



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-135136- -00000-0000

Fecha: 2012-08-10 15:56:46
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 61

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO COMBINACION, KIT Y METODO PARA REDUCIR LA PRESION INTRAOCULAR

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/7076

71. SOLICITANTE INOTEK PHARMACEUTICALS CORPORATION

DOMICILIO LEXINGTON ESTADO DE MASSACHUSETTS, E.U.A.

74. APODERADO LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE

22. BOGOTÁ, D.C., 10 AGO. 2012



No. 12-135136- -00000-0000

radicación

Fecha: 2012-08-10 15:56:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 61



DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

1	TIPO SE SOLICITUD	☒ Patente de invención	☐ Patente de Modelo de Utilidad
		☒ Capítulo I	☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
	Solicitud Internacional No.	PCT/ US2011/020808	Fecha 11.01.2011
	Publicación Internacional No.	WO 2011/085361 A1	Fecha 14.07.2011
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
	COMBINACIÓN, KIT Y MÉTODO PARA REDUCIR LA PRESIÓN INTRAOCULAR		
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
	A61K 31/7076		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
	INOTEK PHARMACEUTICALS CORPORATION		IDENTIFICACIÓN TIPO
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
	DIRECCIÓN	131 Hartwell Avenue, 1o. Piso	No. TELÉFONO
	CIUDAD	Lexington, Estado de Massachusetts, E.U.A.	CORREO ELECTRÓNICO
	PAIS		NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
	APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
1	Norman N. KIM - William K. MCVICAR - Thomas MCCAULEY - Rudolf A. BAUMGARTNER		E.U.A.
2			E.U.A.
3			E.U.A.
4			E.U.A.
5			E.U.A.
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
	PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD DIRECCIÓN
1	E.U.A.	MA	Weatford 2 Honeysuckle Road
2	E.U.A.	MA	Sudbury 31 Powers Road
3	E.U.A.	MA	Cambridge 85 Gore Street
4	E.U.A.	MA	Sudbury 22 Munnings Drive
5			
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE			IDENTIFICACION C.C. 79.397.879 de TP 68.995 del Bogotá C.S.J.
	DIRECCIÓN	Carrera 13 No. 37-43 Piso 12	No. TELÉFONO 285 7460
	CIUDAD	Bogotá, D.C.	CORREO ELECTRÓNICO info@castillograu.c om
	PAIS	Colombia	No. RADICACIÓN O PORTOCOLO DE PODER GENERAL

10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33)PAIS DE ORIGEN		CODIGO PAIS	(31) NUMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1	E.U.A.			
2			61/293,806	11.01.2010
3				
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen,				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente,				
12	DECLARACION SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicional de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de la patente.				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐				
Universidades públicas o privadas ☐				
Entidades sin ánimo de lucro ☐				
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos				
14	AUTORIZACION DE NOTIFICACION EN LINEA ☐ SI ☒ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	No.	Fecha.	
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL			
Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)				
Quis Felipe Castillo Gibsone KUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE				
17	ANEXOS			
Documentación Técnica		Documentación Jurídica		
Solicitud Internacional en Castellano				
1	☒ Descripción	No. De folios:	9	☒ Poderes, si fuera el caso.
2	☒ Reivindicaciones	No. Reivindicaciones:	10	☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante
3	☒ Dibujos y/o figuras	No. Folios:	11	☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado número de registro, si fuera al caso
4	☒ Resumen		12	☐ Copia de la licencia o autorización de conocimientos Tradicionales, o certificado o número de registro, si fuera el caso
5	☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso		13	☐ Reducción de tasas
6	☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso		Micro, pequeñas o medianas empresas	
7	☒ Arte final 12 x 12		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea	
8	☐ Anexo formato digital		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004	
			Universidades públicas o privadas	
			☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación	
			Entidades sin animo de lucro	
			☐ Copia de regido vigente en Cámara de comercio	
			☐ Hoja de información complementaria	
			☐ Otros, especificar	
			16	☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
			17	☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
			18	☐ Comprobante de pago de la tasa de concepto de excedente de palabras en la publicación
			19	☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10

The Commonwealth of Massachusetts

William Francis Galvin
Secretary of the Commonwealth

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by: Prabha Nadkarni

3. acting in the capacity of: Notary Public

4. bears the seal/stamp of: Prabha Nadkarni
whose commission expires on: February 1, 2013

Certified

5. at: Boston, Massachusetts

6. the: 17 April, 2012

7. by: the Secretary of the Commonwealth

8. No.: 1593257

9. Seal/stamp:

Great Seal of the Commonwealth

10. Signature:

William Francis Galvin
William Francis Galvin
Secretary of the Commonwealth



FOR PATENTS AND TRADEMARKS IN

COLOMBIA

PODER

POWER OF ATTORNEY

(1) INOTEK PHARMACEUTICALS CORPORATION

(1) Inotek Pharmaceuticals Corporation

domiciliado en (2) ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

domiciled in (2) the United States of America

nombra al Dr. Germán Castillo Grau y/o Adriana
Castillo Gibsone y/o Luis Felipe Castillo Gibsone

hereby appoint Dr. Germán Castillo Grau and/or
Adriana Castillo-Gibsone and/or Luis Felipe
Castillo-Gibsone

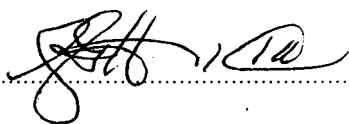
con oficinas en la Carrera 13 No. 37-43, Piso 12
en Santafé de Bogotá, D.C., Colombia como sus
representantes con poder especial amplio y
suficiente, para recabar de las oficinas y
autoridades Colombianas, administrativas,
judiciales o de policía, en primera o segunda
instancia, la Obtención de Patentes de
Invención, Registro de Marcas, de Diseños
Industriales, de Nombres y Enseñas
Comerciales, de Registros Sanitarios, Nombres
de Dominio, Variedades Vegetales, lo mismo
que traspasos, extensiones, renovaciones,
cambios de nombre y domicilio, registro de
licencias de explotación y registro de licencias
de uso referentes a tales actuaciones, a cuyo
efecto les faculta para dar ante dichas
autoridades todos los pasos necesarios al objeto
indicado, elevar solicitudes, formular
descripciones, enmiendas, protestas,
declaraciones, apelaciones y reclamos, solicitar
la aplicación de medidas cautelares, aceptar en
nuestro nombre y representación la Cesión de
derechos de invención y de patente de invención
que se nos haga por cualquier persona, abonar
todos los impuestos, cuotas y pagos
determinados por la ley, recibir todos los
documentos y valores, dando el descargo
respectivo, llenar cualesquiera otros requisitos,
desistir, y tomar en fin todas las medidas que
creyeren conducentes al resguardo de nuestros
intereses y en caso de presentarse oposiciones
para que intervengan como demandantes o
como demandados, con todas las demás
facultades legales necesarias. Este poder
comprende además las facultades de recibir,
desistir, transigir, comprometer, sustituir, revocar
sustituciones, recibir notificaciones y nombrar
apoderados judiciales o extra-judiciales

with offices at Carrera 13 No. 37-43, 12th Floor in
Bogotá, Colombia as our representatives with
special ample and sufficient power to obtain from
the offices and Colombian authorities,
administrative, judicial and police, in first or in
second instance, Patents of Invention,
registration of Trade or Service Marks, Industrial
Designs, of Commercial Names and Ensigns,
Health and Sanitary Registrations, Domain
Names, Plant Varieties, as well as assignments,
extensions, renewals, changes of names and
addresses, registration of licences of exploitation
and licences of use referring to said actions who
are empowered to take before said authorities all
of the necessary steps for the purposes
indicated, to file applications, to formulate
descriptions, corrections, protests, declarations,
appeals and claims, apply for precautionary
measures, to accept on our behalf and
representation the assignment of rights on
invention and titles of invention that may be done
to us by any person, to pay all taxes, quotas and
payments prescribed by law, to receive all the
documents and proceeds giving the respective
acquittance or receipt, to fulfill any other
requisites to desist and take in fact any other
measures that may be deemed conducive to the
safeguard of our interests, and in case
oppositions are presented to intervene as
plaintiff or defendant, with all necessary legal
faculties. This power includes the faculties to
receive, desist, compromise, transact, substitute
it in all or in part, to revoke substitutions, to
receive notifications and to appoint judicial or
extra-judicial attorneys.

Dado y firmado en (4)

Given and signed in (4)

Firma/Signature



MARCH 28, 2012

James G. Ham, III
Chief Financial Officer

Corporate Seal to be Affixed

DECLARACION NOTARIAL
(Individual)

A los días del mes de de
comparecí... personalmente ante mí, Notario
Público.....

A quien(es) doy fé de conocer y me consta que
es(son) la(s) persona(s) descrita(s) y firmante(s)
del documento que precede, declarando ante mí
que otorga(n) el mismo para los fines y
propósitos que en él se expresan.

El Notario Público

(Sociedades)

El infrascrito Notario certifica: que la firma que
antecede y dice James G. Ham III

.....
es auténtica; que el signatario desempeña el

cargo de Gerente Financiera

.....
de Inotek Pharmaceuticals Corporation

que tiene facultad para otorgar este poder; y que

dicha compañía está domiciliada en

Estados Unidos de America

y actualmente existe y está organizada de

Estado de Delaware
acuerdo a las leyes de

Estado de Delaware
Todos los hechos anteriores constan por
haber examinado los documentos respectivos y
de todo ello da fe

Dado y firmado en.....

State of MA
County of Medford
On this 28 day of March 20 12
before me, the undersigned Notary Public, personally
appeared Mr Ham (name of document signer),
proved to me through satisfactory evidence of
identification which were MADL to be the
person whose name is signed on the preceding or attached
document in my presence.

[Signature] (Official signature and seal of Notary)

NOTARIAL CERTIFICATE
(Individuals)

On this..... day..... of..... of.....
personally appeared before me, a Notary Public;

.....
to me known, and known to me be the person(s)
described in and who executed the foregoing
document, and he(they) duly acknowledged to
me that he(they) executed same for the uses
and purposes therein expressed.

Notary Public

(Corporations)

The undersigned Notary Public certifies: that

The preceding signature reading James G. Ham, III

is authentic; that the signor at present fills the

post of

Chief Financial Officer

of Inotek Pharmaceuticals Corporation

and that he/she is empowered to grant this
power;

and that said company is domiciled in

the United States of America

and actually exists and is organized in

accordance with the laws of the State of
Delaware

All the foregoing facts are known to the Notary

due to his/her having examined the respective

documents to which he/her, the Notary, attests.

Granted..... and..... signed
in.....

.....
(Official signature and seal of Notary)
document in my presence.
person whose name is signed on the preceding or attached
identification, which were..... to be the
proved to me through satisfactory evidence of
appeared before me the undersigned Notary Public, personally
(name of document signer).
On this..... day of....., 20.....
County of.....
State of.....
(With Apostilla)

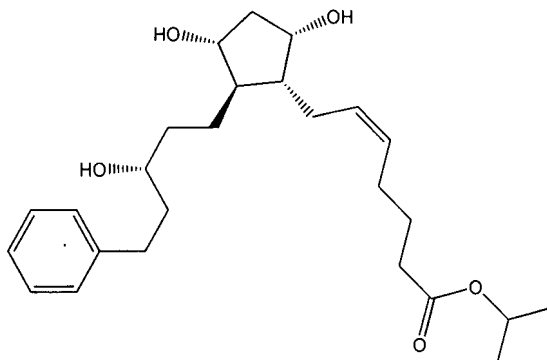
COMBINACIÓN, KIT Y MÉTODO PARA REDUCIR LA PRESIÓN INTRAOCULAR**SOLICITUDES RELACIONADAS**

- La presente solicitud reivindica la prioridad de la solicitud provisional de los Estados Unidos N.º 61/293,806 presentada el 11 de enero de 2010. Los contenidos de otras patentes, solicitudes de patente y referencias citadas en cualquier parte de la presente memoria descriptiva se incorporan a la presente en su totalidad a modo de referencia.

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

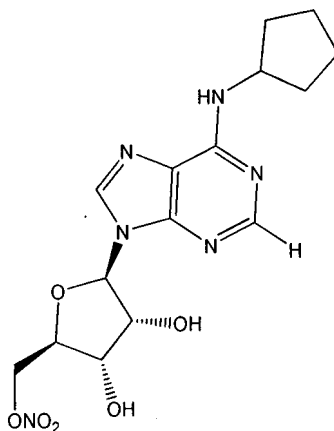
- La presente invención se refiere a una combinación o a un kit que comprenden un análogo de prostaglandina y un agonista del receptor de adenosina A₁ y a un método para reducir la presión intraocular (IOP) en una persona que utiliza dicha combinación o kit. En una realización, la invención se refiere a una combinación de latanoprost comercializada con la marca XalatanTM y un Compuesto A.

- El latanoprost es un análogo de prostaglandina F_{2α}. 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:



Latanoprost

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



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

✓

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El glaucoma se refiere a un grupo de neuropatías ópticas que se caracterizan por la pérdida de células del ganglio retinal y la atrofia del nervio óptico resultando en la pérdida del campo visual. La enfermedad es la causa principal de ceguera irreversible a nivel mundial y es la segunda causa de ceguera, después de las cataratas. Los ensayos clínicos han demostrado que una IOP elevada es un factor de riesgo principal para el glaucoma y ha validado la función de disminuir la IOP en el manejo del glaucoma.

El glaucoma se clasifica en base a tres parámetros: 1) la causa subyacente, es decir, primaria (idiopática) o secundaria (asociada con algún otro trastorno ocular o sistémico); 2) el estado del ángulo de la cámara anterior, es decir, el ángulo abierto (acceso abierto del humor acuoso de salida a la red trabecular) o ángulo cerrado (ángulo estrecho; la red trabecular se bloquea por aposición del iris periférico y de la córnea); y 3) cronicidad, es decir, aguda o crónica. A pesar de que existen las formas secundarias del glaucoma con etiologías claras (por ejemplo, la pseudo-exfoliación y la dispersión pigmentaria), la forma más común de glaucoma es el glaucoma primario de ángulo abierto (POAG).

La hipertensión ocular (OHT) es una condición donde la IOP se incrementa pero no se observan hallazgos glaucomatosos (Bell y Charleton, 2011 - <http://emedicine.medscape.com/article/1207470-overview>). El Estudio de Hipertensión Ocular demostró que los pacientes con OHT tienen un 10% de riesgo general de desarrollar glaucoma en 5 años y que este riesgo puede disminuirse a la mitad a través de un tratamiento médico que reduce la PIO. El latanoprost se describe, por ejemplo en las patentes de los Estados Unidos N.º 5,296,504; 5,422,368; 6,429,229 y 7,163,959, las cuales se incorporan en su totalidad a la presente a modo de referencia.

El latanoprost se ha utilizado como un fármaco oftálmico tópico para controlar la progresión del glaucoma o la hipertensión ocular reduciendo la presión intraocular. Es un análogo de prostaglandina que trabaja aumentando el flujo de salida del fluido acuoso de los ojos (a través del tracto uveoscleral). El latanoprost, que se comercializa como Xalatan™ se indica para reducir la presión intraocular elevada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular.

El solicitante ha estado realizando estudios clínicos con un agonista A₁. Estos estudios han sido descritos en la solicitud co-pendiente WO 2010/127210. El solicitante ha mostrado una reducción clínicamente significativa en la presión intraocular utilizando un agonista A₁ en seres humanos que sufren de glaucoma. Las memorias descriptivas de WO 2010/127210 se incorporan a la presente en su totalidad como si se establecieran en forma individual.

Recientemente, el solicitante ha realizado estudios pre clínicos y ha descubierto que el uso de una combinación de un agonista A₁, específicamente un Compuesto A y un análogo de

6

prostaglandina, específicamente latanoprost, generó una reducción significativa de la IOP en monos normotensos.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

5 Existe una necesidad de nuevos tratamientos y terapias para una presión intraocular (IOP) elevada y para los trastornos causados por una IOP elevada. También hay una necesidad de compuestos útiles en el tratamiento o la prevención o mejora de uno o más síntomas de IOP elevada y trastornos causados por la IOP elevada.

