

- 5 Los intermediarios de adenosina de fórmula 8 se pueden tratar con el complejo de trióxido de azufre-piridina para proporcionar el correspondiente intermediario de sal de piridina de ácido 5'-sulfónico. A continuación, el intermediario de sal de piridina se neutraliza usando NaOH o KOH, seguido de separación de acetona usando TFA/agua para proporcionar la correspondiente sal de sodio o potasio, respectivamente, de los derivados de purina de fórmula (Id) en donde A es -CH<sub>2</sub>OSO<sub>3</sub>H. El tratamiento de la sal de sodio o potasio con ácido acuoso fuerte, tal como ácido sulfúrico o clorhídrico, proporciona compuestos de la invención en donde A es -CH<sub>2</sub>OSO<sub>3</sub>H.

## 10 Ejemplos/Experimentos

- Los experimentos se condujeron en diez monos cynomolgus conscientes (*Macaca fascicularis*). Los monos no tenían enfermedad ocular y tenían lecturas de presión intraocular en el intervalo normal, y se clasificaron como monos normotensos. Antes del estudio, los monos previamente se aclimataron a los procedimientos del estudio (por ejemplo, dosis, tonometría, exámenes oculares y manejo), y se dejó un periodo de descanso antes de cada

15

El Compuesto A se administró en dos formulaciones diferentes:

1. Formulación de HPβCD (hidroxipropil-β-ciclodextrina)

En una formulación, el Compuesto A liofilizado a HPβCD en 1:20 (p/p) se reconstituyó con disolución salina al 0,9 % para inyección, USP.

- 20 2. Formulación de suspensión acuosa

La formulación acuosa comprendía de lo siguiente:

Ingrediente	%, p/v
Compuesto A, micronizado	2,0
CMC de sodio, 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.p. 290 a 300 mOsm)
NaOH/HCl (ajuste de pH)	pH 5,1±0,1
Agua purificada	c.s.p. 100

### Tratamiento 1

- 25 En el primer tratamiento, 10 monos recibieron de forma tópica 100 mcg del Compuesto A a 40 μl, formulado en una suspensión acuosa en un ojo de estudio y se aplicó de manera tópica control de vehiculizante/placebo en el ojo contralateral. Durante el estudio, se midieron las presiones intraoculares (IOP) de tanto el ojo de estudio como el ojo contralateral repetidamente usando un pneumotonometro calibrado después de una aplicación de un anestésico tópico (proparacaína). El control en el primer tratamiento era una composición de 40 μl de cloruro de sodio (NaCl) al 0,8 %, citrato al 0,15 %, cloruro de benzalconio al 0,01 %, polisorbato 80 al 0,3 % y carboximetilcelulosa de sodio (Na) al 0,7 %.

#### Tratamiento 2

En el segundo tratamiento, 10 monos recibieron latanoprost (Xalatan™) dosificado de manera tópica por 2 gotas a 15 µl por separado (a una concentración de 50 mcg/ml) para una dosis total de 1,5 mcg en un ojo de estudio e inmediatamente después se recibió una dosis tópica adicional de 500 mcg del Compuesto A a 40 µl formulado en una solución de HPβCD en un ojo de estudio y vehiculizante/placebo de HPβCD en solución salina en el ojo contralateral.

#### Tratamiento 3

En el tercer tratamiento, 10 monos recibieron latanoprost (Xalatan™) dosificado por 2 gotas a 15 µl por separado (a una concentración de 50 mcg/ml) para una dosis total de 1,5 mcg en un ojo de estudio y 2 gotas de vehiculizante de solución salina en el ojo contralateral. Este tratamiento se realizó en dos momentos separados con un descanso suficiente entre los tratamientos. Las IOP de tanto el ojo de estudio como el ojo contralateral se midieron repetidamente usando pneumotonómetro calibrado después de una aplicación de un anestésico tópico (proparacaína).

