

PETITORIO


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

03 003685 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 03663685 00000000 Folios: 123
Fecha (AMD): 2003-01-21 16:32:04
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NAC: 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)Nombre: **MERCK FROSST CANADA & CO.**Dirección: 16711 Trans-Canada Highway,
Kirkland, Québec H9H 3L1, Canada.Nacionalidad o Domicilio: Kirkland, Québec
Canada.

Lugar de Constitución: Canada.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: **JOSE ANTONIO LLOREDA**Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá- Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual _____

Número 17.159.681 TP 10.784

④

INVENTOR(ES)
(72)Nombre: LABELLE, Marc; STURINO, Claudio; ROY, Bruno;
BERTHELETTE, Carl; BOYD, Michael; LACHANCE, Nicolas y
SCHEIGETZ, John.

Dirección: 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Québec H9H 3L1, Canada.

Nacionalidad o Domicilio: Canada.

⑤

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/CA01/01069Fecha: 23/07/01Publicación Internacional No. WO 02/08186 A3Fecha: 31/01/02

⑥

Título (54) "CICLOPENTANOINDOLES, COMPOSICIONES QUE CONTIENEN TALES
COMPUESTOS Y METODOS DE TRATAMIENTO"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 209/80A61K 31/403

⑧

Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

US

(32) Fecha

25/07/00

(31) Número de Solicitud

60/220,683

⑨

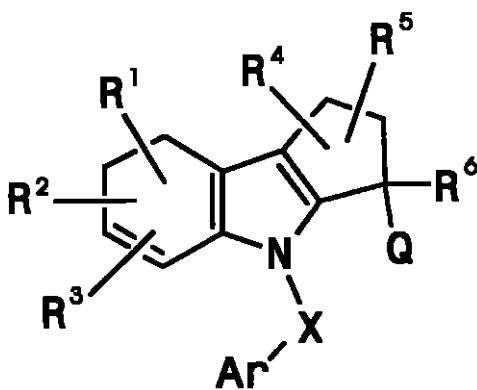
Comprobante de Pago No. 02-86.441 y 03-799**Fecha:** 24-12-02 y 7-01-03

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredita la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, Información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros Reporte de Búsqueda Internacional Publicación con su traducción

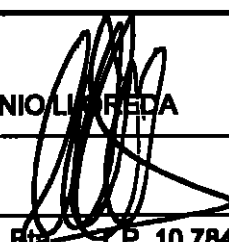
11 FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JOSE ANTONIO LAFRADA

FIRMA: 

C.C. 17.159.881 Bg. T.P. 10.784



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 80017608
Radicacion : 83883485 82888008
Fecha (REC): 2003-01-21 16:32:04
Tracite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2026 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 86,441
FECHA : DICIEMBRE 24 DE 2002

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3139931	24/12/2002	149,623,700.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	378,000.00
	TOTAL :	\$ 378,000.00

SON: TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 03 - 799
FECHA : ENERO 7 DE 2003

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 03203605 00000000 Folios: 122
Fecha (AND): 2003-01-21 16:32:04
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

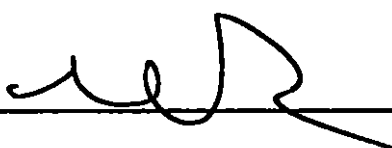
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLCREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	6382701	07/01/2003	2,001,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	22,000.00
	TOTAL :	22,000.00

SON: VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VICENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

4 A

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA RICAURTE para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

Código 231

TRADUCCION OFICIAL No. 529

LEGALIZACION DE UN DOCUMENTO PRESENTADO SIMULTÁNEAMENTE EN INGLÉS Y ESPAÑOL. PODER DE REPRESENTACIÓN LEGAL OTORGADO A JOSE ANTONIO LLORED A Y/O GUSTAVO TAMAYO Y/O ANGELA MARIA RESTREPO Y/O ALICIA LLORED A Y/O JOSE LLORED A CAMACHO POR MERCK FROSST CANADA & CO.

PODER

Dado y firmado el 25 de Abril, 2001

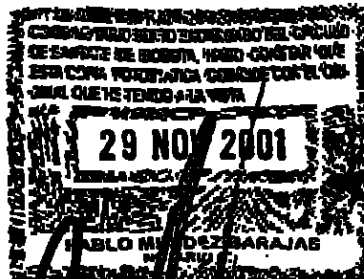
Firmado: **Donna L. Margiotto**
Administradora, Patentes

CERTIFICACION NOTARIAL (CORPORACION) SIMULTANEAMENTE EN INGLÉS Y ESPAÑOL.