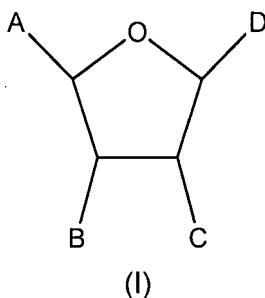
10 Por lo tanto, en la presente invención se proporciona una terapia combinada que comprende una cantidad efectiva de un agonista del receptor de adenosina A₁ (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I) y una cantidad efectiva de un análogo de prostaglandina (por ejemplo, latanoprost). Esta combinación puede ser útil para el tratamiento de uno o más síntomas de IOP elevada y trastornos causados por la IOP elevada, por ejemplo, glaucoma.

15 En un primer aspecto, se proporciona una combinación oftálmica que comprende i) un agonista del receptor de adenosina A₁ y ii) un análogo de prostaglandina para su uso en la reducción de presión intraocular en un ojo de un individuo.

20 En una realización, el análogo de prostaglandina se selecciona de latanoprost, travoprost, unoprostona y bimatoprost.

En otra realización, el análogo de prostaglandina es latanoprost.

25 En una realización, el agonista del receptor de adenosina A₁ se selecciona de un compuesto de Fórmula (I).



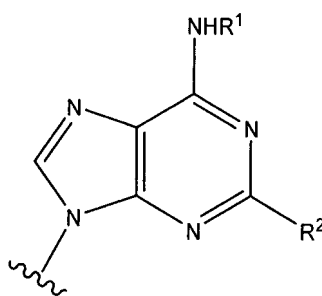
30 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde

A es $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{ONO}_2$ o $-\text{CH}_2\text{OSO}_3\text{H}$;

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

D es

a



En una realización, el compuesto de Fórmula I se selecciona de:

5 **Compuesto A**

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

Compuesto B

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

Compuesto C

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

Compuesto D

15 [nitrato de ((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(6-(tetrahidrofuran-3-ilamino)-9H-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)metilo],

Compuesto E

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

20 **Compuesto F**

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

Compuesto G

25 [((2R,3S,4R,5R)-5-(2-cloro-6-(ciclohexilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil sulfato de sodio],

Compuesto H

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

Compuesto I

30 [(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 (CPA))], o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

35

En otra realización, el agonista del receptor 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 de este.

5 En otra realización de la combinación oftálmica, el agonista del receptor 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 de este, y el análogo de prostaglandina latanoprost.

10 En otra realización, el agonista A₁ se aplica en un ojo del individuo en forma simultánea a, separada o consecutiva con la aplicación del análogo de prostaglandina en el ojo del individuo.

En otra realización, la combinación se logra aplicando una o más gotas de aproximadamente 0,05 mg/ml a aproximadamente 7,0 mg/ml de un agonista A₁ con entre
15 aproximadamente 30 µg/ml y aproximadamente 50 µg/ml de un análogo de prostaglandina a un ojo del individuo de 1 a 4 veces por día.

En otra realización, la combinación se logra aplicando aproximadamente entre 20 y 700 µg de un agonista A₁ en un ojo del individuo entre 1 y 2 veces por día.

En otra realización, la combinación se logra aplicando aproximadamente entre 20 y 350 µg
20 de un agonista A₁ en un ojo del individuo entre 1 y 2 veces por día. En una realización, el agonista A₁ y el análogo de prostaglandina se administran tópicamente como una o más gotas para los ojos en el ojo del individuo.

En otro aspecto se proporciona un método para reducir la IOP y las enfermedades y trastornos asociados causados por una IOP elevada en un ser humano mediante la
25 administración de una cantidad efectiva de una combinación como se definió anteriormente en un ojo afectado del individuo.

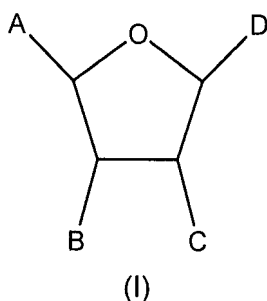
En una realización, las enfermedades y los trastornos causados por una IOP elevada en un ser humano se seleccionan del grupo que consiste de glaucoma de tensión normal, OHT y POAG.

30 En otro aspecto, se proporciona un kit que comprende i) un agonista del receptor de adenosina A₁ y ii) un análogo de prostaglandina para su uso en la reducción de presión intraocular en un ojo del individuo.

35 En una realización del kit, el análogo de prostaglandina se selecciona de latanoprost, travoprost, unoprostona y bimatoprost.

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

En una realización del kit, el agonista del receptor de adenosina A₁ se selecciona de un compuesto de Fórmula (I).

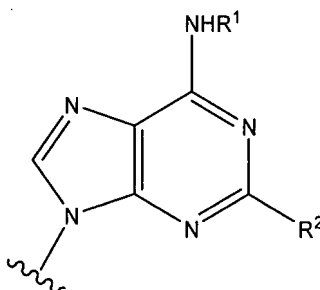


o una sal farmacéuticamente aceptable de este,
donde

A es $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{ONO}_2$ o $-\text{CH}_2\text{OSO}_3\text{H}$;

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

D es



En otra realización del kit, el compuesto de Fórmula I se selecciona de:

Compuesto A, Compuesto B, Compuesto C, Compuesto D, Compuesto E, Compuesto F, Compuesto H o Compuesto I.

En otra realización del kit, el agonista del receptor de adenosina A₁ es el Compuesto A, nitrato de ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(ciclopentilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahydrofuran-2-il)metilo o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otra realización del kit, el agonista del receptor de adenosina A₁ es el Compuesto A, nitrato de ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(ciclopentilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahydrofuran-2-il)metilo y el análogo de prostaglandina latanoprost.

En una realización proporcionada en la presente se encuentra un método para tratar IOP elevada y enfermedades y trastornos asociados causados por una IOP elevada en un ser humano mediante la administración de una cantidad efectiva de una combinación que comprende el Compuesto A del agonista del receptor de adenosina A₁, nitrato de

((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(ciclopentilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo y el análogo de prostaglandina latanoprost.

5 Se debe apreciar además que las combinaciones o kits, como se definieron anteriormente, pueden utilizarse en la fabricación de un fármaco para reducir IOP o en el tratamiento de trastornos asociados con IOP elevada en un ojo afectado de un ser humano. Se debe apreciar además que las combinaciones o kits, como se definieron anteriormente, pueden utilizarse en la fabricación de un fármaco para tratar glaucoma en un ojo afectado de un ser humano.

10

En una realización proporcionada en la presente se encuentra el uso de una combinación del Compuesto A del agonista del receptor de adenosina A₁, nitrato de ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(ciclopentilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo y el análogo de prostaglandina latanoprost en la fabricación de un fármaco para el tratamiento de IOP elevada y el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados causados por IOP elevada.

15

En otro aspecto de la invención se proporciona una terapia combinada que comprende una cantidad efectiva de un agonista del receptor de adenosina A₁, y una cantidad efectiva de un análogo de prostaglandina.

20

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

25

El presente sumario ampliamente describe las características y las ventajas técnicas de algunas realizaciones de la presente invención. Otras ventajas técnicas se describirán en la descripción detallada de la invención que aparece a continuación. Las nuevas características que se consideran características de la invención se entenderán mejor de la descripción detallada de la invención cuando se consideren en relación con cualquiera de las cifras y ejemplos adjuntos. Sin embargo, las cifras y los ejemplos proporcionados en la presente pretenden ayudar a ilustrar la invención o ayudar a entender la invención y no pretenden ser definiciones del alcance de la invención.

30

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

35

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

40

M

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

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

Figura 4a: muestra la reducción de IOP (% de cambio de la base) en monos normotensos seguida de (i) la administración de una dosis ocular de Compuesto A 4 horas después de la administración de una dosis ocular de un análogo de prostaglandina en comparación con la reducción de IOP después de la administración de una dosis de un análogo de prostaglandina únicamente y (ii) la administración de una dosis ocular de 500 mcg de Compuesto A inmediatamente después de la administración de una dosis ocular de análogo de prostaglandina en comparación con la reducción de IOP después de la administración de una dosis de análogo de prostaglandina únicamente.

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

Figura 6: muestra el cambio de porcentaje medio en IOP de la base del ojo derecho tratado de monos normotensos (n=10) después de la administración tópica diaria dos veces por día de Compuesto A (65 µg/dosis; 130 µg/día) en el ojo derecho tras la administración de una dosis tópica diaria una vez al día de latanoprost (1,5 µg/dosis) en el ojo derecho. El tratamiento combinado se compara con el cambio de porcentaje medio en la IOP de la base después de la administración tópica diaria repetida una vez al día de latanoprost (1,5 µg/dosis) únicamente en el ojo derecho. El ojo izquierdo recibió controles (solución salina

equilibrada para latanoprost y placebo para Compuesto A) en el mismo volumen que el ojo derecho. Las parcelas muestran el cambio de porcentaje medio de la base de la IOP medida durante varios días.

5

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

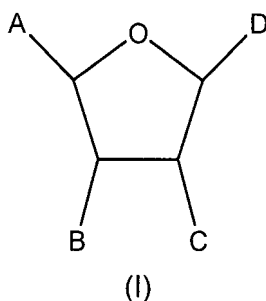
En la presente se proporciona una terapia combinada que comprende una cantidad efectiva de un agonista del receptor de adenosina A₁ (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I) y una cantidad efectiva de un análogo de prostaglandina (por ejemplo, latanoprost, travoprost, unoprostona y bimatoprost). La combinación puede utilizarse para reducir la presión intraocular en un ojo de un individuo que lo necesita. La combinación también puede ser útil para el tratamiento de enfermedades y trastornos causados por una IOP elevada en un ser humano, como glaucoma (por ejemplo, glaucoma de tensión normal), OHT y POAG.

10

15

Compuestos y métodos de tratamiento

Los compuestos de Fórmula I tienen la siguiente estructura:



20

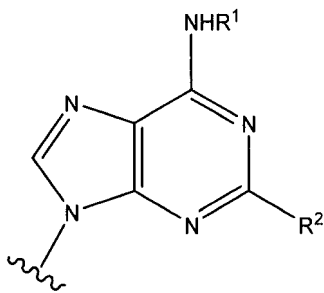
o una sal farmacéuticamente aceptable de este,
donde

A es $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{ONO}_2$ o $-\text{CH}_2\text{OSO}_3\text{H}$;

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

25

D es



A y B son *trans* de manera recíproca;

B y C son *cis* de manera recíproca;

C y D son *cis* o *trans* de manera recíproca;

30

R¹ es $-\text{H}$, alquilo C₁-C₁₀, arilo, un heterociclo monocíclico de entre 3 y 7 miembros, un heterociclo bicíclico de entre 8 y 12 miembros, cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico, cicloalqueno C₃-C₈ monocíclico, cicloalquilo C₈-C₁₂ bicíclico, cicloalqueno C₈-C₁₂ bicíclico,

$-(CH_2)_n$ -(cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico), $-(CH_2)_n$ -(cicloalquenilo C₃-C₈ monocíclico), $-(CH_2)_n$ -(cicloalquilo C₈-C₁₂ bicíclico), $-(CH_2)_n$ -(cicloalquenilo C₈-C₁₂ bicíclico), o $-(CH_2)_n$ -arilo;

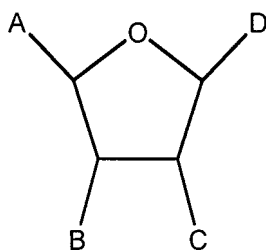
R^2 es -H, halo, -CN, -NHR⁴, -NHC(O)R⁴, -NHC(O)OR⁴, -NHC(O)NHR⁴, -NHNHC(O)R⁴, -NHNHC(O)OR⁴, -NHNHC(O)NHR⁴, o -NH-N=C(R⁶)R⁷;

5 R^4 es alquilo C₁-C₁₅, arilo, $-(CH_2)_n$ -arilo, $-(CH_2)_n$ -(heterociclo monocíclico de entre 3 y 7 miembros), $-(CH_2)_n$ -(heterociclo bicíclico de entre 8 y 12 miembros), $-(CH_2)_n$ -(cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico), $-(CH_2)_n$ -(cicloalquenilo C₃-C₈ monocíclico), $-(CH_2)_n$ -(cicloalquilo C₈-C₁₂ bicíclico), $-(CH_2)_n$ -(cicloalquenilo C₈-C₁₂ bicíclico), -C≡C-(alquilo C₁-C₁₀) o -C≡C-arilo;

10 R^6 es alquilo C₁-C₁₀, arilo, $-(CH_2)_n$ -arilo, $-(CH_2)_n$ -(heterociclo monocíclico de entre 3 y 7 miembros), $-(CH_2)_n$ -(heterociclo bicíclico de entre 8 y 12 miembros), $-(CH_2)_n$ -(cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico), $-(CH_2)_n$ -(cicloalquenilo C₃-C₈ monocíclico), $-(CH_2)_n$ -(cicloalquilo C₈-C₁₂ bicíclico), $-(CH_2)_n$ -(cicloalquenilo C₈-C₁₂ bicíclico), $-(CH_2)_n$ -(cicloalquenilo C₃-C₈ monocíclico), -fenileno-(CH₂)_nCOOH, o -fenileno-(CH₂)_nCOO-(alquilo C₁-C₁₀);

15 R^7 es -H, alquilo C₁-C₁₀, arilo, $-(CH_2)_n$ -arilo, $-(CH_2)_n$ -(heterociclo monocíclico de entre 3 y 7 miembros), $-(CH_2)_n$ -(heterociclo bicíclico de entre 8 y 12 miembros), $-(CH_2)_n$ -(cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico), $-(CH_2)_n$ -(cicloalquenilo C₃-C₈ monocíclico), $-(CH_2)_n$ -(cicloalquenilo C₈-C₁₂ bicíclico) o $-(CH_2)_n$ -(cicloalquilo C₈-C₁₂ bicíclico) y cada n es independientemente un número entero que oscila entre 1 y 5.

En otra realización, los compuestos de Fórmula I son compuestos de Fórmula Ia:



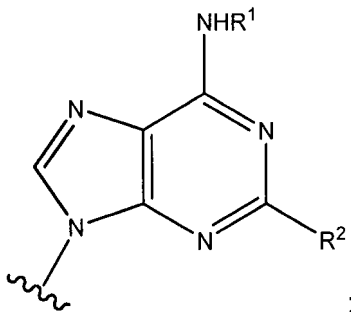
(Ia)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde

25 A es -CH₂ONO₂ o -CH₂OSO₃H;

B y C son -OH;

D es



A y B son *trans* de manera recíproca;

30 B y C son *cis* de manera recíproca;

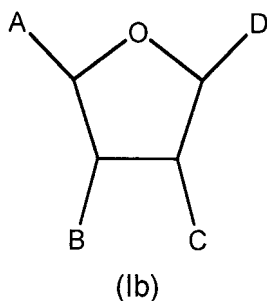
C y D son *cis* o *trans* de manera recíproca;

R^1 es un cicloalquilo C_3-C_8 monocíclico, un heterociclo monocíclico de entre 3 y 7 miembros o un cicloalquilo C_8-C_{12} bicíclico; y

R^2 es $-H$ o $-halo$.