#### Tratamiento 4

En el cuarto tratamiento, 10 monos recibieron latanoprost (Xalatan™) dosificado de manera tópica por 2 gotas a 15 µl por separado (a una concentración de 50 mcg/ml) para una dosis total de 1,5 mcg en un ojo de estudio y solución salina en el ojo contralateral. Más o menos 4 horas después, los monos recibieron la dosis tópica adicional de 100 mcg del Compuesto A a 40 µl formulada en una suspensión acuosa en el mismo ojo de estudio y vehiculizante/placebo de cloruro de sodio (NaCl) al 0,8 %, citrato al 0,15 %, cloruro de benzalconio al 0,01 %, polisorbato 80 al 0,3 % y carboximetilcelulosa de sodio (Na) al 0,7 % de forma tópica en el ojo contralateral. Las presiones intraoculares (IOP) de tanto el ojo de estudio como del ojo contralateral se midieron repetidamente usando un pneumotonómetro calibrado después de una aplicación de un anestésico tópico (proparacaína).

#### Tratamiento 5

En el quinto tratamiento, 10 monos recibieron latanoprost (Xalatan™) dosificado de manera tópica por 2 gotas a 15 µl por separado (a una concentración de 50 mcg/ml) para una dosis total de 1,5 mcg en un ojo de estudio y solución salina en el ojo contralateral. Más o menos 5 horas después, los monos recibieron la dosis tópica adicional de 100 mcg del Compuesto A a 40 µl formulada en una suspensión acuosa en el mismo ojo de estudio y vehiculizante/placebo de cloruro de sodio (NaCl) al 0,8 %, citrato al 0,15 %, cloruro de benzalconio al 0,01 %, polisorbato 80 al 0,3 % y carboximetilcelulosa de sodio (Na) al 0,7 % de forma tópica en el ojo contralateral. Las IOP de tanto el ojo de estudio como del ojo contralateral se midieron repetidamente usando un pneumotonómetro después de una aplicación de un anestésico tópico (proparacaína).

### Resultados

Los resultados de los tratamientos se ilustran en las Figuras 1 a 4. Los resultados del Tratamiento 1 se pueden ver en la Figura 1, los Tratamientos 2 y 3 en la Figura 2, los Tratamientos 3 y 4 en la Figura 3 y los Tratamientos 3 y 5 en la Figura 4. A partir de las gráficas en la Figura 1 se puede ver que muestra la reducción de IOP en (mmHg y % de cambio a partir de la línea base) después de la dosis ocular de 100 mcg de una suspensión acuosa del Compuesto A. Las gráficas en la Figura 2 muestran la reducción de IOP en (mmHg y % de cambio a partir de la línea base) después de la dosis ocular simultánea de 500 mcg de una suspensión de HPβCD del Compuesto A y 1,5 mcg de prostaglandina en relación a la reducción de IOP vista con la dosis ocular de 1,5 mcg de solo prostaglandina.

Las gráficas en la Figura 3 muestran la reducción de IOP en (mmHg y % de cambio a partir de la línea base) después de la dosis ocular de 100 mcg de una suspensión acuosa del Compuesto A dada 4 horas después de la dosis ocular de 1,5 mcg de prostaglandina en relación a la reducción de IOP vista con la dosis ocular de 1,5 mcg de solo prostaglandina. Las gráficas en la Figura 4 muestran la reducción de IOP en (mmHg y % de cambio a partir de la línea base) después de la dosis ocular de 100 mcg de una suspensión acuosa del Compuesto A dada 5 horas después de la dosis ocular de 1,5 mcg de prostaglandina en relación a la reducción de IOP vista con la dosis ocular de 1,5 mcg de solo prostaglandina. Se puede reconocer a partir de las Figuras 2 a 4 que se administraron dos dosis diferentes del Compuesto A y también se administró el Compuesto A simultáneamente con latanoprost y posterior a la administración de latanoprost en dos momentos diferentes. En cada grupo de estudio, se observó una reducción más significativa en IOP 1 hora después de la administración del Compuesto A en relación a la IOP de la administración de solo latanoprost.

### Estudio multidosis

Se condujo un estudio multidosis para evaluar el efecto de descenso de IOP de la administración tópica dos veces al día del Compuesto A en una formulación en suspensión en combinación con la administración de latanoprost tópica una vez al día en monos cynomolgus conscientes. Los animales recibieron latanoprost durante más o menos 2 semanas antes del tratamiento de combinación con el Compuesto A. Se hizo rutinariamente un seguimiento de IOP antes del tratamiento a través de los tratamientos de combinación.