Fecha: Abril 25, 2001

Firmado: **BARBARA ANN COZZI**

Sello: **BARBARA ANN COZZI**
Notario Público de Nueva Jersey
Mi comisión expira, Nov. 30, 2003



Sello en alforrelieve del Notario Público de Nueva Jersey Barbara Ann Cozzi

[Signature]
ANITA SALASUELA DE MURIO
TRADUCTORA OFICIAL
EN: MONTEVIDEO, URUGUAY

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre 1961)

1. País: **Estados Unidos de América**

Este documento público

2. ha sido firmado por **BARBARA ANN COZZI**

3. actuando en su condición de **NOTARIO PUBLICO DE NUEVA JERSEY**

4. lleva el sello/timbre del **BARBARA ANN COZZI, NOTARIO**

CERTIFICADO

5. En **TRENTON, NUEVA JERSEY**

6. 3 de Mayo, 2001

7. Por: **Peter R. Lawrence, TESORERO DE NUEVA JERSEY**

8. No. **A131308**

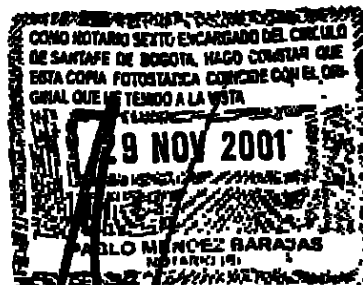
9. Sello/timbre: Sello del Estado de Illinois

10. Firma

Firmado:

(firma ilegible)

Sello ilegible



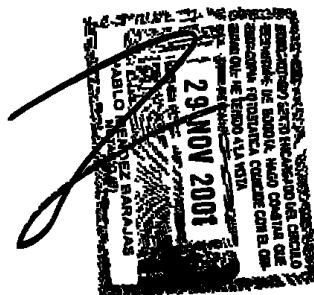
**LEYA CALDERON DE ARRIAGA
TRADUCTORA OFICIAL
C.R. MINISTRIA DE JUSTICIA**

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Natia
39 7013
Sabunaria
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2001 MAY 16 A 9:36
[Signature]
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D C



21

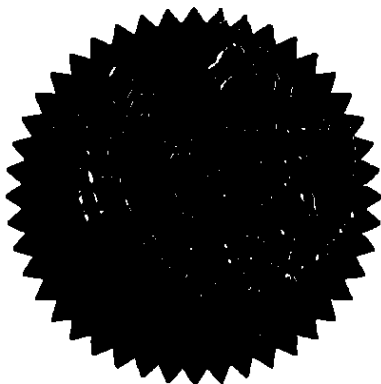
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

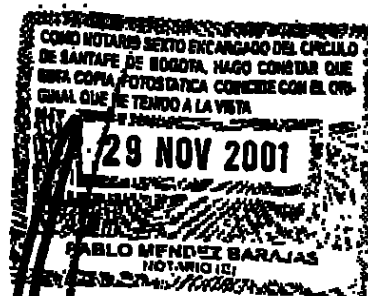
1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
BARBARA ANN COZZI
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
BARBARA ANN COZZI, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 3RD DAY OF MAY 2001
7. BY: Peter R Lawrance, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A131308
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Peter R Lawrance



Los abajo firmados,

Merck Frost Canada & Co.

Organizada y existente de conformidad con las leyes de Canada

con domicilio en 16711 Trans-Canada HIGHWAY, KIRKLAND, QUEBEC H9H 3L1, Canada

nombramos por el presente a JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6°, nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1974:

Los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos y recursos; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado 25 días de Abril, 2001

The undersigned:

Merck Frost Canada & Co.
Organized and existing under the laws of Canada

of 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Quebec H9H 3L1, Canada

hereby appoint, JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1974.

Doctors JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses, cancellations and administrative injunction proceedings; to draw up specifications; to file amendments, oppositions and appeals, to pay all instalments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and in short with all such further powers as may be required; and we hereby declare from now on that the agents or any one of them appointed may do for us all that we have authorized them to do.