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

5



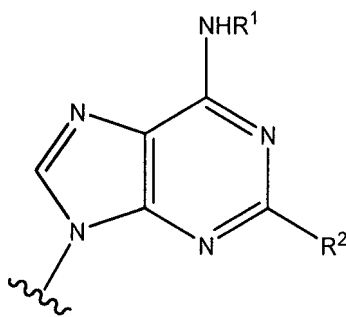
o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

10 donde

A es $-CH_2ONO_2$;

B y C son $-OH$;

D es



15 A y B son *trans* de manera recíproca;

B y C son *cis* de manera recíproca;

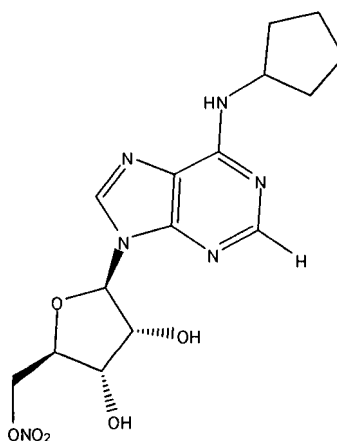
C y D son *cis* o *trans* de manera recíproca;

R^1 es un cicloalquilo C_3-C_8 monocíclico, un heterociclo monocíclico de entre 3 y 7 miembros o un cicloalquilo C_8-C_{12} bicíclico; y

20 R^2 es $-H$ o $-halo$.

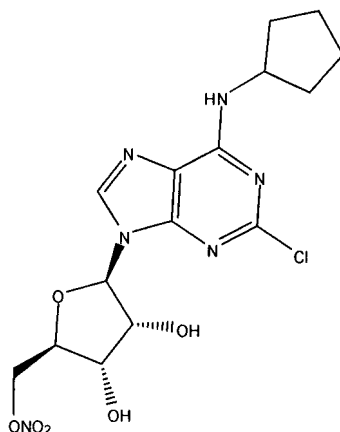
En una realización, el compuesto de Fórmula I se selecciona de:

Compuesto A



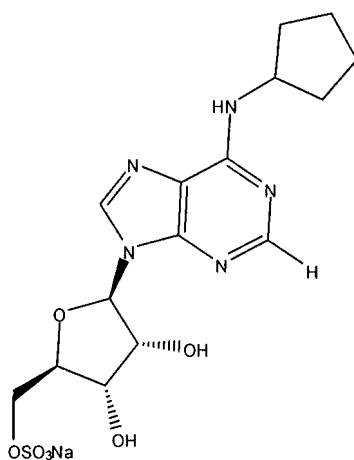
nitrate de ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(ciclopentilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo,

Compuesto B



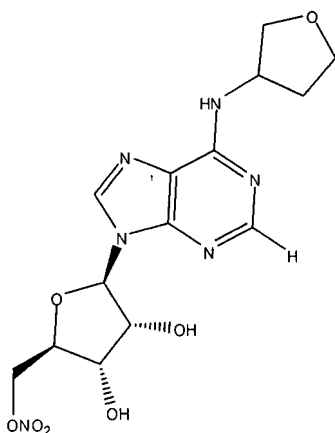
5 nitrate de ((2R,3S,4R,5R)-5-(2-cloro-6-(ciclopentilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo,

Compuesto C



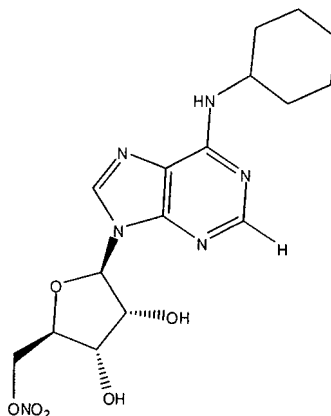
10 ((2R,3S,4R,5R)-5-6-(ciclopentilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil sulfato de sodio,

Compuesto D

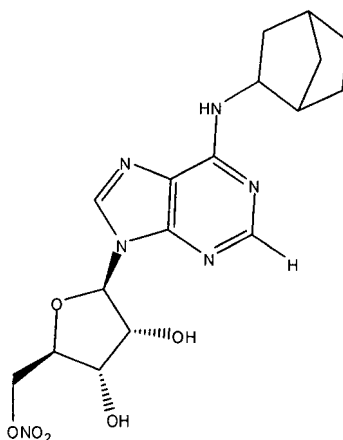


15 nitrate de ((2R,3S,4R,5R)-3,4-dihidroxi-5-(6-(tetrahidrofuran-3-ilamino)-9H-purin-9-il)tetrahidrofuran-2-il)metilo,

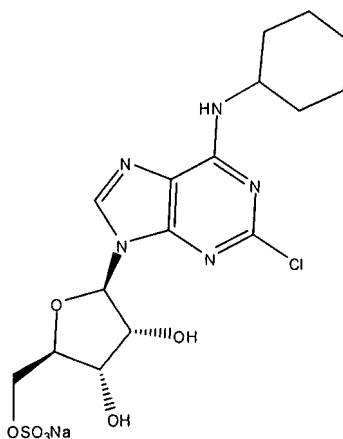
8

Compuesto E

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

Compuesto F

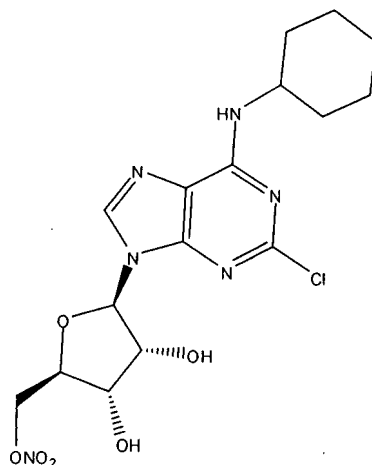
10 nitrato de ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(biciclo-(2.2.1)-heptan-2-ilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo,

Compuesto G

15 ((2R,3S,4R,5R)-5-(2-cloro-6-(ciclohexilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil sulfato de sodio,

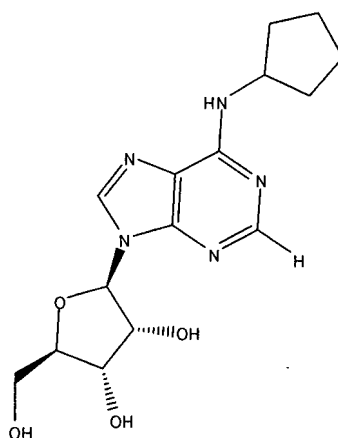
Compuesto H

19



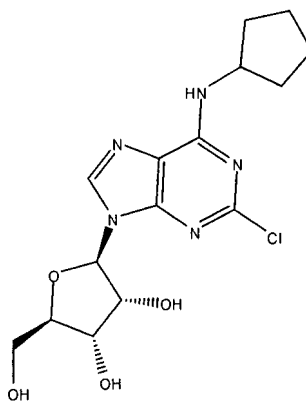
nitrate de ((2R,3S,4R,5R)-5-(2-cloro-6-(ciclohexilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo,

5 Compuesto I



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

10 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 de este.

15 En otra realización, el agonista del receptor de adenosina A₁ es el Compuesto A, nitrate de ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(ciclopentilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

D
N

En otra realización de la combinación oftálmica, el agonista del receptor de adenosina A₁ es el Compuesto A, nitrato de ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(ciclopentilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahydrofuran-2-il)metilo y el análogo de prostaglandina latanoprost.

5 Sería útil proporcionar definiciones de algunos términos a utilizarse en la presente. Salvo que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente tienen el mismo significado que es comúnmente comprendido por un entendido en la técnica a la cual esta invención pertenece.

10 La invención proporciona una combinación de agentes terapéuticos y la administración de la combinación de agentes para tratar una presión intraocular elevada (IOP) así como también trastornos causados por una IOP elevada. Como se utiliza en la presente, una "combinación de agentes" y los términos similares hacen referencia a una combinación de dos tipos de agentes: (1) agonistas del receptor de adenosina A₁ (por ejemplo, compuestos de Fórmula I) y/o metabolitos farmacológicamente activos, sales, solvatos y racematos de agonistas del receptor de adenosina A₁ y (2) análogos prostaglandinas (por ejemplo, 15 latanoprost) y/o metabolitos farmacológicamente activos, sales, solvatos y racematos de análogos prostaglandinas. Los metabolitos farmacológicamente activos incluyen aquellos que están inactivos pero que se convierten en formas farmacológicamente activas en el cuerpo después de su administración.

20 La administración de la combinación incluye la administración de la combinación en una formulación única o en unidades de dosificación, la administración de los agentes individuales de la combinación en forma concurrente pero separada o la administración de los agentes individuales de la combinación en forma consecutiva mediante cualquier vía adecuada. La dosificación de los agentes individuales de la combinación puede exigir una 25 administración más frecuente de uno de los agentes en relación con el otro agente en la combinación. Por lo tanto, para permitir la dosificación adecuada, 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 combinación de agentes pero no tienen el otro agente o los otros agentes de la 30 combinación.

Una "cantidad efectiva" de una combinación de agentes (por ejemplo un agonista del receptor de adenosina A₁ y un análogo de prostaglandina) es una cantidad suficiente para generar una mejora observable en las señales y síntomas clínicamente observables de la 35 base del trastorno depresivo tratado con la combinación.

El término "tratar" se utiliza en la presente para significar aliviar, reducir o apaciguar al menos un síntoma de una enfermedad del individuo. Por ejemplo, en relación con el glaucoma, el término "tratar" puede significar reducir o aliviar la presión intraocular elevada. 40 Dentro del significado de la presente invención, el término "tratar" también denota dificultar,

demorar el inicio (es decir, el período previo a la manifestación clínica de una enfermedad) y/o reducir el riesgo de desarrollo o empeoramiento de una enfermedad. El término "proteger" se utiliza en la presente para significar evitar, demorar, o tratar o todos, según corresponda, el desarrollo o continuación o agravamiento de una enfermedad del individuo.

5

El término "individuo" tiene como objeto incluir animales, capaces de sufrir o verse afligidos con IOP elevada, así como también trastornos causados por IOP elevada. Los ejemplos de personas incluyen mamíferos, por ejemplo, seres humanos, perros, vacas, caballos, chanchos, ovejas, cabras, gatos, ratones, conejos, ratas y animales transgénicos no humanos. En algunas realizaciones, la persona es un ser humano, por ejemplo un ser humano que sufre, tiene el riesgo de sufrir o es potencialmente capaz de sufrir IOP o trastornos causados por una IOP elevada.

10

El término "aproximadamente" generalmente significa entre un 20%, más preferentemente entre un 10% y aún más preferentemente entre un 5% de un valor o intervalo dado. En forma alternativa, especialmente en sistemas biológicos, el término "aproximadamente" significa entre aproximadamente un registro (es decir, un orden de magnitud) preferentemente entre un factor de dos de un valor dado.

15

Se interpreta que el uso de los términos "un" y "una" y "el" y referentes similares en el contexto de descripción de la invención (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) hacen referencia tanto al singular como al plural, salvo que se indique lo contrario en la presente o esté claramente contradecido por el contexto. Los términos "que comprende", "que tiene", "que incluye" y "que contiene" deben interpretarse como términos abiertos (es decir, significa "que incluye, a modo no taxativo") salvo que se indique lo contrario. La indicación de rangos de valores tiene la simple intención de ser una forma sucinta de referirse en forma individual a cada valor independiente que recae dentro del rango, salvo que se indique lo contrario en la presente y cada valor independiente se incorpora a la invención como si se indicara en forma individual dentro de la presente.

20

25

Las realizaciones de la presente invención proporcionan combinaciones útiles para tratar, reducir y controlar la presión intraocular (IOP) normal o elevada y/o para tratar glaucoma.

30

La adenosina es un nucleósido de purina que modula muchos procesos fisiológicos. La señalización celular por adenosina se produce a través de cuatro subtipos de receptores de adenosina: A₁, A_{2A}, A_{2B}, y A₃ como informan 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 A₁ reducen 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 Ávila MY et al Br J Pharmacol 134:241-245, 2005). Mientras que otras publicaciones han informado que los agonistas del receptor de adenosina A₁ en el ojo están dirigidos a la vía convencional del flujo de salida a través de la malla trabecular (Husain S

35

N

et al J Pharmacol Exp Ther. 320: 258-265, 2007), la reducción de IOP a través de otras vías no se ha excluido.

En una realización, se proporciona una combinación o kit oftálmico para su uso en la reducción de la presión intraocular, que comprende i) un agonista del receptor de

5 adenosina A₁ y ii) un análogo de prostaglandina para su uso en la reducción de la presión intraocular en un ojo del individuo.

En una realización, el análogo de prostaglandina se selecciona de latanoprost, travoprost, unoprostona y bimatoprost. En otra realización, el análogo de prostaglandina es latanoprost. En otra realización proporcionada en la presente, el agonista A₁ es un

10 Compuesto A. En otra realización, se proporciona un método para tratar el glaucoma de tensión normal, que comprende administrar en el ojo afectado de un individuo, una cantidad efectiva de una combinación de Compuesto A y latanoprost. En otra realización se proporciona un método para tratar OHT, que comprende administrar en el ojo afectado de un individuo una cantidad efectiva de una combinación de Compuesto A y latanoprost. En otra realización se proporciona un método para tratar POAG, que comprende administrar en el ojo afectado de un individuo una cantidad efectiva de una combinación de Compuesto A y latanoprost. En una realización de la combinación, se aplica entre aproximadamente 0,05 mg/ml y aproximadamente 7,0 mg/ml del Compuesto A en el ojo afectado de un individuo de 1 a 4 veces por día. En una realización, se aplica aproximadamente entre 20 y 20 700µg del Compuesto A en el ojo afectado de un individuo de 1 a 4 veces por día. En una realización, se aplica aproximadamente entre 20 y 350µg del Compuesto A en el ojo afectado de un individuo de 1 a 4 veces por día. El Compuesto A puede administrarse en gotas, por ejemplo, entre 1 y 2 gotas. En una realización, se aplica entre aproximadamente 30 µg/ml y aproximadamente 50µg/ml de prostaglandina en el ojo afectado. En una 25 realización, el individuo es un ser humano.

Se reconoce que los compuestos de la Fórmula I pueden contener entre uno o más centros quirales. Esta invención contempla todos los enantiómeros, diastereómeros y mezclas de Fórmulas I.

Asimismo, algunas realizaciones de la presente invención comprenden sales 30 farmacéuticamente aceptables de compuestos de conformidad con la Fórmula I. Las sales farmacéuticamente aceptables comprenden, a modo no taxativo, formas solubles o dispersables de compuestos de conformidad con la Fórmula I que son adecuadas para el tratamiento de una enfermedad sin efectos secundarios indeseables como reacciones alérgicas o toxicidad. Las sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen, a 35 modo no taxativo, sales de adición de ácido como acetato, citrato, benzoato, lactato o fosfato y sales de adición básica, como litio, sodio, potasio o aluminio.

Como se utiliza en la presente, el término "agonista A₁" se refiere a un agonista A₁ que tiene afinidad con el receptor A₁ a la vez que tiene menor afinidad con los receptores de adenosina A₂ y A₃. Los compuestos A a J como se describen en la presente, tienen

M
N

afinidades con el receptor A₁, considerablemente mayores que sus afinidades respectivas con los receptores A₂ y A₃. Los datos de selectividad A₁ para los compuestos A a J se resumen en el siguiente Cuadro.

Compuesto	POTENCIA A ₁ (K _i (nm))	SELECTIVIDAD A ₁ > A _{2A} [K _i A ₂ (nm)/K _i A ₁ (nm)]	SELECTIVIDAD A ₁ >A ₃ [K _i A ₃ (nm)/K _i A 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

Los métodos que pueden utilizarse para sintetizar estos compuestos se describen a
5 continuación.

El término "alquilo C₁-C₁₅" como se utiliza en la presente se refiere a una cadena recta o
ramificada, hidrocarburo saturado con entre 1 y 15 átomos de carbono. Los grupos alquilo
C₁-C₁₅ representativos incluyen, a modo no taxativo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo,
sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo, neohexilo, heptilo,
10 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 se sustituye 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' donde cada R' es independientemente -H o alquilo C₁-C₆ no sustituido. Salvo
15 que se indique lo contrario, el alquilo C₁-C₁₅ no está sustituido.

El término "alquilo C₁-C₁₀ " como se utiliza en la presente se refiere a una cadena recta o
ramificada, hidrocarburo saturado con entre 1 y 10 átomos de carbono. Los grupos alquilo
C₁-C₁₀ representativos incluyen, a modo no taxativo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo,
sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo, neohexilo, heptilo,
20 isoheptilo, neoheptilo, octilo, isooctilo, neooctilo, nonilo, isononilo, neononilo, decilo,
isodecilo y neodecilo. En una realización el grupo alquilo C₁-C₁₀ se sustituye 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' donde cada R' es independientemente -H o alquilo C₁-C₆ no
sustituido. Salvo que se indique lo contrario, el alquilo C₁-C₁₀ no está sustituido.

x
A

El término "alquilo C₁-C₆" como se utiliza en la presente se refiere a una cadena recta o ramificada, hidrocarburo saturado con entre 1 y 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo C₁-C₆ representativos incluyen, a modo no taxativo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo y neohexilo. Salvo que
5 se indique lo contrario, el alquilo C₁-C₆ no está sustituido.

El término "arilo" como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo fenilo o a un grupo naftilo. En una realización, el grupo arilo es 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' donde cada R' es independientemente -H o alquilo C₁-C₆ no sustituido. Salvo
10 que se indique lo contrario, el arilo no está sustituido.

El término "cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico" como se utiliza en la presente es un anillo cicloalquilo monocíclico no aromático saturado con 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros. Los grupos cicloalquilo C₃-C₈ monocíclicos incluyen, a modo no taxativo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. En una realización el grupo cicloalquilo C₃-
15 C₈ monocíclico se sustituye 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' donde cada R' es independientemente -H o alquilo C₁-C₆ no sustituido. Salvo que se indique lo contrario, el cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico no está sustituido.