Se formuló una formulación en suspensión de 1,625 mg/ml de Compuesto A en carboximetilcelulosa (CMC) de sodio al 0,7 %, polisorbato 80 al 0,3 %, cloruro de benzalconio al 0,01 %, ácido cítrico al 0,15 % y cloruro de sodio al 0,8 % (NaCl). El placebo contenía estos mismos ingredientes, excepto el Compuesto A. Se dosificó latanoprost (0,05 mg/ml) como se suministra comercialmente. Se aclimataron diez hembras, monos cynomolgus normotensos oculares (*Macaca fascicularis*), de 3 a 4 años de edad al comienzo del tratamiento, a la dosis tópica ocular y repetidas mediciones de IOP usando un pneumotonómetro (Model 30 Classic) sin anestesia general o sedación (conscientes) y se dosificaron como se indica en la Tabla 1.

Tabla 1 Dosis y régimen de tratamiento

Duración	Tratamiento ojo derecho <sup>a</sup>	Concentración dosis (mg/ml)	Nivel dosis ojo derecho (µg/dosis/ojo)	Tratamiento ojo izquierdo <sup>b</sup>	Nivel dosis ojo izquierdo	Volumen dosis (Nº de gotas/volumen [µl/gota])
2 semanas	Latanoprost (QD)	0,05	1,5	BSS (QD)	0	2/15
1 semana	Latanoprost (QD)	0,05	1,5	BSS (QD)	0	2/15
	Compuesto A Formulación en suspensión (BID)	1,625	65	Placebo Control (BID)	0	1/40

QD = Una vez al día

10 BID = dos veces al día

BSS = solución salina equilibrada.

a Para los ojos derechos, se dosificó latanoprost una vez al día comenzando más o menos 2 semanas antes del tratamiento de combinación; el fármaco se administró por dos gotas (1,5 µg) más o menos 1 minuto de separación. Para la combinación, el Compuesto A se dosificó como gota única a 65 µg/dosis BID (para una dosis total de 130 µg/día) más o menos 5 horas de separación.

15 b Para los ojos izquierdos, controles correspondientes respectivos, disolución salina equilibrada (BSS) para latanoprost y Placebo para el Compuesto A. Los volúmenes y el régimen eran iguales a de los ojos derechos tratados.

20 Se midió la presión intraocular de ambos ojos (tres lecturas/ojo/intervalo de tiempo con valores medios representados en las tablas de datos) comenzando más o menos 1 hora antes de la dosis, a Tiempo 0 (justo antes de la dosis), y después de la dosis en diversos intervalos de tiempo. Se calcularon los valores de IOP media y el porcentaje de cambio en los niveles de IOP a partir del nivel de la línea base. Las Figuras 5 y 6 muestran los datos resumidos de esta fase del estudio de los valores medios de IOP combinados de los tratamientos y las desviaciones estándar de la media para el control. La gráfica control incluye los valores medios combinados de todos los tratamientos (BSS solo y BSS en combinación con Placebo). Los niveles de IOP medios en el ojo control oscilan entre 21 y 22 mmHg.

## Resultados

Efecto de la administración tópica repetida una vez al día de Latanoprost sobre IOP

30 La Figura 5 muestra la IOP media (mmHg) y la Figura 6 muestra el porcentaje de cambio medio en IOP a partir de la línea base de cuatro sesiones de medición de IOP separadas después de la administración tópica repetida una vez al día de latanoprost a los ojos derechos de monos normotensos. Los niveles de IOP medios se redujeron a aproximadamente 2 mmHg en el valle pico ("peak trough") en los ojos tratados. Esto se correlacionó con más o menos 13 % de reducción a partir de los niveles de la línea base de IOP media. Después de los tratamientos repetidos con latanoprost durante dos semanas, la IOP de los ojos tratados era ligeramente inferior que la de los ojos control incluyendo en los tiempos de predosis.

35 Efecto de la administración tópica dos veces al día del Compuesto A en una formulación en suspensión (65 µg de Compuesto A/dosis) en combinación con latanoprost tópico una vez al día sobre IOP después del establecimiento de los niveles de IOP de estado estacionario con latanoprost tópico diario

La Figura 5 muestra la IOP media (mmHg) y 6 muestra el porcentaje de cambio medio en IOP a partir de la línea base de tres sesiones de medición de IOP de los ojos derechos tratados en monos normotensos después de la administración tópica repetida diariamente. El compuesto A (65 µg/dosis/ojo; 130 µg/ojo/día) se administró dos veces al día a los ojos derechos después de dosis tópica una vez al día de latanoprost (1,5 µg/dosis) a los ojos derechos.