We also authorize doctors JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 25th day of April, 2001.

Donna L. Margiotta, Administrator, Patents

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

RECEIVED
FEB 21 2002
1005 (11/11/01) 11/11/01

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de (ss)
Condado de

A los días del mes de de 20
compareció personalmente ante mí, Notario
Público en y por el condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta
que es/son la persona descrita y firmante del
documento que precede, declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que en él
se expresan.

Notary Public (Notario Público).

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de (ss)
Condado de

A los días del mes de de 20
compareció personalmente ante
mí, Notario Público en y por el condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta
que es/son la persona descrita y firmante del
documento que precede, declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que en él
se expresan.

Notary Public (Notario Público).

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estados Unidos de América
Estado de New Jersey (ss)
Condado de Unión

X Hoy 25 de Abril de 2001, compareció
N Donna L. Margiotto a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es el Administrador de Patentes

& Co.
el documento, que es el sello oficial de la sociedad
debidamente organizada y existente conforme a las
leyes del Estado de Kirkland, Estados
Unidos de América, domiciliada en la Ciudad de
Condado de Quebec

Estado de
América y legalmente constituida para un periodo de
duración que aún no ha terminado; que el declarante
está autorizado por dicha Compañía para conferir
este poder; que el sello estampado por él al pie de tal
poder, en nombre y en representación de la
expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que
el objeto para el cual se confiere este instrumento
está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
Incorporación firmados en Montreal, Estado
Estado de QUEBEC, con fecha 20 de Nov de 1899
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of (ss)
County of

On this day of , 20 , personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the
above mentioned county,

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

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of (ss)
County of

On this day of , 20 , personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the
above mentioned county,

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

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America
State of New Jersey (ss)
County of Union

On this 25th day of April , 2001 ,
personally

came Donna L. Margiotto
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the
Administrator, Patents

of Merck Frost Canada & ()
the company named
within, a Corporation organized and existing under
the laws of the State of Canada, United States
of America, domiciled at the City of Kirkland
County of Quebec, State of
United States of America, and legally constituted for
a period of tenure not yet expired; that the deponent
is authorized by said Company to confer this power
of attorney; that the seal affixed hereunto by the
deponent in the name and on behalf of said
Corporation is the corporate seal thereof; and that the
purpose for which this instrument is granted is
included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
Montreal, State of Quebec, under date of
November 20, 1899, and hereby
certifies that under the laws of said State the
foregoing acknowledgment is sufficient proof that the
facts therein contained are true, which he attests.

X *Barbara Ann Cozzi*
NOTARY PUBLIC

Notary Public Of New Jersey
My Commission Expires Nov.30, 2008

F R M A T D E D I G I T A L I Z A C I N
R E L A C I O N . D E A N E X O S



Royal
Technologies S.A.
Instituto Costarricense de Electricidad

9

Expediente No		03003685	No de Folio
Item		No de unidades	✓
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES	1	
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones: No contiene Acta Final.

Se refraa follo
10-13 para
exfo y for/ele
202042

10 14

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES PCT REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente 8426-1431 PCT	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/CA 01/01069	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 23/07/2001	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 25/07/2000
Solicitante MERCK FROSST CANADA & CO.		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 3 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Bases del reporte

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. Respecto a una secuencia de datos nucleótido y/o amino revelado en la solicitud internacional, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la lista de la secuencia:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.

☐ proporcionada subsecuentemente a esta Autoridad en forma escrita.

☐ proporcionada subsecuentemente a esta Autoridad en forma legible por computador.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que el listado de secuencias escrito proporcionado subsecuentemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de la secuencia escrita.

2. ☐ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Recuadro I).

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Recuadro II).

4. Respecto al título,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lee así:

5. Respecto al resumen,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No.

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

☒ Ninguna de las figuras.