El término "cicloalquelino C₃-C₈ monocíclico" como se utiliza en la presente es un anillo carbocíclico monocíclico de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros que tiene al menos un doble enlace endocíclico, pero que no es aromático. Debe entenderse que cuando dos grupos, junto con el átomo de carbono al cual se enlazan forman un grupo cicloalquenilo C₃-C₈ monocíclico, el átomo de carbono al cual estos dos grupos se enlazan sigue siendo tetravalente. Los
20 grupos cicloalquenilo C₃-C₈ monocíclico incluyen, a modo no taxativo, 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 cicloalquenilo C₃-C₈ monocíclico se sustituye con uno o más de los siguientes grupos: grupos -halo, -O-(alquilo C₁-C₆), -OH, -CN, -
25 COOR', -OC(O)R', -N(R')₂, -NHC(O)R' o -C(O)NHR' donde cada R' es independientemente -H o alquilo C₁-C₆ no sustituido. Salvo que se indique lo contrario, el cicloalquenilo C₃-C₈ monocíclico no está sustituido.
30

El término "cicloalquilo C₈-C₁₂ bicíclico" como se utiliza en la presente es un sistema de anillo cicloalquilo bicíclico no aromático saturado con 8, 9, 10, 11, o 12 miembros. Los
35 grupos cicloalquilo C₈-C₁₂ bicíclico representativos incluyen, a modo no taxativo, decahidronaftaleno, octahidroindeno, decahidrobenzociclohepteno, y dodecahidroheptaleno. En una realización el grupo cicloalquilo C₈-C₁₂ bicíclico se sustituye 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' donde cada R' es independientemente

6
A

-H o alquilo C₁-C₆ no sustituido. Salvo que se indique lo contrario, el cicloalquilo C₈-C₁₂ bicíclico no está sustituido.

- El término "cicloalquenilo C₈-C₁₂ bicíclico" como se utiliza en la presente es un anillo cicloalquilo bicíclico no aromático saturado con 8, 9, 10, 11, o 12 miembros que tiene al menos un doble enlace endocíclico. Debe entenderse que cuando dos grupos, junto con el átomo de carbono al cual se enlazan forman un grupo cicloalquenilo C₈-C₁₂ bicíclico, el átomo de carbono al cual estos dos grupos se enlazan sigue siendo tetravalente. Los grupos cicloalquenilo C₈-C₁₂ bicíclicos representativos incluyen, a modo no taxativo, octahidronaftaleno, hexahidronaftaleno, hexahidroindeno, tetrahydroindeno, octahidrobencociclohepteno, hexahidrobencociclohepteno, tetrahydrobencociclohepteno, decahydroheptaleno, octahydroheptaleno, hexahydroheptaleno y tetrahydroheptaleno. En una realización el grupo cicloalquilo C₈-C₁₂ bicíclico se sustituye 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' donde cada R' es independientemente -H o alquilo C₁-C₆ no sustituido. Salvo que se indique lo contrario, el cicloalquenilo C₈-C₁₂ bicíclico no está sustituido.

El término "cantidad efectiva" como se utiliza en la presente se refiere a una cantidad de un agonista del receptor de adenosina A₁ selectivo que es efectivo para: (i) tratar o prevenir una IOP elevada; o (ii) reducir una IOP en un ser humano.

- El término "halo" como se utiliza en la presente se refiere a -F, -Cl, -Br o -I.

- El término "heterociclo monocíclico de entre 3 y 7 miembros se refiere a: (i) un cicloalquilo monocíclico no aromático de 3 o 4 miembros en donde 1 de los átomos de carbono del anillo ha sido reemplazado con un átomo N, O o S; o (ii) un cicloalquilo monocíclico no aromático o aromático de 5, 6 o 7 miembros en donde entre 1 y 4 de los átomos de carbono del anillo han sido reemplazados independientemente con un átomo N, O o S. Los heterociclos monocíclicos no aromáticos de entre 3 y 7 miembros pueden enlazarse a través de un átomo de carbono, azufre o nitrógeno del anillo. Los heterociclos monocíclicos de entre 3 y 7 miembros aromáticos se enlazan mediante un átomo de carbono del anillo. Los ejemplos representativos de un grupo heterociclo monocíclico de entre 3 y 7 miembros incluyen, a modo no taxativo, 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, quinuciclidinilo, tetrahydrofuranilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tienilo tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiomorfolino, tiofenilo, triazinilo, triazolilo. En una realización, el grupo heterociclo monocíclico de entre 3 y 7 miembros se sustituye con uno o más de los siguientes grupos: -halo, -O-(alquilo C₁-C₆), -OH, -CN, -COOR', -OC(O)R', -N(R')₂, -NHC(O)R' o -C(O)NHR' donde cada R' es

20

independientemente -H o alquilo C₁-C₆ no sustituido. Salvo que se indique lo contrario, el heterociclo monocíclico de entre 3 y 7 miembros no está sustituido.

El término "heterociclo bicíclico de entre 8 y 12 miembros" se refiere a un cicloalquilo bicíclico aromático o no aromático de entre 8 y 12 miembros en donde uno o ambos anillos del sistema de anillo bicíclico tiene entre 1 y 4 de sus átomos de carbono en el anillo independientemente reemplazados por un átomo N, O o S. En esta clase se incluyen los heterociclos monocíclicos de entre 3 y 7 miembros que se fusionan en un anillo de benceno. Un anillo no aromático de un heterociclo monocíclico de entre 8 y 12 miembros puede enlazarse a través de un átomo de carbono, azufre o nitrógeno del anillo. Los heterociclos monocíclicos aromáticos de entre 8 y 12 miembros se enlazan mediante un átomo de carbono del anillo. Los ejemplos de heterociclos bicíclicos de entre 8 y 12 miembros incluyen, a modo no taxativo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencsotiazolilo, benzimidazolinilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, isobenzofuranilo, isoindazolilo, isoindolilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, quinoxalinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo y xantenilo. En una realización, cada anillo de un grupo heterociclo bicíclico de entre 8 y 12 miembros puede sustituirse 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' donde cada R' es independientemente -H o alquilo C₁-C₆ no sustituido. Salvo que se indique lo contrario, el heterociclo bicíclico de entre 8 y 12 miembros no está sustituido. Los ejemplos representativos de un "grupo fenilo" se describen de la siguiente manera:

La frase "sal farmacéuticamente aceptable" como se utiliza en la presente, es una sal de un ácido y un átomo de nitrógeno básico de un compuesto de purina. Las sales ilustrativas incluyen, a modo no taxativo, sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato de ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato de ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato (es decir, sales de 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). La sal farmacéuticamente aceptable puede ser también una sal canfosulfonato. El término "sal farmacéuticamente aceptable" también se refiere a una sal de un compuesto de purina que tiene un grupo funcional ácido, como un grupo funcional de ácido carboxílico y una base. Las bases adecuadas incluyen, a modo no taxativo, hidróxidos de metales alcalinos como sodio, potasio y litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos como calcio y magnesio; hidróxidos de otros metales, como aluminio y zinc; amoníaco, y aminos orgánicos, como mono-, di o tri-alquilaminos sustituidos con hidroxilo, diciclohexilamina; tributilamina; piridina; N-metilo, N-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono, bis o tris-(2-OH-alquilaminas inferiores) como mono, bis o tris-(2-hidroxietil)amina, 2-hidroxi-terc-butilamina, o tris-(hidroximetil) metilamina, N,N-di-

A
N

inferior alquilo-N-(hidroxil-alquilo inferior)-aminas, como N,N-dimetil-N-(2-hidroxietil)amina o tri(2-hidroxietil)amina; N-metil-D-glucamina y aminoácidos como arginina, lisina y similares. El término "sal farmacéuticamente aceptable" también incluye un hidrato de un compuesto de purina. Algunas estructuras químicas de la presente se describen utilizando rayas en

5 negrita y pespunteadas para representar los enlaces químicos. Estas rayas en negrita y pespunteadas presentan una estereoquímica absoluta. Una línea en negrita indica que un sustituyente está por encima del plano del átomo de carbono al cual está enlazado y una línea pespunteada indica que un sustituyente está por debajo del plano del átomo de carbono al que se enlaza.

10 El término "individuo" como se utiliza en la presente es un mamífero, por ejemplo, un ser humano, un ratón, una rata, un conejillo de india, un perro, un gato, un caballo, una vaca, un chancho o un primate no humano, como un mono, un chimpancé o babuino. En una realización, el mono es un mono *Cynomolgus*. En una realización, el individuo es un ser humano.

15 El término "trato", "tratado", "tratar", o "tratamiento" incluye la reducción o el alivio de al menos un síntoma asociado o causado por el estado, el trastorno o la enfermedad bajo tratamiento. En algunas realizaciones, el tratamiento comprende la inducción de una IOP elevada, seguida de la activación del compuesto de la invención, que a su vez aliviaría o reduciría al menos un síntoma asociado o causado por la IOP elevada. Por ejemplo, el

20 tratamiento puede reducir uno o varios síntomas de un trastorno o la erradicación total de un trastorno.

El término "utilizar" incluye una o más de las siguientes realizaciones de la invención, respectivamente: el uso en el tratamiento de una IOP elevada; el uso para fabricar las

25 composiciones farmacéuticas para su utilización en el tratamiento de estas enfermedades, por ejemplo, en la fabricación de un fármaco; los métodos para utilizar compuestos de la invención en el tratamiento de estas enfermedades; las 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

30 fuere adecuado y conveniente, salvo que se indique lo contrario. En especial, las enfermedades a tratar y por ende preferidas para el uso de un compuesto de la presente invención se seleccionan de glaucoma, POAG o OHT.

El término "aproximadamente" generalmente significa entre un 20%, más preferentemente

35 entre un 10% y más preferentemente entre un 5% de un valor o intervalo dado. En forma alternativa, especialmente en sistemas biológicos, el término "aproximadamente" significa entre aproximadamente un registro (es decir, un orden de magnitud) preferentemente dentro de un factor de dos de un valor dado.

2b

Como se utiliza en la presente, 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 µl y aproximadamente 200 µl, por ejemplo, entre aproximadamente 30 µl y aproximadamente 80 µl. se refiere a un volumen de líquido equivalente a aproximadamente 5 µl y aproximadamente 200 µl, por ejemplo, entre aproximadamente 30 µl y aproximadamente 80 µl.

Las siguientes abreviaciones se utilizan en la presente y tienen las definiciones indicadas: CCPA es 2-cloro-N6-ciclopentil adenosina; CPA es N6-ciclopentil adenosina; NECA es adenosina-5'-(N-etil) carboxamida; NMR es una resonancia magnética nuclear; R-PIA es N6-(2-fenil-isopropil) adenosina, R-isómero; OHT es hipertensión ocular o POAG es principalmente un glaucoma de ángulo abierto; HPβCD es hidroxipropil β-ciclodextrina.

Dosificación

La dosis óptima de la combinación de agentes para el tratamiento de IOP elevada puede determinarse empíricamente para cada persona utilizando métodos conocidos y dependerá de una variedad de factores, que incluye, a modo no taxativo, el grado de desarrollo de la enfermedad; la edad, el peso, la salud general, el género y la dieta de la persona; el plazo de administración y otros fármacos que la persona consume. Las dosis óptimas pueden establecerse utilizando pruebas y procedimientos de rutina conocidos en la técnica. Las dosis diarias para los compuestos de la fórmula I pueden oscilar entre 10 µg y aproximadamente 200 µg.

La cantidad de combinación de agentes que puede combinarse con los materiales de soporte para producir una forma de dosis variará de acuerdo con la persona tratada.

La frecuencia de la dosis puede variar dependiendo del compuesto utilizado y el trastorno especial por IOP elevada a ser tratado o prevenido y la historia clínica de la persona/paciente. En general, se prefiere el uso de la dosis mínima que es suficiente para proporcionar una terapia efectiva. Los pacientes pueden ser monitoreados para evaluar la efectividad terapéutica utilizando ensayos o pruebas adecuadas para el trastorno por IOP a ser tratado o prevenido, que será familiar para los entendidos en la técnica.

La forma de la dosis puede prepararse mediante varias técnicas convencionales de mezcla, triturado y fabricación aparentes para los entendidos en la química de las formulaciones de fármacos.

Los compuestos de fármaco de la presente invención (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), especialmente Compuesto A y un análogo de prostaglandina, por ejemplo latanoprost), están presentes en las combinaciones, dosis, composiciones y formulaciones farmacéuticas reveladas en la presente en una proporción dentro del rango de 100:1 a 1:100, más preferentemente 1:10-1: 100, por ejemplo, 1: 15-1: 60, por ejemplo, 1: 20-1: 50 (análogo de prostaglandina: agonista A₁).

29

Las proporciones óptimas, las dosis individuales y combinadas y las concentraciones de compuestos de fármaco que son eficaces sin generar toxicidad se basan en la cinética de la disponibilidad de los ingredientes activos en los sitios de actuación y se determinan utilizando métodos conocidos por los entendidos en la técnica.

5 Composiciones farmacéuticas

Las composiciones o combinaciones farmacéuticas proporcionadas en la presente (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), especialmente un compuesto A y un análogo de prostaglandina, por ejemplo latanoprost) pueden probarse en estudios clínicos. Los estudios clínicos adecuados pueden ser, por ejemplo, estudios aleatorios abiertos, estudios de dosis-escalada en pacientes con IOP elevada. Los efectos beneficiosos en IOP elevada pueden determinarse directamente a través de los resultados de estos estudios que son conocidos como tales por un entendido en la técnica. Dichos estudios pueden ser especialmente adecuados para comparar los efectos de una monoterapia utilizando los ingredientes activos y una combinación de la invención. En una realización, la dosis de un compuesto de fórmula (I), por ejemplo, un compuesto A, aumentará hasta alcanzar la Dosis Máxima Tolerada y se administrará un análogo de prostaglandina con una dosis fija. En forma alternativa, se puede administrar un compuesto de fórmula (I), por ejemplo, un compuesto A, en una dosis fija y se puede aumentar la dosis del análogo de prostaglandina. Cada paciente puede recibir dosis de un compuesto de Fórmula (I), por ejemplo, un compuesto A, ya sea en forma diaria o entre dos y cuatro veces por día. La eficacia del tratamiento puede determinarse en dichos estudios, por ejemplo, después de 12, 18 o 24 semanas mediante la evaluación de los resultados del síntoma cada 6 semanas.

La administración de una combinación farmacéutica de la invención puede resultar no sólo en un efecto beneficioso, por ejemplo, respecto del alivio, demora en el avance o inhibición de los síntomas de IOP elevada, sino también en otros efectos beneficiosos sorprendentes, como por ejemplo, menores efectos secundarios o una mejor calidad de vida, en comparación con una monoterapia en donde sólo se aplica uno de los ingredientes farmacéuticamente activos utilizados en la combinación de la invención.

Otro beneficio puede implicar el uso de menores dosis de los ingredientes activos de la combinación de la invención, por ejemplo, las dosis no sólo necesitan ser menores pero también pueden aplicarse con menor frecuencia, disminuyendo así la incidencia o gravedad de los efectos secundarios. Esto se realiza de conformidad con los deseos y requisitos de los pacientes que recibirán tratamiento.

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un compuesto farmacéutico que comprende una cantidad, que puede ser conjunta y terapéuticamente efectiva en la reducción de IOP y/o glaucoma. En esta composición, un compuesto de fórmula (I) y un análogo de prostaglandina pueden administrarse en forma conjunta, una después de la otra o en forma independiente en una unidad de dosis combinada o en dos unidades de dosis independientes.

Q
7

Las composiciones farmacéuticas para la administración independiente de ambos compuestos pueden prepararse en una forma conocida por sí misma y son aquellas adecuadas para la administración ocular tópica a mamíferos (animales de sangre caliente), que incluyen, los seres humanos, y comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos una combinación farmacológicamente activa por sí sola, por ejemplo, como se indicó anteriormente o en combinación con uno o más vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Formulaciones

Las combinaciones de fármacos proporcionadas en la presente pueden formularse mediante una variedad de métodos conocidos por los entendidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Las formulaciones farmacéuticas adecuadas pueden contener, por ejemplo, entre aproximadamente un 0,1% y aproximadamente un 99,9%, preferentemente entre un 1% y aproximadamente un 60% de ingredientes activos. Se apreciará que el contenido de la unidad de una combinación contenida en una dosis individual de cada forma de dosificación no necesita, en sí misma, ser una cantidad efectiva dado que la cantidad efectiva necesaria puede alcanzarse mediante la administración de una pluralidad de unidades de dosis.