5 Después del establecimiento de los niveles de IOP en el estado estacionario con latanoprost tópico diario más o menos dos semanas, el ojo derecho recibió tratamiento repetido dos veces al día del Compuesto A (65 µg/dosis, 130 µg/día) en combinación con latanoprost una vez al día (1,5 µg/ojo). El tratamiento de combinación mostró una mayor reducción en IOP en comparación con el de latanoprost solo 1 hora después de cada una de las dosis de dos veces al día (a Tiempo 0 y 5 horas) del Compuesto A. Las administraciones tópicas del Compuesto A causaron una rápida reducción en IOP en comparación con el nivel de IOP establecido por la administración de latanoprost tópica diaria.

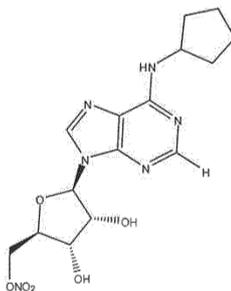
10 IOP se redujo a un mayor alcance con el tratamiento de combinación que el observado con solo latanoprost. En los valles pico, IOP se redujo a más o menos 12 % y 17 % después de la primera y segunda dosis diaria, respectivamente. Esta tendencia era coherente en cada sesión de IOP del tratamiento de combinación.

15 Se anticipa que se observará los resultados de un alcance similar o más significativo con más estudios preclínicos en monos hipertensos y similarmente se extenderá a otros animales incluyendo los seres humanos.

**REIVINDICACIONES**

1. Una combinación oftálmica que comprende

i)



5

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

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

ii) un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en latanoprost, travoprost, unoproston y bimatoprost, para su uso en la reducción de la presión intraocular elevada en un ojo de un sujeto.

10

2. La combinación para su uso según la reivindicación 1, en donde el compuesto (ii) es latanoprost.

3. La combinación para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde el compuesto (i) se aplica al ojo del sujeto simultáneamente, separadamente o secuencialmente a la aplicación del compuesto (ii) al ojo del sujeto.

15

4. La combinación para su uso según la reivindicación 1, en donde una o más gotas de aproximadamente 0,05 mg/ml a aproximadamente 7,0 mg/ml del compuesto (i) se aplican con aproximadamente 30 µg/ml a aproximadamente 50 µg/ml del compuesto (ii) al ojo del sujeto desde 1 a 4 veces al día.

5. La combinación para su uso según la reivindicación 4, en donde aproximadamente 20 a 700 µg, o 20 a 350 µg del compuesto (i) se aplican al ojo del sujeto desde 1 a 2 veces al día.

20

6. La combinación para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el compuesto (i) y el compuesto (ii) se administran de forma tópica como una o más gotas al ojo del sujeto.

7. La combinación para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento de enfermedades y afecciones causadas por presión intraocular elevada en un sujeto.

25

8. La combinación para su uso de la reivindicación 7, en donde las enfermedades y las afecciones causadas por la presión intraocular elevada en un ser humano se seleccionan entre el grupo que consiste en hipertensión ocular y glaucoma de ángulo abierto primario.

9. Un kit que comprende la combinación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en la reducción de la presión intraocular elevada en un ojo de un sujeto.

30

10. Una combinación que comprende i) ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(ciclopentilamino)-9H-purin-9-yl)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil nitrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y ii) un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en latanoprost, travoprost, unoproston y bimatoprost para su uso como medicamento.