11 15

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/CA01/01069

A. CLASIFICACION DE MATERIA IPC 7 C07D209/80 Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI		
B. CAMPOS BUSCADOS Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación) IPC 7 C07D Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados) CHEM ABS Dato, EPO-Internacional, BEILSTEIN Dato, PAJ		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	S. RAUCHER ET AL.: "Transferencia intramuscular de hidruro y ciclización de 5-Oxo-Na- Tosil-14, 21-Dehidrosecodina" TETRAHEDRON, vol. 39, No. 22, páginas 3731-3735, XP002185128 página 3733; ejemplo 10	1
X	US 3 535 326 A (YAMAMOTO HISAO ET AL) 20 de Octubre de 1970 (1970-10-20) columna 3, línea 32-35 – columna 4, línea 24-45; reivindicaciones 1	1-21
X	EP 0 234 708 A (MERCK FROSST CANADA INC) 2 de Septiembre de 1987 (1987-09-02) página 2; reivindicación 1 — -/-	1-21
☒ En el recuadro C se enumeran más documentos. ☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.		
* Categorías especiales de documentos citados: 'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular 'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional 'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica) 'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios 'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada 'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no esté en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención 'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo 'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica '&' documento miembro de la misma familia de patentes		
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 10 de Diciembre de 2001		Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 18/01/2002
Nombre y dirección de correo de ISA Oficina de Patentes Europea, P.B. 5818 Patentilaan 2 NL- 2280 HV Rijswijk Teléfono No. (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl, Facsímil No. (+31-70) 340-3016		Funcionario autorizado Baston, E

1218

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/CA01/01069

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	EP 0 468 785 A (MERCK FROSST CANADA INC) 29 de Enero de 1992 (1992-01-29) reivindicación 1 —	1-21

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/CA 01/01069

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda			Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
US	3535326	A	20-10-1970	NINGUNA	
EP	0234708	A	02-09-1987	AT 61047 T	15-03-1991
				AU 592615 B2	18-01-1990
				AU 6790887 A	30-07-1987
				DE 3768097 D1	04-04-1991
				DK 34287 A	24-07-1987
				EP 0234708 A1	02-09-1987
				ES 2038653 T3	01-08-1993
				GR 3001828 T3	23-11-1992
				IE 59861 B	20-04-1994
				IL 81325 A	29-11-1990
				JP 62223169 A	01-10-1987
				NZ 218999 A	21-12-1990
				PT 84178 A,B	01-02-1987
				US 4808608 A	28-02-1989
				US 5021447 A	04-06-1991
				ZA 8700468 A	26-08-1987
EP	0468785	A	29-01-1992	US 5221678 A	22-06-1993
				CA 2047858 A1	27-01-1992
				EP 0468785 A2	29-01-1992
				JP 5105678 A	27-04-1993

Forma PCT ISA 210 (anexo familia de patentes) (Julio 1992)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

14 18
Merck Frosst
MC036

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 8426-1431PCT	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/CA 01/ 01069	International filing date (day/month/year) 23/07/2001	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 25/07/2000
Applicant MERCK FROSST CANADA & CO. et al.		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 3 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:

☐ contained in the international application in written form.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☒ None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Herex
HCO36
X
15

International Application No
PCT/CA 01/01069

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D209/80

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, BEILSTEIN Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	S. RAUCHER ET AL.: "Intramolecular Hydride Transfer and Cyclization of 5-Oxo-Na-Tosyl-14,21-Dehydrosecodine" TETRAHEDRON, vol. 39, no. 22, pages 3731-3735, XP002185128 page 3733; example 10	1
X	US 3 535 326 A (YAMAMOTO HISAO ET AL) 20 October 1970 (1970-10-20) column 3, line 32-35 -column 4, line 24-45; claim 1	1-21
X	EP 0 234 708 A (MERCK FROSST CANADA INC) 2 September 1987 (1987-09-02) page 2; claim 1	1-21
	--- -/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 December 2001

Date of mailing of the international search report

18/01/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Baston, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/CA 01/01069

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 3535326	A	20-10-1970	NONE	
EP 0234708	A	02-09-1987	AT 61047 T	15-03-1991
			AU 592615 B2	18-01-1990
			AU 6790887 A	30-07-1987
			DE 3768097 D1	04-04-1991
			DK 34287 A	24-07-1987
			EP 0234708 A1	02-09-1987
			ES 2038653 T3	01-08-1993
			GR 3001828 T3	23-11-1992
			IE 59861 B	20-04-1994
			IL 81325 A	29-11-1990
			JP 62223169 A	01-10-1987
			NZ 218999 A	21-12-1990
			PT 84178 A , B	01-02-1987
			US 4808608 A	28-02-1989
			US 5021447 A	04-06-1991
			ZA 8700468 A	26-08-1987
EP 0468785	A	29-01-1992	US 5221678 A	22-06-1993
			CA 2047858 A1	27-01-1992
			EP 0468785 A2	29-01-1992
			JP 5105678 A	27-04-1993