En especial, una cantidad terapéuticamente efectiva de cada una de las mezclas de la combinación de la invención puede administrarse en forma simultánea o consecutiva y en cualquier orden. Por ejemplo, el método para reducir la IOP de conformidad con la invención puede comprender (i) la administración del primer agente (a) en forma libre o en una sal farmacéuticamente aceptable y (ii) la administración de un agente (b) en forma libre o en una sal farmacéuticamente aceptable, en forma simultánea o consecutiva en cualquier orden, en cantidades conjunta y terapéuticamente efectivas, por ejemplo, en dosis diarias o intermitentes correspondientes a las cantidades aquí descritas. Las mezclas individuales de la combinación de la invención pueden administrarse en forma independiente en plazos diferentes durante la terapia o en forma concurrente en combinaciones divididas o únicas. Asimismo, el término administración también comprende el uso de un profármaco de una mezcla que se convierte *in vivo* en la mezcla como tal. Por lo tanto, debe entenderse que la invención instantánea comprende todos los regímenes de tratamiento simultáneo o alternado y el término "administración" debe interpretarse en forma acorde.

La dosis efectiva de cada una de las mezclas empleadas en la combinación de la invención puede variar de acuerdo con el compuesto en especial o la composición farmacéutica empleada, el trastorno tratado y la gravedad de del trastorno tratado. Por lo tanto, el régimen de dosificación de la combinación de la invención se selecciona de conformidad con una variedad de factores, que incluyen la historia clínica del paciente. Un médico clínico u otro médico entendido pueden determinar y prescribir la cantidad efectiva de los ingredientes activos necesarios para aliviar, contrarrestar o detener el progreso del trastorno.

m

Los compuestos de conformidad con la fórmula I pueden incorporarse en varios tipos de composiciones o formulaciones oftálmicas para su administración. Los compuestos de Fórmula I pueden administrarse en forma directa en el ojo (por ejemplo: gotas o ungüentos oculares tópicos; dispositivos de administración lenta como esponjas para la administración farmacéutica de fármacos implantadas en el fondo de saco o implantados en forma adyacente a la esclera o dentro del ojo; inyecciones perioculares, conjuntivales, intracamerales, intravítreas o intracanaliculares) utilizando técnicas conocidas por los entendidos en la técnica. También se contempla que los agentes de la invención pueden formularse en insertos intraoculares o dispositivos de implante.

- 10 Los compuestos de Fórmula I se incorporan preferentemente en formulaciones oftálmicas tópicas con un pH de aproximadamente 4 a 8 para su administración en el ojo. Dicha formulación es una formulación de suspensión acuosa descrita en detalle en el documento PCT/US2010/054040, y se describe a continuación en los siguientes ejemplos. Los compuestos pueden combinarse con conservantes oftalmológicamente aceptables,
- 15 tensioactivos, potenciadores de la viscosidad, intensificadores de penetración, tampones, cloruro de sodio y agua para formar una suspensión o solución oftálmica estéril acuosa. Las formulaciones de solución oftálmica pueden prepararse disolviendo un compuesto en un tampón acuoso isotónico fisiológicamente aceptable. Asimismo, la solución oftálmica puede incluir un tensioactivo oftalmológicamente aceptable para ayudar en la disolución del
- 20 compuesto. Asimismo, la solución oftálmica puede contener un agente para aumentar la viscosidad o solubilidad 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. Los agentes gelificantes también pueden utilizarse e incluyen, a modo no taxativo, goma gellan y goma xantana.
- 25 Para poder preparar formulaciones de pomada oftálmica estéril, se puede combinar el ingrediente activo con un conservante en un vehículo adecuado como aceite mineral, lanolina líquida o petrolato blanco. Las formulaciones de gel oftálmico estéril pueden prepararse suspendiendo el compuesto en una base hidrófila preparada de la combinación de, por ejemplo, carbopol-974, o similar, de conformidad con las formulaciones publicadas
- 30 para preparaciones oftálmicas análogas; se pueden incorporar conservantes y agentes de tonicidad.

- Los compuestos en realizaciones preferidas se incluyen en una composición en cantidades suficientes para disminuir la IOP en pacientes que experimentan IOP elevada y/o para mantener los niveles normales de IOP en pacientes con POAG o OHT. En la presente
- 35 invención, dichas cantidades se denominan "una cantidad efectiva para controlar o reducir IOP" o más simplemente "una cantidad efectiva". Los compuestos estarán generalmente incluidos en estas formulaciones en una cantidad que oscila entre 0,05 mg/ml y 7,0 mg/ml pero preferentemente en una cantidad que oscila entre 0,4 y 7,0 mg/ml. Por lo tanto, para la presentación tópica, se administrarían entre 1 y 2 gotas de estas formulaciones en la
- 40 superficie del ojo, entre 1 y 4 veces por día, según el criterio del médico clínico.

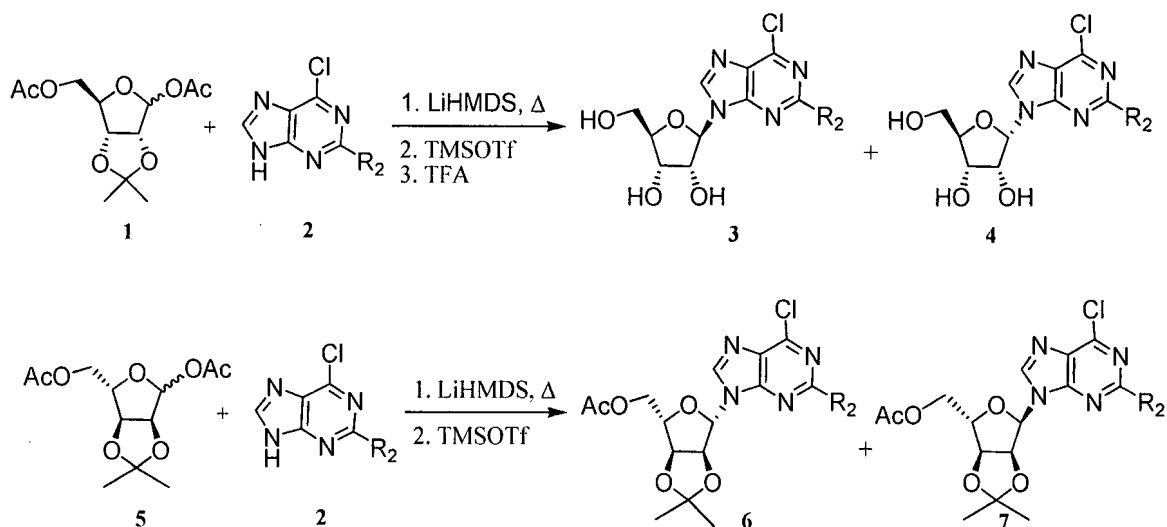
✓
M

MÉTODOS DE SÍNTESIS

Los compuestos de conformidad con la Fórmula I pueden prepararse utilizando procedimientos sintéticos descritos en la patente de los Estados Unidos 7,423,144, cuya revelación se incorpora a la presente en su totalidad, así como otros métodos publicados (ver Cristalli et al., J. Med. Chem. 35: 2363-2369, 1992; Cristalli et al., J. Med. Chem. 37: 1720-1726, 1994; Cristalli et al., J. Med. Chem. 38: 1462-1472, 1995; y Camaioni et al., *Bioorg. Med. Chem.* 5: 2267-2275, 1997) o mediante el uso de procedimientos sintéticos descritos a continuación.

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

Esquema 1

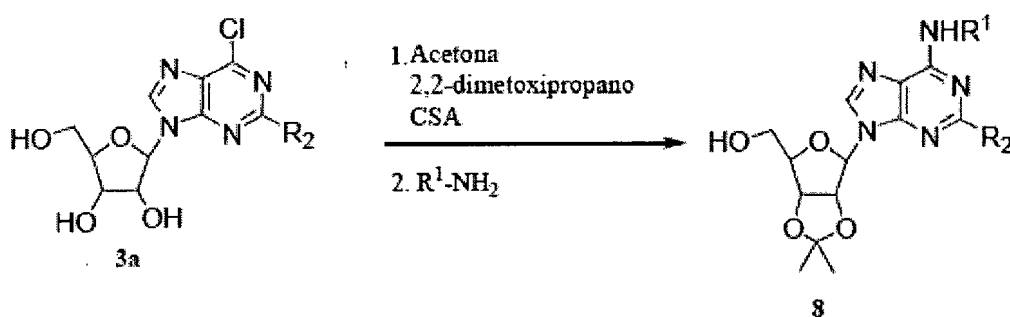


donde R_2 es como se definió anteriormente.

El compuesto de ribosa protegido de la Fórmula 1 puede mezclarse con un compuesto de purina de la Fórmula 2 utilizando hexametildisilazida de litio y trimetilsilil triflato, seguido de la eliminación de acetónido utilizando ácido trifluoroacético para proporcionar intermediarios de nucleósido de Fórmula 3 y sus correspondientes anómeros de Fórmula 4. En forma similar, el diacetato de ribosa de Fórmula 5 puede mezclarse con un compuesto de Fórmula 2 utilizando hexametildisilazida de litio y trimetilsilil triflato para proporcionar intermediarios de nucleósido protegidos con acetónido de Fórmula 6 y sus correspondientes anómeros de Fórmula 7.

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

Esquema 2



27
27

5

donde R^1 y R^2 se definieron anteriormente.

El derivado de 6-cloroadenosina de Fórmula 3a se convierte en su 2',3'-acetónido utilizando acetona y 2,2-dimetoxipropeno en presencia de ácido canforsulfónico. El acetónido puede posteriormente derivatizarse utilizando una amina de fórmula R^1-NH_2 en presencia de una

10

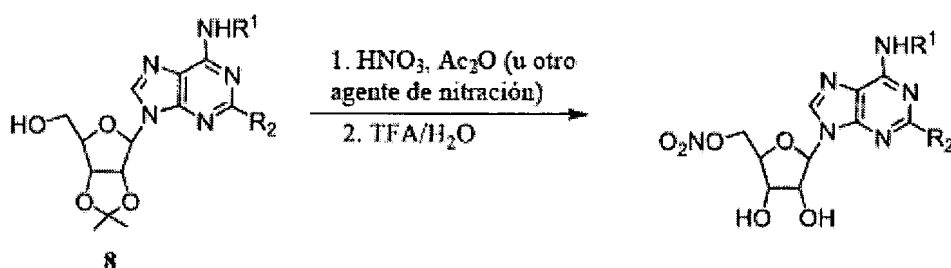
base para proporcionar compuestos de Fórmula 8.

La metodología útil para producir otros compuestos de la invención se describe en el Esquema 4.

Esquema 4

15

20



donde R^1 y R^2 se definieron anteriormente.

25

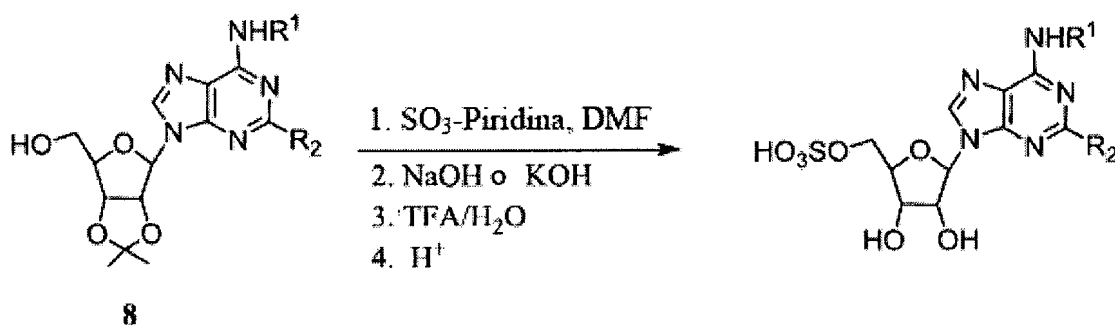
Los intermediarios de adenosina de fórmula 8 pueden convertirse en sus análogos de 5'-nitrato utilizando ácido nítrico en presencia de anhídrido acético u otros agentes de nitrato, como $MsCl/ONO_2$ o tetrafluoroborato de nitronio. La eliminación de acetónido utilizando TFA/agua proporciona compuestos de la invención.

La metodología útil para producir los Derivados de Purina de Fórmula (Id) donde R^3 es $-CH_2OSO_3H$ se describe en el Esquema 6.

30

Esquema 6

35



40

donde R^1 y R^2 se definieron anteriormente.

Los intermediarios de adenosina de fórmula 8 pueden tratarse con un complejo azufre trióxido-piridina para proporcionar el intermedio de sal de piridina del ácido 5'-sulfónico. El intermedio de sal de piridina puede posteriormente neutralizarse utilizando NaOH o KOH, seguido de la eliminación de acetónido utilizando TFA/agua para proporcionar la correspondiente sal de sodio o potasio, respectivamente, de los Derivados de Purina de

45

24

Fórmula (Id) donde A es -CH₂OSO₃H. El tratamiento de la sal de sodio o potasio con ácido acuoso fuerte, como ácido sulfúrico o hidrocórico proporciona compuestos de la invención donde A es - CH₂OSO₃H.

5 EJEMPLOS/EXPERIMENTOS

Los experimentos se realizaron en diez monos cynomolgus concientes (*Macaca fascicularis*). Los monos no padecían una enfermedad ocular y tenían lecturas de presión ocular en el rango normal y se clasificaron como monos normotensos. Antes del estudio, los monos se aclimataron previamente a los procedimientos del estudio (por ejemplo, dosificación, tonometría, exámenes oculares y manejo) y pasaron por un periodo de lavado antes de cada tratamiento.

Se administró Compuesto A en dos formulaciones diferentes:

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

En una formulación, la proporción de Compuesto A liofilizado y HPβCD en 1:20 (peso/peso) se reconstituyó con un 0,9% de solución salina para inyección, USP.

2. Formulación de Suspensión Acuosa

La formulación acuosa está compuesta de:

	Ingrediente	%peso/volumen
	Compuesto A, micronizado	2,0
20	Sodio CMC, baja viscosidad	0,7
	Cloruro de benzalconio	0,01
	Polisorbato 80	0,3
	Monohidrato de ácido cítrico	0,15 (7mM)
	NaCl	0,8% (qs a 290-300 mOsm)
25	NaOH/HCl (ajuste de pH)	pH 5,1 ± 0,1
	Agua purificada	q.s. 100

Tratamiento 1

En el primer tratamiento, 10 monos recibieron tópicamente 100 mcg de Compuesto A a 40 mcL, formulado en una suspensión acuosa en un ojo en estudio y/o control de vehículo/placebo tópicamente aplicado en el ojo contralateral. Durante el estudio, las presiones intraoculares (IOP) de tanto el ojo en estudio como el ojo contralateral se midieron repetidamente utilizando un neumotonómetro calibrado seguido de la aplicación de un anestésico tópico (proparacaína). El control en el primer tratamiento fue una composición de 40 mcL de 0,8% de cloruro de sodio (NaCl), 0,15% de citrato, 0,01% de cloruro de benzalconio, 0,3% de polisorbato 80 y 0,7% de carboximetilcelulosa de sodio (Na).

Tratamiento 2

5
3

En el segundo tratamiento, 10 monos recibieron latanoprost (Xalatan™) tópicamente mediante 2 gotas separadas de 15 mcL (a una concentración de 50 mcg/mL) para una dosis total de 1,5 mcg en un ojo en estudio e inmediatamente después recibieron una dosis tópica adicional de 500 mcg de Compuesto A a 40 mcL formulada en una solución de HPβCD en un ojo en estudio y un vehículo/placebo de HPβCD en solución salina en el ojo contralateral.

Tratamiento 3

En el tercer tratamiento, 10 monos recibieron latanoprost (Xalatan™) a través de 2 gotas separadas de 15 mcL (a una concentración de 50 mcg/mL) para una dosis total de 1,5 mcg en un ojo en estudio y 2 gotas de solución salina en el ojo contralateral. Este tratamiento se realizó en dos momentos diferentes con un lavado suficiente entre los tratamientos. Las IOP de tanto el ojo en estudio como el ojo contralateral se midieron repetidamente utilizando un neumotonómetro calibrado seguido de la aplicación de un anestésico tópico (proparacaína).