Figura 1

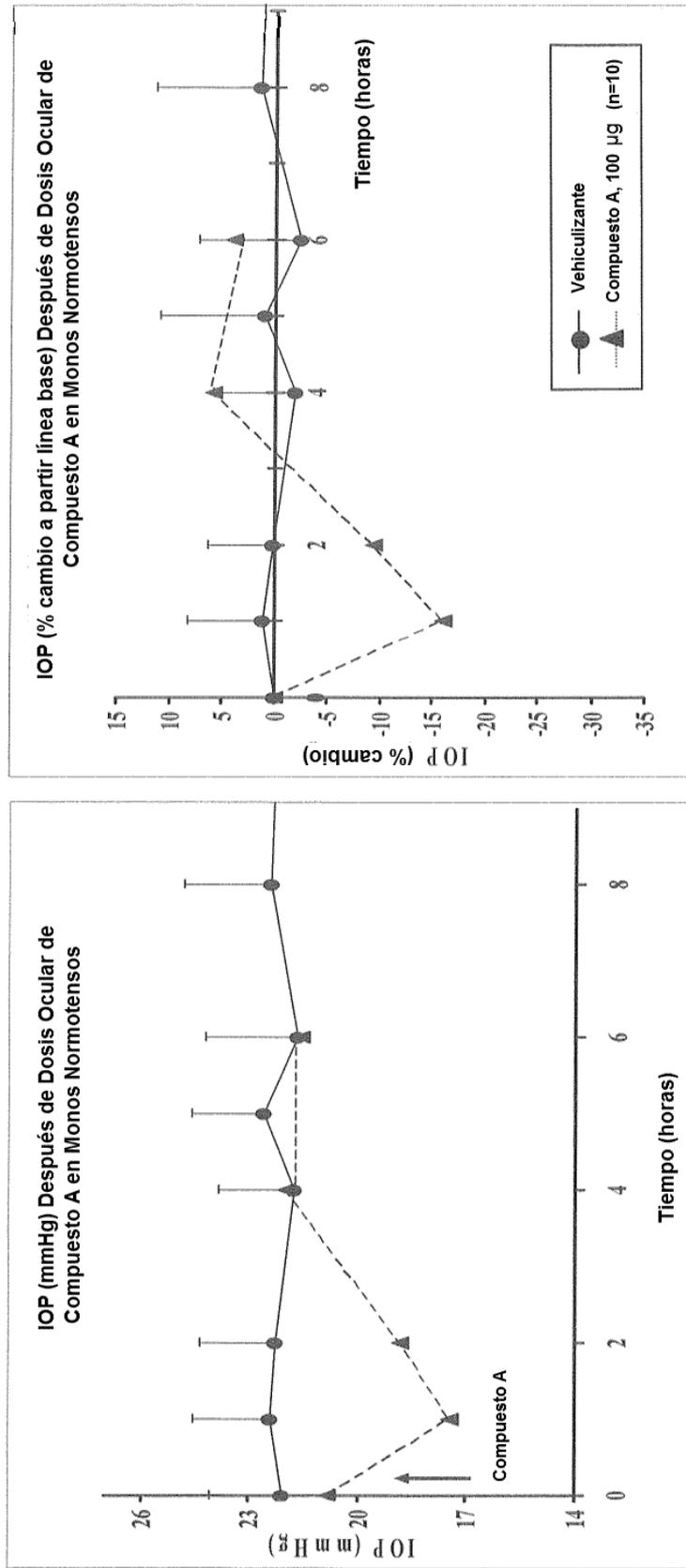


Figura 2

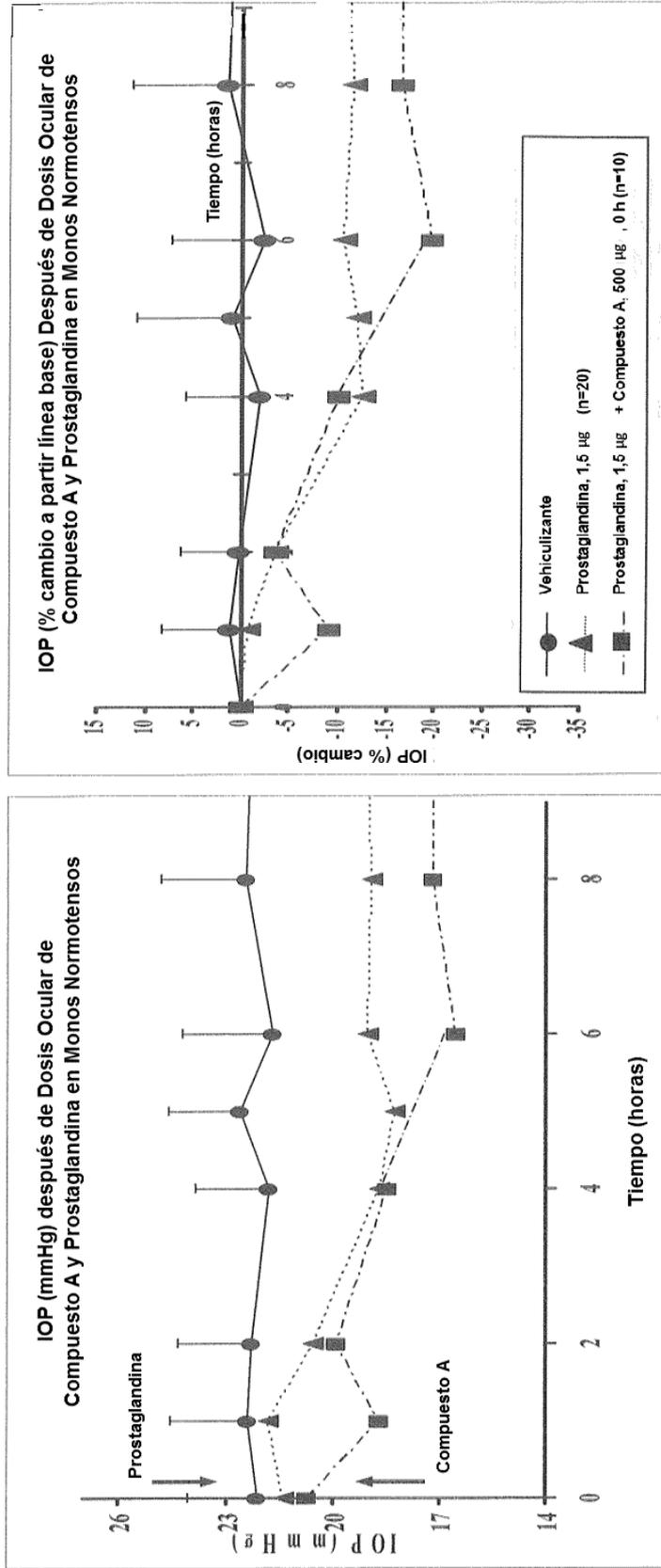


Figura 3