17 21

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

31 de Enero de 2002 (31.01.2002)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 02/08186 A3

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 209/80

(74) Agentes: MURPHY, Kevin, P. et al.: Swabey Ogilvy Renault, Suite 1600, 1981 McGill College Avenue, Montreal, Québec H3A 2Y3 (CA).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/CA01/01069

(22) Fecha de Registro Internacional: 23 de Julio de 2001
(23.07.2001)

(81) Estados Designados (nacionales): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(25) Idioma de registro: INGLES

(26) Idioma de Publicación: INGLES

(30) Información de Prioridad:

60/220,683 25 de Julio de 2000 (25.07.2000) US

(84) Estados Designados (regionales): patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) patente europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR) patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Solicitante: (para todos los estados designados, excepto Estados Unidos de América): MERCK FROSST CANADA & CO. [CA/CA]; 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland Québec H9H 3L1 (CA).

(72) Inventores: e

(75) Inventores / Solicitantes (para los Estados Unidos de América únicamente): LABELLE, Marc [CA/CA]; 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Québec H9H 3L1 (CA). STURINO, Claudio [CA/CA]; 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Québec H9H 3L1 (CA). ROY, Bruno [CA/CA]; 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Québec H9H 3L1 (CA). BERTHELETTE, Carl [CA/CA]; 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Québec H9H 3L1 (CA). BOYD, Michael [CA/CA]; 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Québec H9H 3L1 (CA). LACHANCE, Nicolas [CA/CA]; 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Québec H9H 3L1 (CA). SCHEIGETZ, John [CA/CA]; 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Québec H9H 3L1 (CA).

Publicado:

— con reporte de búsqueda internacional

— antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de recibo de modificaciones

(88) Fecha de la publicación del reporte de búsqueda internacional

21 de Marzo de 2002

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Gulas sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: "CICLOPENTANOINDOLES, COMPOSICIONES QUE CONTIENEN TALES COMPUESTOS Y METODOS DE TRATAMIENTO"

(57) Resumen: Derivados sustituidos de ciclopentanoindoles son antagonistas de prostaglandina, y como tal son útiles para el tratamiento de enfermedades mediadas por la prostaglandina.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



16 12 1000 10 22
116 0.3 5 Hc 036

(43) International Publication Date
31 January 2002 (31.01.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/08186 A3

- (51) International Patent Classification⁷: C07D 209/80 (74) Agents: MURPHY, Kevin, P. et al.; Swabey Ogilvy Renault, Suite 1600, 1981 McGill College Avenue, Montreal, Québec H3A 2Y3 (CA).
- (21) International Application Number: PCT/CA01/01069
- (22) International Filing Date: 23 July 2001 (23.07.2001) (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/230,683 25 July 2000 (25.07.2000) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): MERCK FROSST CANADA & CO. [CA/CA]; 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Québec H9H 3L1 (CA).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): LABELLE, Marc [CA/CA]; 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Québec H9H 3L1 (CA). STURINO, Claudio [CA/CA]; 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Québec H9H 3L1 (CA). ROY, Bruno [CA/CA]; 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Québec H9H 3L1 (CA). BERTHELETTE, Carl [CA/CA]; 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Québec H9H 3L1 (CA). BOYD, Michael [CA/CA]; 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Québec H9H 3L1 (CA). LACHANCE, Nicolas [CA/CA]; 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Québec H9H 3L1 (CA). SCHEIGETZ, John [CA/CA]; 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Québec H9H 3L1 (CA).
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
- with international search report
 - before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments
- (89) Date of publication of the international search report: 21 March 2002
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: CYCLOPENTANOINDOLES, COMPOSITIONS CONTAINING SUCH COMPOUNDS AND METHODS OF TREATMENT

(57) Abstract: Substituted cyclopentanoindole derivatives are antagonists of prostaglandins, and as such are useful for the treatment of prostaglandin mediated diseases.