Tratamiento 4

En el cuarto tratamiento, 10 monos recibieron latanoprost (Xalatan™) tópicamente a través de 2 gotas separadas de 15 mcL (a una concentración de 50 mcg/mL) para una dosis total de 1,5 mcg en un ojo en estudio y solución salina en el ojo contralateral. Aproximadamente 4 horas después, los monos recibieron la dosis tópica adicional de 100 mcg de Compuesto A a 40 mcL formulada en una suspensión acuosa en el mismo ojo en estudio y vehículo/placebo de 0,8% de cloruro de sodio (NaCl), 0,15% de citrato, 0,01% de cloruro de benzalconio, 0,3% de polisorbato 80, y 0,7% de carboximetilcelulosa de sodio (Na) en forma tópica en el ojo contralateral. Las presiones intraoculares (IOP) de tanto el ojo en estudio como el ojo contralateral se midieron repetidamente utilizando un neumotonómetro calibrado seguido de la aplicación de un anestésico tópico (proparacaína).

Tratamiento 5

En el quinto tratamiento, 10 monos recibieron latanoprost (Xalatan™) tópicamente a través de 2 gotas separadas de 15 mcL (a una concentración de 50 mcg/mL) para una dosis total de 1,5 mcg en un ojo en estudio y solución salina en el ojo contralateral. Aproximadamente 5 horas después, los monos recibieron la dosis adicional tópica de 100 mcg de Compuesto A a 40 mcL formulada en una suspensión acuosa en el mismo ojo en estudio y vehículo/placebo de 0,8% de cloruro de sodio (NaCl), 0,15% de citrato, 0,01% de cloruro de benzalconio, 0,3% de polisorbato 80 y 0,7% de carboximetilcelulosa de sodio (Na) en forma tópica en el ojo contralateral. Las IOP de tanto el ojo en estudio como el ojo contralateral se midieron repetidamente utilizando un neumotonómetro calibrado seguido de la aplicación de un anestésico tópico (proparacaína).

RESULTADOS

6
M

- Los resultados de los tratamientos se ilustran en las Figuras 1 a 4. Los resultados del Tratamiento 1 pueden verse en la Figura 1, de los Tratamientos 2 y 3 en la Figura 2, de los Tratamientos 3 y 4 en la Figura 3 y de los Tratamientos 3 y 5 en la Figura 4. Se puede ver de las parcelas en la Figura 1 que muestran la reducción de IOP en (mmHg y % de cambio de la base) seguida de la dosis ocular de 100 mcg de una suspensión acuosa del Compuesto A. Las parcelas en la Figura 2 muestran la reducción de IOP en (mmHg y el % de cambio de la base) seguida de la dosis ocular simultánea de 500 mcg de una suspensión de HP β CD del Compuesto A y 1,5 mcg de prostaglandina relacionada con la reducción de IOP vista con la dosis ocular de 1,5 mcg de prostaglandina únicamente.
- 10 Las parcelas en la Figura 3 muestran la reducción de IOP en (mmHg y el % de cambio de la base) seguida de la dosis ocular de 100 mcg de una suspensión acuosa de Compuesto A administrada 4 horas después de la dosis ocular de 1,5 mcg de prostaglandina con respecto a la reducción de IOP vista con la dosis ocular de 1,5 mcg de prostaglandina únicamente. Las parcelas en la Figura 4 muestran la reducción de IOP en (mmHg y el % de cambio de la base) seguida de la dosis ocular de 100 mcg de una suspensión acuosa de Compuesto A administrada 5 horas después de la dosis ocular de 1,5 mcg de prostaglandina relacionada con la reducción de IOP vista con la dosis ocular de 1,5 mcg de prostaglandina únicamente. Puede reconocerse de las Figuras 2 a 4 que se administraron dos dosis diferentes de Compuesto A y también se administró Compuesto A
- 15 simultáneamente con latanoprost y posteriormente a la administración de latanoprost en dos momentos diferentes. En cada brazo del estudio, se observó otra reducción significativa en IOP 1 hora después de la administración de Compuesto A con respecto a la IOP de la administración de latanoprost únicamente.
- 20

ESTUDIO CON DOSIS MÚLTIPLES

- 25 Se llevó a cabo un estudio con dosis múltiples para evaluar el efecto reductor de la IOP con la administración tópica dos veces por día de Compuesto A en una formulación de suspensión en combinación con la administración tópica de latanoprost una vez al día en monos cynomolgus conscientes. Los animales recibieron latanoprost por aproximadamente 2 semanas antes del tratamiento de combinación con Compuesto A. La IOP se monitoreó
- 30 en forma rutinaria previo al comienzo del tratamiento a través de los tratamientos combinados.

- Una formulación de suspensión de 1,625 mg/mL de Compuesto A se formuló en 0,7% de carboximetilcelulosa de sodio (CMC), 0,3% de polisorbato 80, 0,01% de cloruro de benzalconio, 0,15% de ácido cítrico y 0,8% de cloruro de sodio (NaCl). El placebo contenía
- 35 estos mismos ingredientes excepto por el Compuesto A. Se administró latanoprost (0,05 mg/mL) como se suministra comercialmente. Diez hembras, monos cynomolgus normotensos (*Macaca fascicularis*) de entre 3 y 4 años de edad al comienzo del tratamiento se aclimataron para la dosificación tópica ocular y repitieron las mediciones de IOP

2
M

utilizando un neumatonómetro (Modelo 30 Clásico) sin anestesia general o sedante (conscientes) y se les administró una dosis como se indica en la Tabla 1.

Tabla 1 Dosis y Régimen de Tratamiento

Duración	Tratamiento del Ojo derecho ^a	Concentración de la dosis (mg/mL)	Nivel de dosis ojo derecho (µg/dosis/ojo)	Tratamiento del ojo izquierdo ^b	Nivel de dosis ojo izquierdo	Volumen de dosis (N.º 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
a	Compuesto A Formulación de Suspensión (BID)	1,625	65	Control de placebo (bid)	0	1/40

QD = Una vez cada día

BID = Dos veces cada día.

BSS = Solución salina equilibrada.

- a. Para los ojos derechos, se administró latanoprost una vez por día, comenzando aproximadamente 2 semanas antes del tratamiento combinado; el fármaco se administró mediante dos gotas (1,5 µg) con una diferencia de aproximadamente 1 minuto. Para la combinación, el Compuesto A se administró como una gota única de 65 µg/dosis BID (para una dosis total de 130 µg/día) con una diferencia de aproximadamente 5 horas.
- b. Para los ojos izquierdos, los controles respectivos, la solución salina equilibrada (BSS) para latanoprost y placebo para el Compuesto A. Los volúmenes y el régimen fueron similares a aquellos utilizados para los ojos derechos tratados.

- 5 La presión intraocular se midió en ambos ojos (tres lecturas/ojo/intervalo de tiempo con valores medios representados en las tablas de datos) comenzando aproximadamente 1 hora antes de la dosis, a la hora 0 (justo antes de la dosificación) y después de la dosis en distintos intervalos de tiempo. Se calcularon los valores medios de IOP y el cambio de porcentaje en los niveles de IOP desde el nivel de base. Las Figuras 5 y 6 muestran los
- 10 datos resumidos de esta fase de estudio de los valores medios de IOP combinados de los tratamientos y la desviación estándar del medio para el control. La parcela de control incluye los valores medios combinados de todos los tratamientos (BSS únicamente y BSS

cf
M

en combinación con placebo). Los niveles medios de IOP en el ojo de control oscilan entre 21 y 22 mmHg.

RESULTADOS

Efecto de la administración tópica de latanoprost repetida una vez por día en la IOP

- 5 La Figura 5 muestra la IOP media (mm Hg) y la Figura 6 muestra el cambio del porcentaje medio en IOP desde la base de cuatro sesiones de medición independiente de IOP después de la administración tópica de latanoprost repetida una vez por día en los ojos derechos de los monos normotensos. Los niveles medios de IOP se redujeron a aproximadamente 2 mm Hg con altibajos en los ojos tratados. Esto se correlaciona con una reducción de aproximadamente un 13% de los niveles de base de IOP media. Después de tratamientos repetidos con latanoprost por dos semanas, la IOP de los ojos tratados era apenas menor que la de los ojos controlados, incluso en los plazos anteriores a la dosis.

- 15 **Efecto de la administración tópica del Compuesto A dos veces por día en una formulación de suspensión (65 µg de Compuesto A/dosis) en combinación con la administración tópica de latanoprost una vez por día en la IOP después del establecimiento de niveles de la IOP en estado estable con la administración tópica de latanoprost en forma diaria**

- 20 La Figura 5 muestra la IOP media (mm Hg) y la Figura 6 muestra el cambio del porcentaje medio en IOP desde la 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 (65µg /dosis/ojo; 130 µg /ojo/día) se administró dos veces por día en los ojos derechos seguido de las dosis tópicas de latanoprost administradas una vez por día (1,5 µg /dosis) en los ojos derechos.

- 25 Después del establecimiento de los niveles de IOP en estado estable con la administración tópica diaria de latanoprost por aproximadamente dos semanas, el ojo derecho recibió un tratamiento diario repetido dos veces por día de Compuesto A (65 µg /dosis, 130 µg/día) en combinación con latanoprost una vez por día (1,5 µg /ojo). El tratamiento combinado mostró una mayor reducción en IOP en comparación con la administración de latanoprost únicamente 1 hora después de cada dosis dos veces por día (en la Hora 0 y 5 horas después) del Compuesto A. Las administraciones tópicas del Compuesto A causaron una rápida reducción en la IOP en comparación con el nivel de IOP establecido por la administración tópica diaria de latanoprost. La IOP se redujo en gran medida con el tratamiento combinado en relación con el nivel observado con la administración de latanoprost únicamente. Con altibajos, la IOP se redujo a aproximadamente 12% y 17% después de la primera y segunda dosis, respectivamente. Esta tendencia fue consistente en cada sesión de IOP del tratamiento combinado.

Se prevé que los resultados en igual o mayor medida se observarían con otros estudios pre-clínicos en monos hipertensos y se extendería en forma similar a otros mamíferos, incluso seres humanos.

A
M

La presente invención y sus realizaciones se han descrito en detalle. Sin embargo, el alcance de la presente invención no pretende limitarse a realizaciones especiales de cualquier proceso, fabricación, compuesto de materia, compuestos, medios, métodos y/o etapas descriptas en la invención. Se pueden realizar varias modificaciones, sustituciones y variaciones al material revelado sin apartarse del espíritu y/o características esenciales de la presente invención. Por lo tanto, un entendido en la técnica apreciará que se pueden utilizar modificaciones, sustituciones y/o variaciones posteriores con básicamente la misma función o que básicamente alcancen los mismos resultados que las realizaciones descritas en la presente, de conformidad con dichas realizaciones relacionadas de la presente invención. Por lo tanto, se pretende que las siguientes reivindicaciones comprendan, dentro de su alcance, las modificaciones, sustituciones y variaciones a las combinaciones, kits, compuestos, medios, métodos y/o etapas divulgadas en la presente.

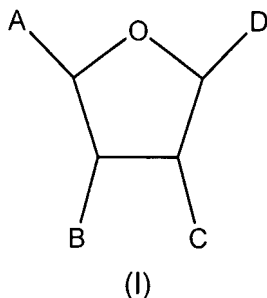
REIVINDICACIONES

1. Una combinación oftálmica que comprende i) un agonista del receptor de adenosina A_1 y ii) un análogo de prostaglandina para su uso en la reducción de la presión intraocular
5 en un ojo de un individuo.

2. La combinación de la reivindicación 1 donde el análogo de prostaglandina se selecciona de latanoprost, travoprost, unoprostone y bimatoprost.

10 3. La combinación de la reivindicación 1 donde el análogo de prostaglandina es latanoprost.

4. La combinación de la reivindicación 1 donde el agonista del receptor de adenosina A_1 se selecciona de un compuesto de Fórmula (I)
15

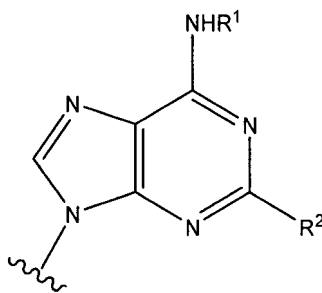


o una sal farmacéuticamente aceptable de este,
donde

20 A es $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{ONO}_2$ o $-\text{CH}_2\text{OSO}_3\text{H}$;

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

D es



A y B son *trans* de manera recíproca;

25 B y C son *cis* de manera recíproca;

C y D son *cis* o *trans* de manera recíproca;

R^1 es $-\text{H}$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, arilo, un heterociclo monocíclico de entre 3 y 7 miembros, un heterociclo bicíclico de entre 8 y 12 miembros, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$ monocíclico, cicloalqueno $\text{C}_3\text{-C}_8$ monocíclico, cicloalquilo $\text{C}_8\text{-C}_{12}$ bicíclico, cicloalqueno $\text{C}_8\text{-C}_{12}$ bicíclico,
30 $-(\text{CH}_2)_n$ (cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$ monocíclico), $-(\text{CH}_2)_n$ -(cicloalqueno $\text{C}_3\text{-C}_8$ monocíclico), $-(\text{CH}_2)_n$ -(cicloalquilo $\text{C}_8\text{-C}_{12}$ bicíclico), $-(\text{CH}_2)_n$ -(cicloalqueno $\text{C}_8\text{-C}_{12}$ bicíclico), o $-(\text{CH}_2)_n$ -arilo;

41

R^2 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;

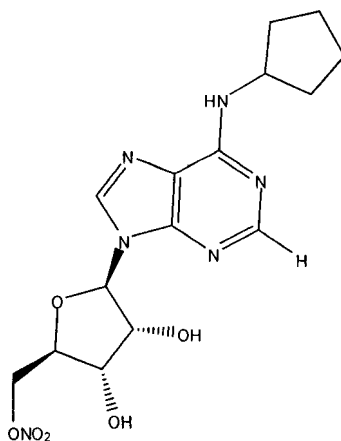
R^4 es alquilo C₁-C₁₅, -arilo, -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-(heterociclo monocíclico de entre 3 y 7 miembros), -(CH₂)_n-(heterociclo bicíclico de entre 8 y 12 miembros), -(CH₂)_n-(cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico), -(CH₂)_n-(cicloalquenilo C₃-C₈ monocíclico), -(CH₂)_n-(cicloalquilo C₈-C₁₂ bicíclico), -(CH₂)_n-(cicloalquenilo C₈-C₁₂ bicíclico), -C≡C-(alquilo C₁-C₁₀) o -C≡C-arilo;

R^6 is alquilo C₁-C₁₀, -arilo, -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-(heterociclo monocíclico de entre 3 y 7 miembros), -(CH₂)_n-(heterociclo bicíclico de entre 8 y 12 miembros), -(CH₂)_n-(cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico), -(CH₂)_n-(cicloalquenilo C₃-C₈ monocíclico), -(CH₂)_n-(cicloalquilo C₈-C₁₂ bicíclico), -(CH₂)_n-(cicloalquenilo C₈-C₁₂ bicíclico), -(CH₂)_n-(cicloalquenilo C₃-C₈ monocíclico), -fenileno-(CH₂)_nCOOH, o -fenileno-(CH₂)_nCOO-(alquilo C₁-C₁₀);

R^7 is -H, alquilo C₁-C₁₀, -arilo, -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-(heterociclo monocíclico de entre 3 y 7 miembros), -(CH₂)_n-(heterociclo bicíclico de entre 8 y 12 miembros), -(CH₂)_n-(cicloalquilo C₃-C₈ monocíclico), -(CH₂)_n-(cicloalquenilo C₃-C₈ monocíclico), -(CH₂)_n-(cicloalquenilo C₈-C₁₂ bicíclico) o -(CH₂)_n-(cicloalquilo C₈-C₁₂ bicíclico) y cada n es independientemente un entero que oscila entre 1 y 5.