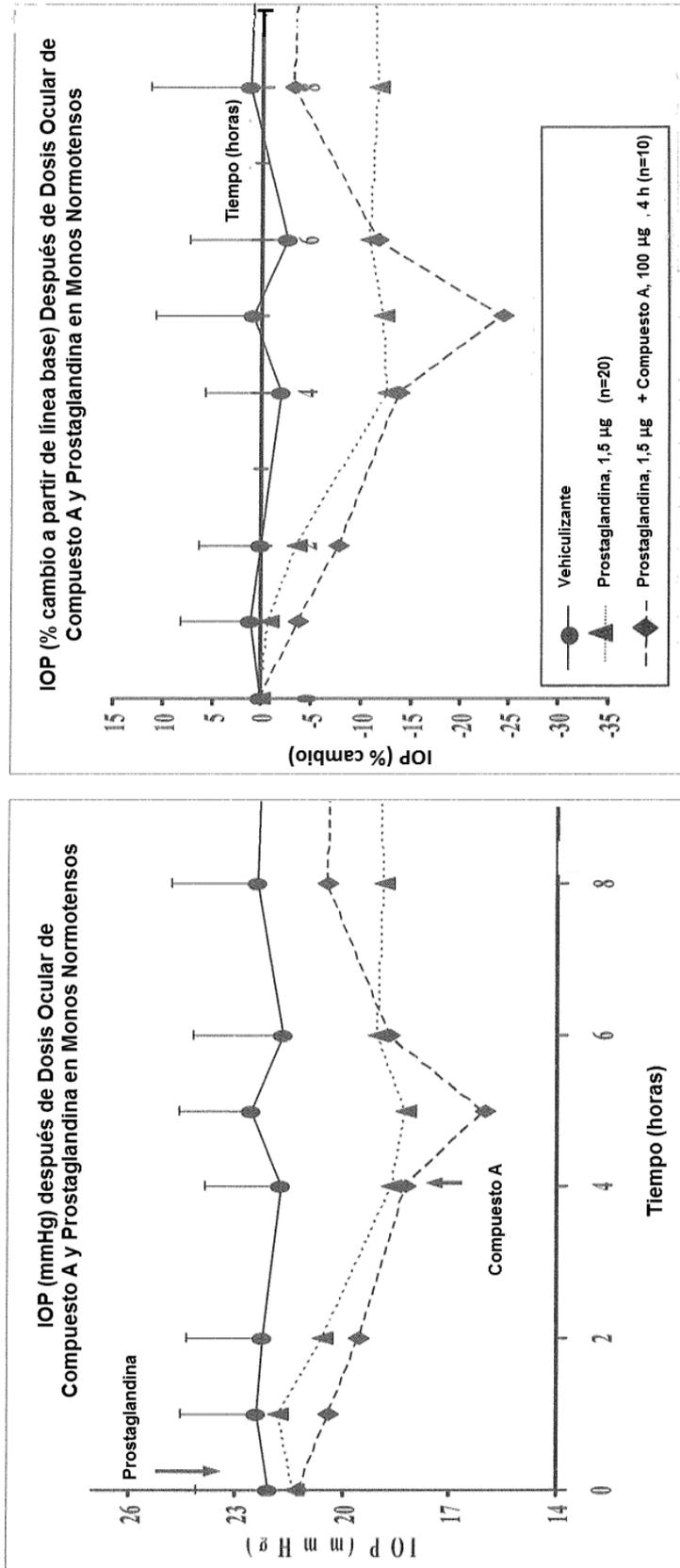


Figura 4

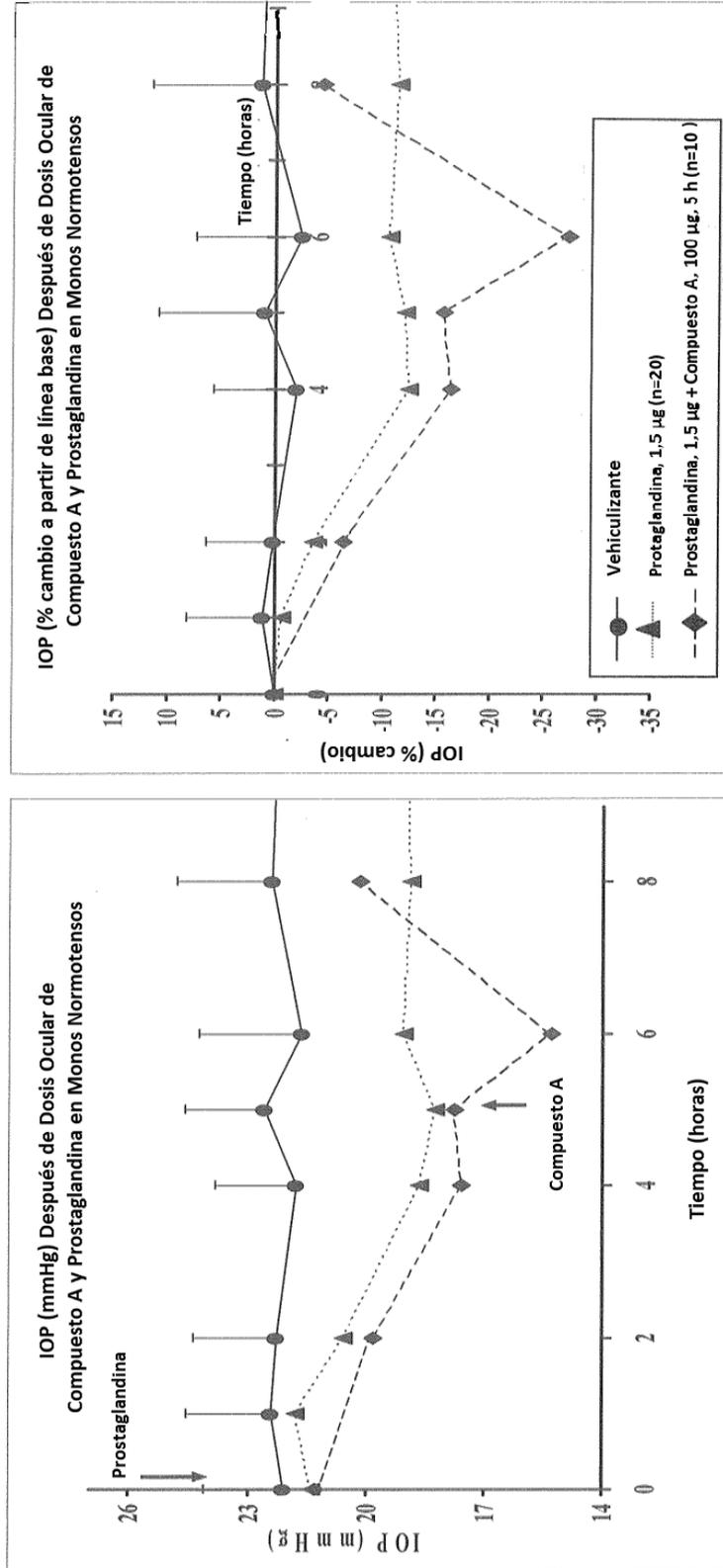


Figura 5  
IOP Media Medida durante Varios Días después de Administración Ocular Repetida de Latanoprost solo o en Combinación con Compuesto A en Monos Normotensos