WO 02/08186 A3

23
19

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia Solicitantes o agentes 8426-1431PCT	SI SE REQUIERE ACCION POSTERIOR	Ver Notificación de Transmisión de Informe de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)
Solicitud Internacional No. PCT/CA01/01069	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 23/07/2001	Fecha de prioridad (día/mes/año) 25/07/2000

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC 7

 C07D209/80

Solicitante

MERCK FROSST CANADA & CO.

1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36.
2. Este REPORTE consta de un total de 6 páginas, incluyendo la carátula.

☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT).

Estos anexos constan de un total de _____ páginas.

3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

I	☒	Bases del reporte
II	☐	Prioridad
III	☒	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial
IV	☐	Falta de unidad de invención
V	☒	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación
VI	☐	Ciertos documentos citados
VII	☐	Ciertos defectos en la solicitud internacional
VIII	☐	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 18/02/2002	Fecha de terminación de este reporte 17.10.2002
Nombre y dirección de correo de la autoridad internacional de examen preliminar Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. +49 89 2399-0 Tx: 523656 epmu d Fax. +49 89 2399 - 4465	Funcionario autorizado Baston, E Teléfono No. +49 89 2399 8229

24
20

I. Bases del Reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional: (Carátulas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17):

Descripción, Páginas:

1-51 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, No.:

1-21 como se presentaron originalmente

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma, el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones, Nos.
☐ los dibujos, páginas

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)):

28
C1

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

III. No establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1. La cuestión de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar nivel inventivo (no ser obvio), o ser industrialmente aplicable no se ha examinado en relación con:

- ☐ toda la solicitud internacional.
- ☒ las reivindicaciones No. 11-15 "con respecto a la aplicabilidad industrial".

porque:

- ☐ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. se relaciona con el siguiente asunto/materia que no requiere examen preliminar Internacional (*especificar*):
ver hoja anexa
- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indican elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos. son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especifique*):
- ☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.
- ☐ no se ha establecido un informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.

2. Un examen internacional significativo no puede llevarse a cabo debido a la falla del nucleótido y/o listado de secuencia amino ácida para cumplir con el estándar preparado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

- ☐ el formulario escrito no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.
- ☐ la forma legible por computador no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

V. Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Sí:	Reivindicaciones 1 - 21
	No:	Reivindicaciones
Nivel inventivo (IS)	Sí:	Reivindicaciones 1 - 21
	No:	Reivindicaciones
Aplicabilidad industrial (IA)	Sí:	Reivindicaciones 1 -10, 16-21

26
22

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

No: Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones

Ver hoja separada

27
23

Sección III

Las reivindicaciones 11 15 se refieren a la materia objeto considerada por esta Autoridad para ser cubierta por las disposiciones de la Regla 67 1 (iv) del PCT. Por consiguiente no se formulará opinión con respecto a la aplicación industrial de la materia objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(i) del PCT).

Sección V

Los siguientes documentos fueron citados en el reporte de búsqueda y fueron considerados para el examen de la presente solicitud.

- D1 S RAUCHER ET AL. "Transferencia intramolecular de hidruro y Ciclización de 5-oxo-Na tosil 14, 21 Dehidrosecodina" TETRAHEDRON vol 39 no 22, páginas 3731-3735
- D2 US-A-3 535 326 (YAMAMOTO HISAO ET AL) 20 de Octubre 1970
- D3 EP A-0 234 708 (MERCK FROSST CANADA INC) 2 de Septiembre 1987
- D4 EP A-0 468 785 (MERCK FROSST CANADA INC) 29 de Enero 1992

La presente solicitud se refiere a ciclopentanoindoles que son caracterizados por la presencia de una mitad de espaciador anillo unido sobre el nitrógeno del indol. Además un grupo ácido carboxílico está presente en la mitad Q se considera que estos compuestos muestran afinidad por los receptores prostanoïdes una actividad que puede ser útil para el tratamiento por ejemplo de alergias.

La materia objeto de las reivindicaciones 1 21 es novedosa (Art. 33(2) del PCT) dado que ningún documento de la técnica anterior revela compuestos donde un grupo de ácido carboxílico está conectado a través de un elemento espaciador al anillo de ciclopentano de la molécula. Estos compuestos revelados en los documentos del reporte de búsqueda se refieren a estructuras con un grupo ácido directamente unido.