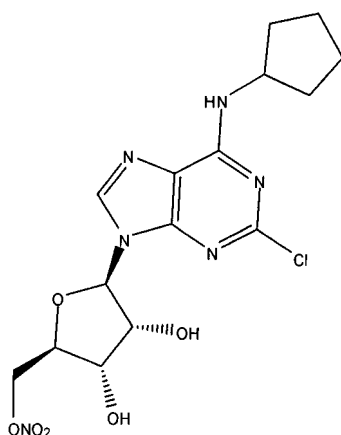
5. La combinación de la reivindicación 3 donde el compuesto de Fórmula I se selecciona de:

Compuesto A

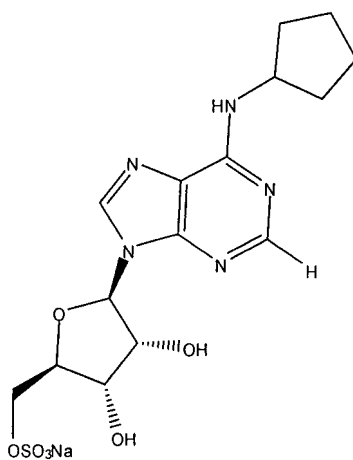


nitrate de ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(ciclopentilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo,

Compuesto B

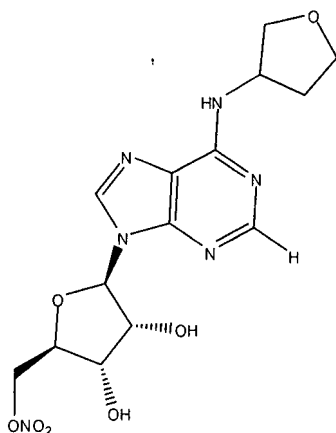
2
X

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

Compuesto C

5

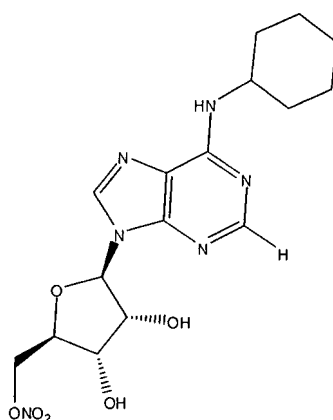
((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(ciclopentilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metil sulfato de sodio,

Compuesto D

10

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

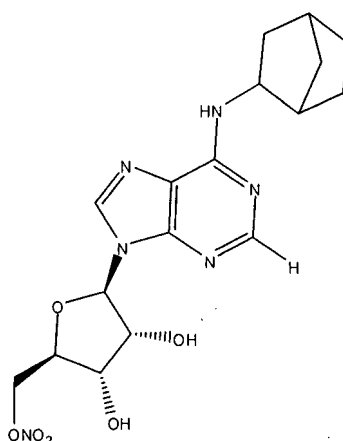
15 Compuesto E

m
4

5
10

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

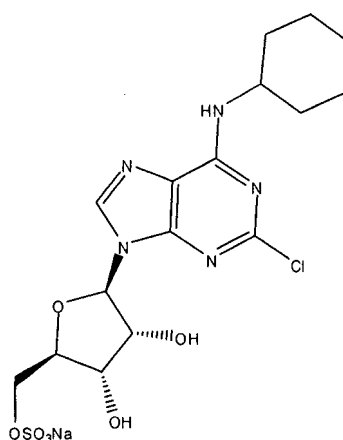
Compuesto F



15

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,

Compuesto G

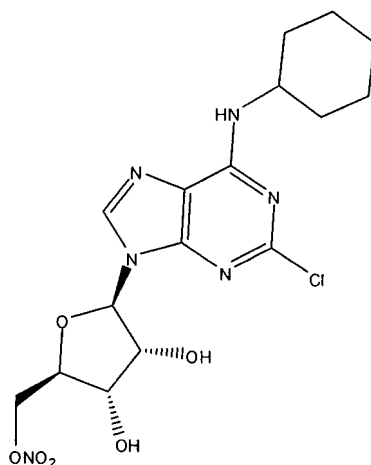


44

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

Compuesto H

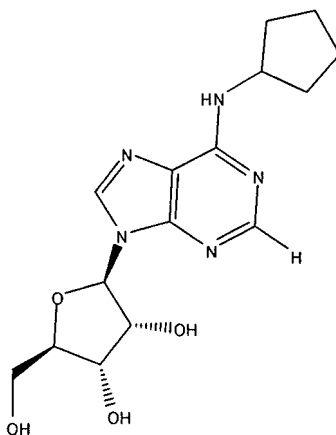
5



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

Compuesto I

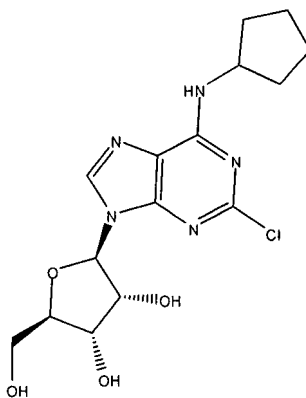
10



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

Compuesto J

15



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

45

6. La combinación de la reivindicación 1 donde el agonista del receptor 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 de este.

5 7. La combinación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 donde el agonista A₁ se aplica en un ojo del individuo de forma simultánea, separada o consecutiva con la aplicación del análogo de prostaglandina al ojo del individuo.

10 8. La combinación de la reivindicación 1 se logra aplicando una o más gotas de entre aproximadamente 0,05 mg/ml y aproximadamente 7,0 mg/ml de un agonista A₁ con entre aproximadamente 30 µg/ml y 50 µg/ml de un análogo de prostaglandina en un ojo del individuo entre 1 y 4 veces por día.

9. La combinación de la reivindicación 8 se logra aplicando aproximadamente entre 20 y 700 µg de un agonista A₁ en un ojo del individuo entre 1 y 2 veces por día.

15 10. La combinación de la reivindicación 8 se logra aplicando aproximadamente entre 20 y 350 µg de un agonista A₁ en un ojo del individuo entre 1 y 2 veces por día.

11. La combinación de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 donde el agonista A₁ y el análogo de prostaglandina se administran tópicamente como una o más gotas de ojos en el ojo del individuo.

20 12. Un método para reducir la IOP y las enfermedades y trastornos asociados causados por una IOP elevada en un ser humano mediante la administración de una cantidad efectiva de una combinación como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en un ojo afectado del individuo.

25 13. El método de la reivindicación 12 donde las enfermedades y los trastornos causados por una IOP elevada en un ser humano se seleccionan del grupo que consiste en glaucoma de tensión normal, OHT y POAG.

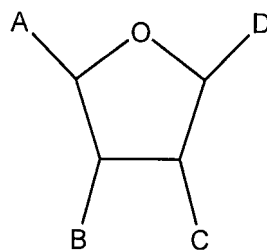
30 14. Un kit que comprende i) un agonista del receptor de adenosina A₁ y ii) un análogo de prostaglandina para su uso en la reducción de la presión intraocular en un ojo del individuo.

15. El kit de la reivindicación 14 donde el análogo de prostaglandina se selecciona de latanoprost, travoprost, unoprostona y bimatoprost.

35 16. El kit de la reivindicación 14 donde el análogo de prostaglandina es latanoprost.

17. El kit de la reivindicación 14 donde el agonista del receptor de adenosina A₁ se selecciona de un compuesto de Fórmula (I)

46



(I)

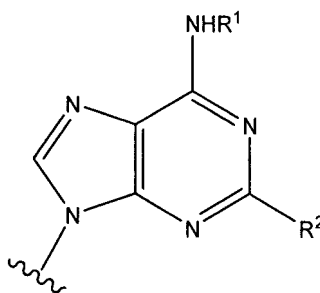
o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

5 donde

A es $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{ONO}_2$ o $-\text{CH}_2\text{OSO}_3\text{H}$;

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

D es



10 A y B son *trans* de manera recíproca;

B y C son *cis* de manera recíproca;

C y D son *cis* o *trans* de manera recíproca;

R^1 es $-\text{H}$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, arilo, un heterociclo monocíclico de entre 3 y 7 miembros, un heterociclo bicíclico de entre 8 y 12 miembros, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$ monocíclico,

15 cicloalquenilo $\text{C}_3\text{-C}_8$ monocíclico, cicloalquilo $\text{C}_8\text{-C}_{12}$ bicíclico, cicloalquenilo $\text{C}_8\text{-C}_{12}$ bicíclico - $(\text{CH}_2)_n$ -(cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$ monocíclico), $-(\text{CH}_2)_n$ -(cicloalquenilo $\text{C}_3\text{-C}_8$ monocíclico), $-(\text{CH}_2)_n$ -(cicloalquilo $\text{C}_8\text{-C}_{12}$ bicíclico), $-(\text{CH}_2)_n$ -(cicloalquenilo $\text{C}_8\text{-C}_{12}$ bicíclico), o $-(\text{CH}_2)_n$ -arilo;

R^2 es $-\text{H}$, halo, $-\text{CN}$, $-\text{NHR}^4$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^4$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^4$, $-\text{NHNHC}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{NHNHC}(\text{O})\text{OR}^4$, $-\text{NHNHC}(\text{O})\text{NHR}^4$, o $-\text{NH-N}=\text{C}(\text{R}^6)\text{R}^7$;

20 R^4 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{15}$, arilo, $-(\text{CH}_2)_n$ -arilo, $-(\text{CH}_2)_n$ -(heterociclo monocíclico de entre 3 y 7 miembros), $-(\text{CH}_2)_n$ -(heterociclo bicíclico de entre 8 y 12 miembros), $-(\text{CH}_2)_n$ -(cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$ monocíclico), $-(\text{CH}_2)_n$ -(cicloalquenilo $\text{C}_3\text{-C}_8$ monocíclico), $-(\text{CH}_2)_n$ -(cicloalquilo $\text{C}_8\text{-C}_{12}$ bicíclico), $-(\text{CH}_2)_n$ -(cicloalquenilo $\text{C}_8\text{-C}_{12}$ bicíclico), $-\text{C}\equiv\text{C}$ -(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$) o $-\text{C}\equiv\text{C}$ -arilo;

25 R^6 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, arilo, $-(\text{CH}_2)_n$ -arilo, $-(\text{CH}_2)_n$ -(heterociclo monocíclico de entre 3 y 7 miembros), $-(\text{CH}_2)_n$ -(heterociclo bicíclico de entre 8 y 12 miembros), $-(\text{CH}_2)_n$ -(cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$ monocíclico), $-(\text{CH}_2)_n$ -(cicloalquenilo $\text{C}_3\text{-C}_8$ monocíclico), $-(\text{CH}_2)_n$ -(cicloalquilo $\text{C}_8\text{-C}_{12}$ bicíclico), $-(\text{CH}_2)_n$ -(cicloalquenilo $\text{C}_8\text{-C}_{12}$ bicíclico), $-(\text{CH}_2)_n$ -(cicloalquenilo $\text{C}_3\text{-C}_8$ monocíclico), fenileno $-(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$, o fenileno $-(\text{CH}_2)_n\text{COO-}$ (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$);

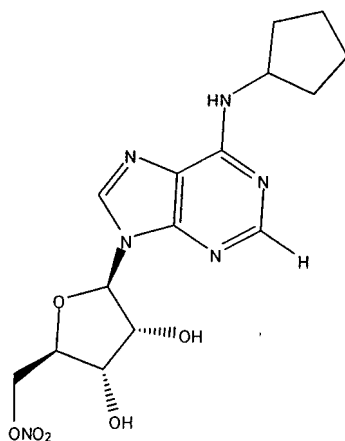
30 R^7 es $-\text{H}$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, arilo, $-(\text{CH}_2)_n$ -arilo, $-(\text{CH}_2)_n$ -(heterociclo monocíclico de entre 3 y 7 miembros), $-(\text{CH}_2)_n$ -(heterociclo bicíclico de entre 8 y 12 miembros), $-(\text{CH}_2)_n$ -(cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$ monocíclico), $-(\text{CH}_2)_n$ -(cicloalquenilo $\text{C}_3\text{-C}_8$ monocíclico), $-(\text{CH}_2)_n$ -

3

(cicloalquenilo C₈-C₁₂ bicíclico) o -(CH₂)_n-(cicloalquilo C₈-C₁₂ bicíclico) y cada n es independientemente un entero que oscila entre 1 y 5.

18. El kit de la reivindicación 17 donde el compuesto de Fórmula I se selecciona de:

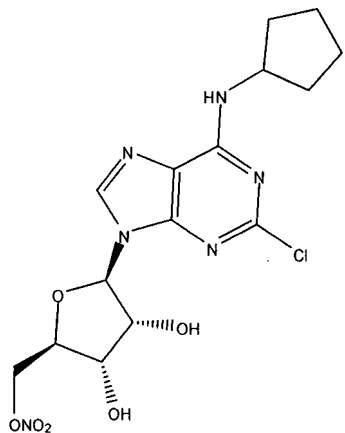
5

Compuesto A

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

10

15

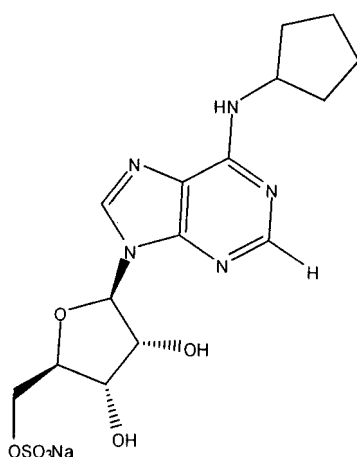
Compuesto B

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

20

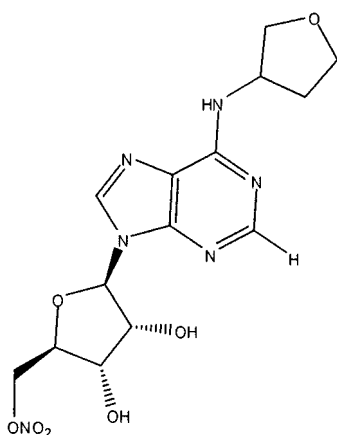
Compuesto C

46



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

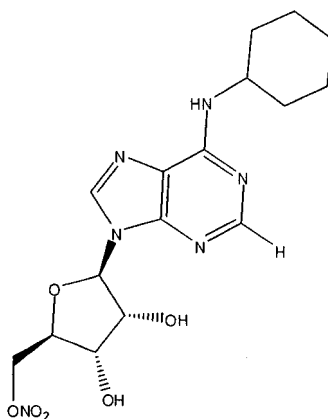
5 **Compuesto D**



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

10

Compuesto E

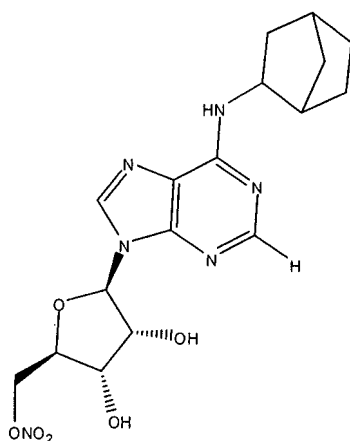


nitrato de ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(ciclohexilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-
2-il)metilo,

15

Compuesto F

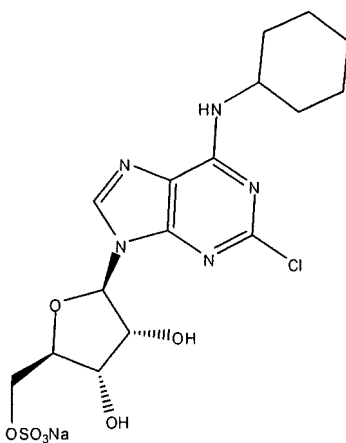
49



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,

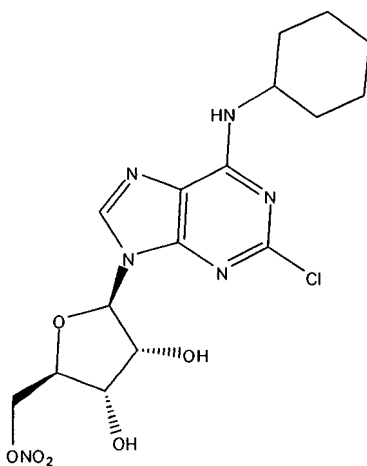
5

10

Compuesto G

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

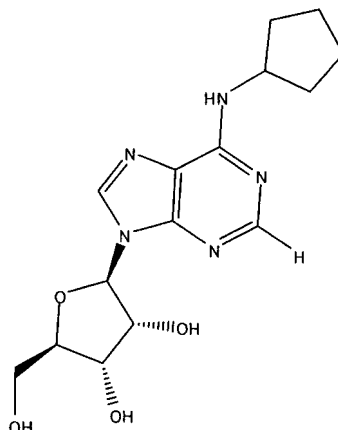
15

Compuesto H



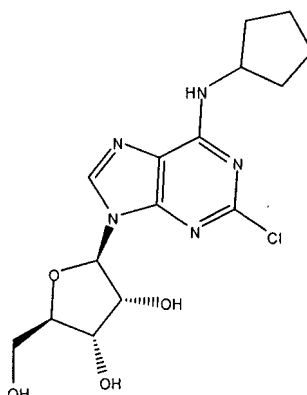
nitrate de ((2R,3S,4R,5R)-5-(2-cloro-6-(ciclohexilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo,

5 Compuesto I



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

10 Compuesto J



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

15 19. El kit de la reivindicación 14 donde el agonista del receptor de adenosina A₁ es el Compuesto A, nitrate de ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(ciclopentilamino)-9H-purin-9-il)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

20 20. Un método para tratar IOP elevada y enfermedades y trastornos asociados causados por IOP elevada en un ser humano mediante la administración de una cantidad efectiva de una combinación que comprende un agonista del receptor de adenosina A₁ de Fórmula I y un análogo de prostaglandina.