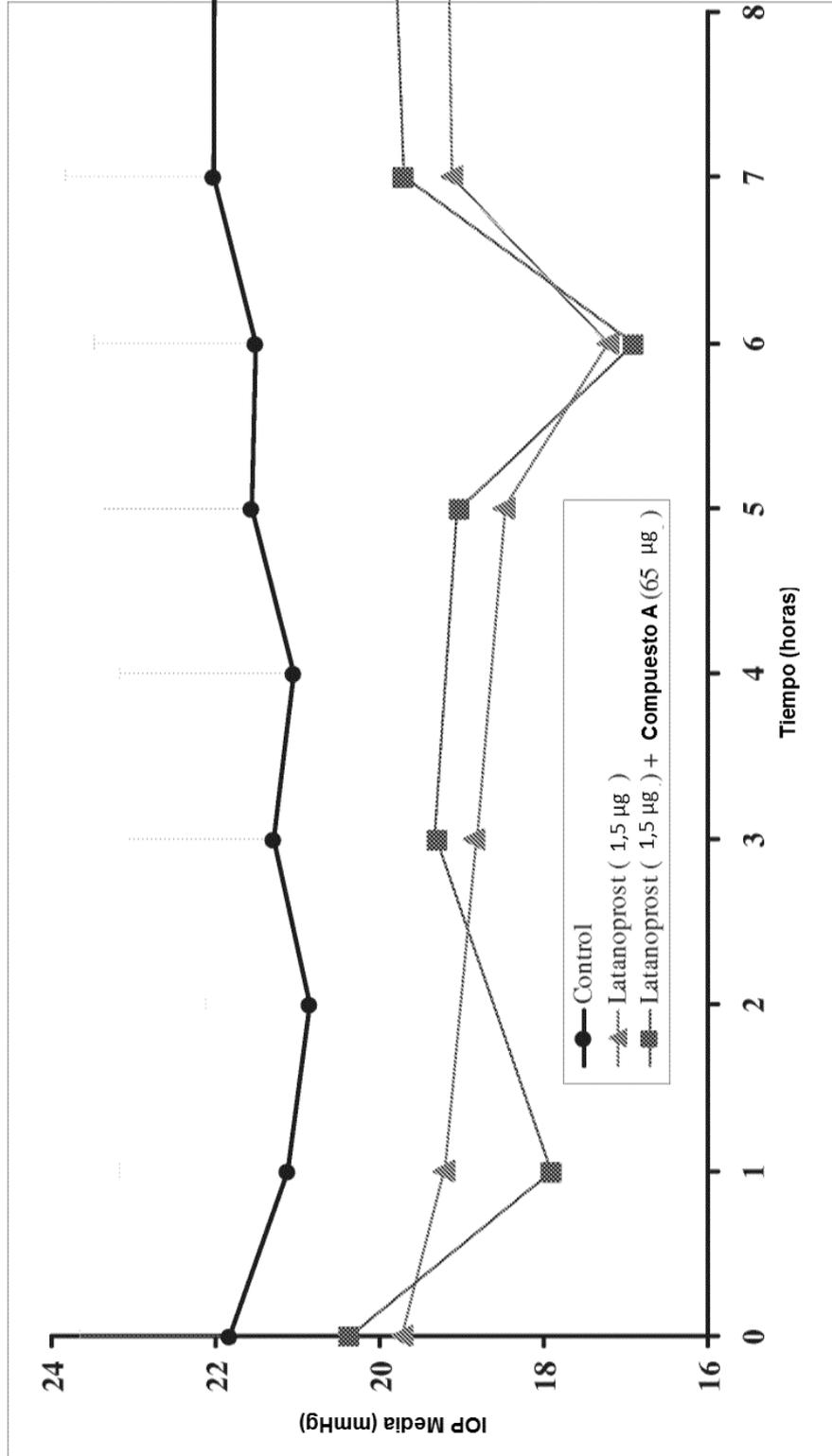


Figura 6  
 Porcentaje de Cambio Medio a partir de Línea Base en IOP Medida durante Varios Días Después de Administración Ocular Repetida de Latanoprost Solo o en Combinación con Compuesto A en Monos Normotensos