25 21. Un método para tratar IOP elevada y enfermedades y trastornos asociados causados por una IOP elevada en un ser humano mediante la administración de una cantidad efectiva de una combinación que comprende el Compuesto A del agonista del

5

receptor de adenosina A₁, nitrato de ((2R,3S,4R,5R)-5-(6-(ciclopentilamino)-9H-purin-9-il)-3-4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)metilo y el análogo de prostaglandina latanoprost.

22. Una terapia combinada que comprende una cantidad efectiva de un agonista del
5 receptor de adenosina A₁, y una cantidad efectiva de un análogo de prostaglandina.

23. La terapia de combinación de la reivindicación 22 donde la terapia combinada es para tratar la IOP elevada.

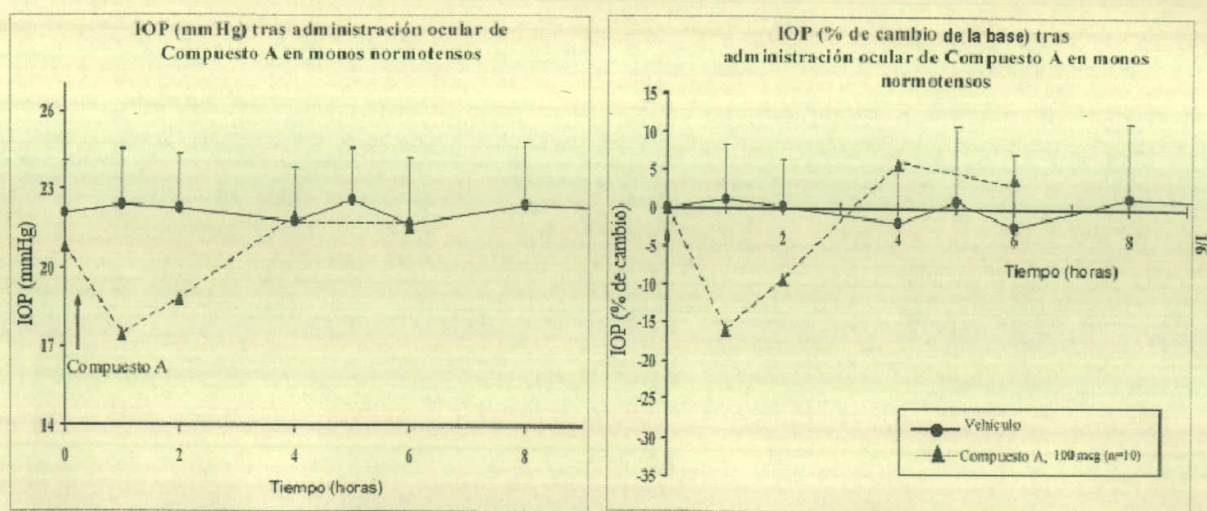
2
5

COMBINACIÓN, KIT Y MÉTODO PARA REDUCIR LA PRESIÓN INTRAOCULAR.

RESUMEN

5 La presente invención se refiere a una combinación o a un kit que comprenden un análogo de prostaglandina y un agonista del receptor de adenosina A₁ y a un método para reducir la presión intraocular (IOP) en una persona que utiliza dicha combinación o kit. La invención se refiere especialmente a una combinación de latanoprost comercializado con la marca Xalatan[™] y un Compuesto A.

Figura 1



53

Figura 2

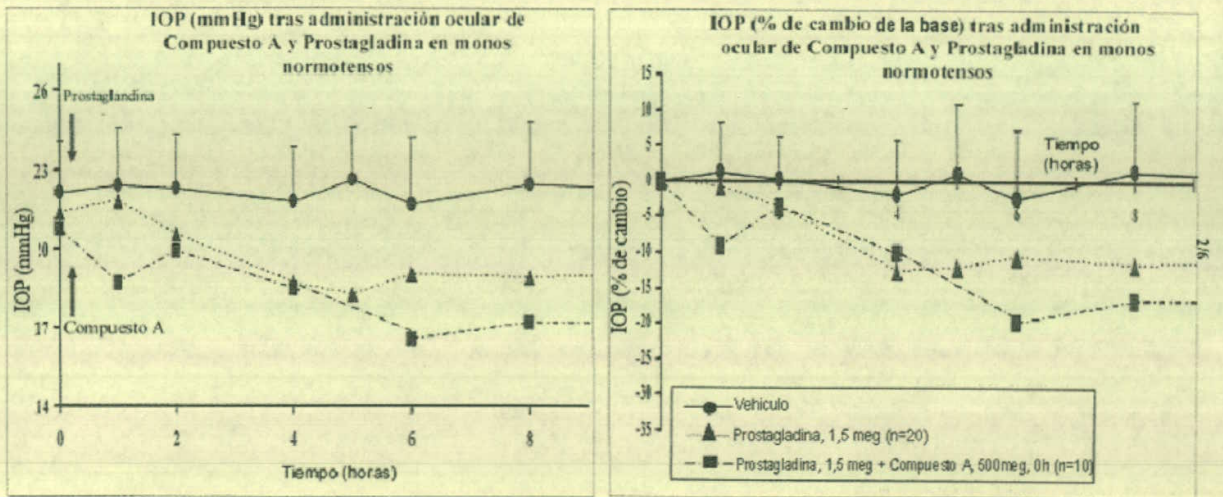
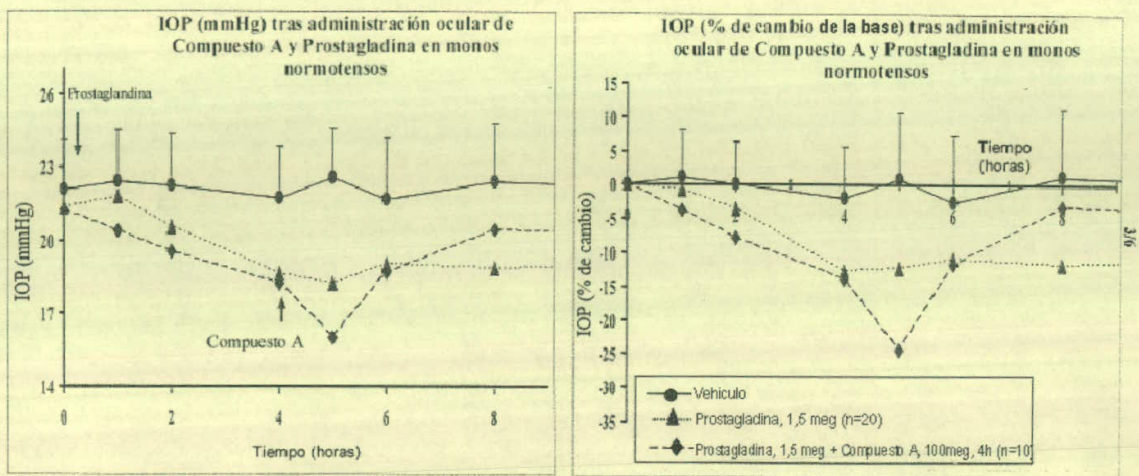


Figura 3



5

Figura 4

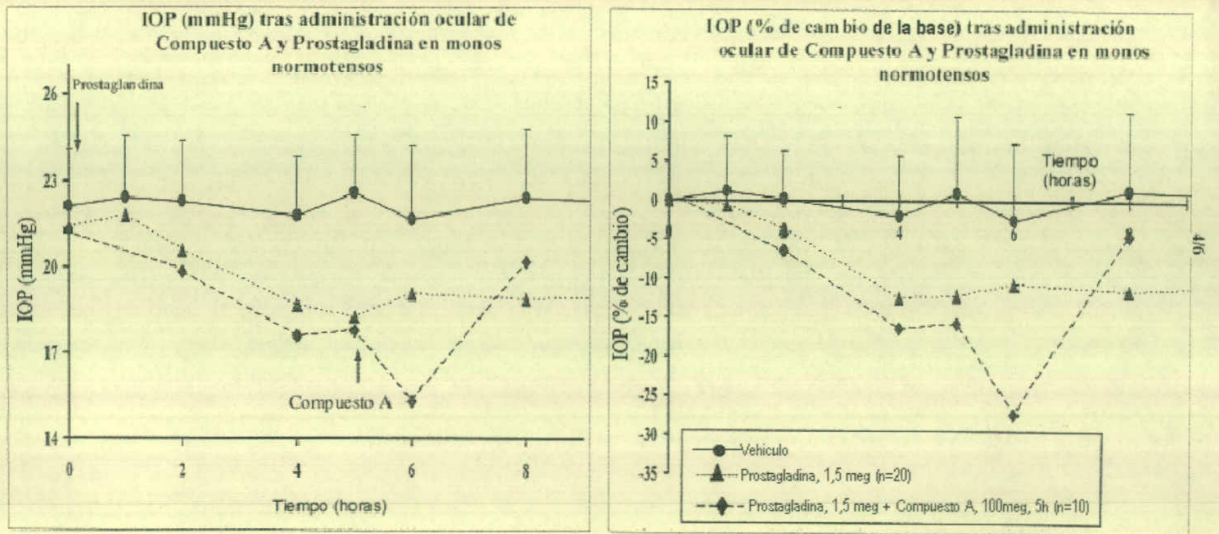
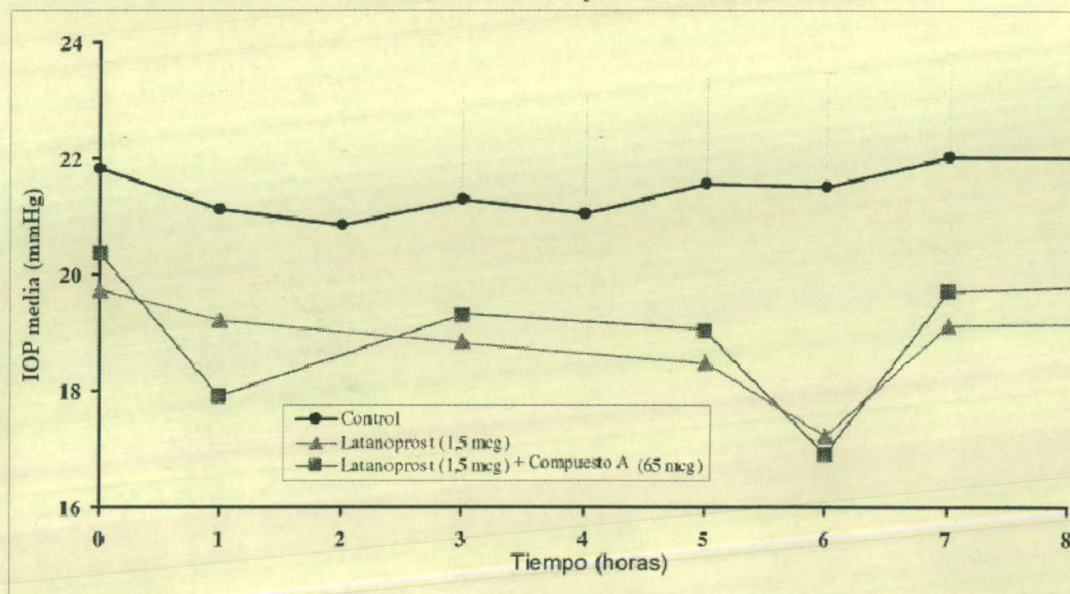
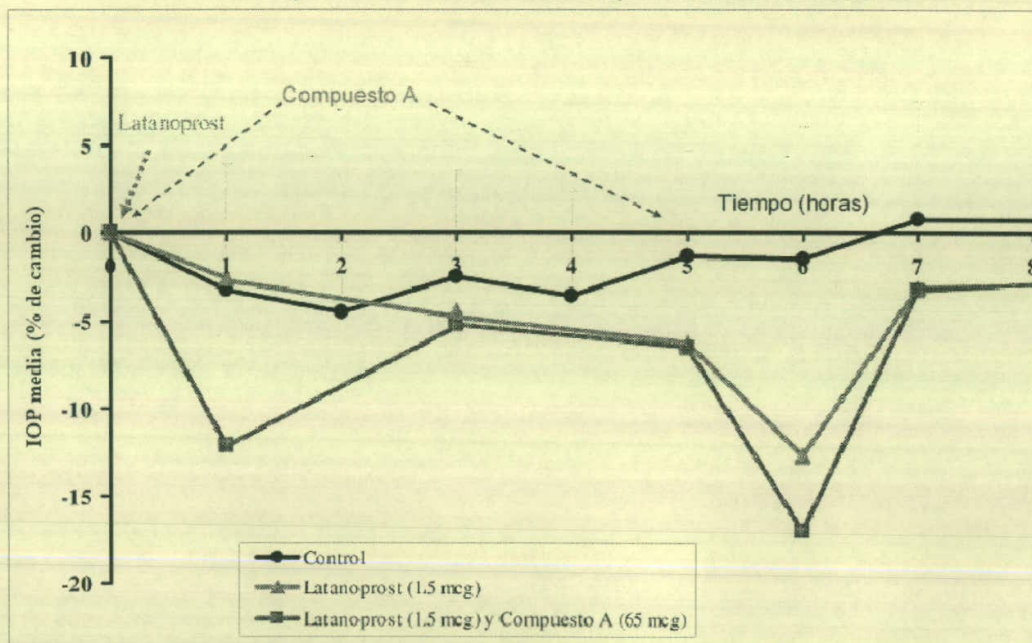


Figura 5
IOP media medida en el curso de varios días tras administración ocular de Latanoprost solo o en combinación con el Compuesto A en monos normotensos



75

Figura 6
Porcentaje medio de cambio de la base en IOP medida en el curso de varios días tras administración ocular de Latanoprost solo o en combinación con el Compuesto A en monos normotensos



58

65

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN ☒ Patente de Invención ☐ Patente modelo de utilidad ☐ PCT	
(21) No. De solicitud	(51) int. Cl: A61K 31/7076	
(22) Fecha de solicitud	(71) Solicitante (s) INOTEK PHARMACEUTICALS CORPORATION	
(30) Prioridad (31) No. Prioridad: 61/293,806 (32) Fecha 11.01.2010 (33) País E.U.A.	(72) Interventor (es) Norman N. KIM - William K. MCVICAR - Thomas MCCAULEY - Rudolf A. BAUMGARTNER (74) Apoderado (s) LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE	
(54) Título COMBINACIÓN, KIT Y MÉTODO PARA REDUCIR LA PRESIÓN INTRAOCULAR		
<i>Las casillas identificadas con 85, 86 y 87 sólo aplican para PCT</i>		
(85) Fecha límite inicio Fase Nacional (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud <i>Fecha: 11.01.2011</i> <i>No. de solicitud PCT: PCT/ US2011/020808</i>	(87) Publicación internacional Fecha <i>Fecha 14.07.2011</i> No. Publicación <i>WO 2011/085361 A1</i>	
Resumen reivindicación (es): 1. Una combinación oftálmica que comprende i) un agonista del receptor de adenosina A ₁ y ii) un análogo de prostaglandina para su uso en la reducción de la presión intraocular en un ojo de un individuo.		

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0082048
		Bogotá D.C., Agosto 10 de 2012 - 15:01:48

RECIBIDO DE : CASTILLO GRAU & ASOCIADOS LTDA.					NI 800.098.704
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	410234193	10/08/2012	4.565.000.00

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00	590.000.00
				\$590.000.00
			=====	

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
**
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-135136- -00000-0000
Fecha: 2012-08-10 15:56:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 61



No. 12-135136- -00000-0000

Fecha: 2012-08-10 15:56:46

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 61

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen).
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