Además ningún documento de la técnica anterior sugiere la característica estructural específica de arriba ni las utilidades reivindicadas (asma alérgica o rinitis alérgica). Por consiguiente los requerimientos del Artículo 33(3) del PCT se cumplen.

28
24

Para el análisis de las presentes reivindicaciones 11-15 sobre la cuestión si son industrialmente aplicables, no existen criterios unificados en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad puede ser también dependiente sobre la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable la materia objeto de las reivindicaciones para el uso de un compuesto en tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo reivindicaciones para el primer uso de un compuesto conocido en tratamiento médico y el uso de tal compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

PATENT COOPERATION TREATY

Merck 29
Frosst
MC 036

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

MURPHY, Kevin;
Swabey Ogilvy Renault
1981 McGill College Avenue
Suite 1600
Montréal, Québec H3A 2Y3
CANADA

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT (PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year) 17.10.2002

Applicant's or agent's file reference
8426-1431PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/CA01/01069

International filing date (day/month/year)
23/07/2001

Priority date (day/month/year)
25/07/2000

Applicant
MERCK FROSST CANADA & CO. et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the International preliminary examination report and its annexes, if any, established on the International application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the International preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

For the purpose of deciding whether the claimed invention is patentable or not, the elected Offices may apply criteria additional to or different from the criteria on which the International preliminary examination report is based (see Articles 27(5), 33(5)). Additional criteria may include e.g. exemptions from patentability and the requirements of enabling disclosure and of clarity and support of claims.

Name and mailing address of the IPEA/

 European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2369 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2369 - 4485

Authorized officer

Brell, S

Tel. +49 89 2369-7271



5

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 8426-1431PCT		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/CA01/01069	International filing date (day/month/year) 23/07/2001	Priority date (day/month/year) 25/07/2000	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D209/80			
Applicant MERCK FROSST CANADA & CO. et al.			
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.			
3. This report contains indications relating to the following items: - I ☒ Basis of the report - II ☐ Priority - III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability - IV ☐ Lack of unity of invention - V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement - VI ☐ Certain documents cited - VII ☐ Certain defects in the international application - VIII ☐ Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 18/02/2002		Date of completion of this report 17.10.2002	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80288 Munich Tel. +49 89 23699 - 0 Tlx 523655 epmu d Fax: +49 89 23699 - 4465		Authorized officer Baston, E Telephone No. +49 89 23699 8229 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/CA01/01069

31
27

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):

Description, pages:

1-51 as originally filed

Claims, No.:

1-21 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
☐ the claims, Nos.:
☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)):

32
B

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/CA01/01069

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. 11-15 "with respect to industrial applicability".

because:

- ☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):
- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☐ no international search report has been established for the said claims Nos. .
2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:
- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims 1-21
	No: Claims
Inventive step (IS)	Yes: Claims 1-21
	No: Claims
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims 1-10, 16-21

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/CA01/01069

No: Claims

2. Citations and explanations
see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/CA01/01069

To section III

Claims 11-15 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

To section V

The following documents were cited in the search report and were considered for the examination of the present application:

- 7.2 D1: S. RAUCHER ET AL.: 'Intramolecular Hydride Transfer and Cyclization of 5-Oxo-Na-Tosyl-14,21-Dehydrosecodine' TETRAHEDRON, vol. 39, no. 22, pages 3731-3735;
- 1.2 D2: US-A-3 535 326 (YAMAMOTO HISAO ET AL) 20 October 1970;
- 6.2 D3: EP-A-0 234 708 (MERCK FROSST CANADA INC) 2 September 1987;
- 8.2 D4: EP-A-0 468 785 (MERCK FROSST CANADA INC) 29 January 1992.

The present application relates to cyclopentanoidoles, which are characterized by the presence of a spacer-linked aryl moiety on the indole nitrogen. Moreover a carboxylic acid group is present in the Q moiety. These compounds are considered to show affinity for the prostanoid receptors, an activity which might be useful for the treatment of e.g. allergies.

The subject-matter of claims 1-21 is novel (Art. 33(2) PCT), since no document of the prior art discloses compounds where a carboxylic acid group is connected via a spacer element to the cyclopentane ring of the molecule. Those compounds disclosed in the documents of the search report relate to structures with a directly attached acid group.

Furthermore no document of the prior art suggests the above specified structural features nor the claimed utilities (allergic asthma or allergic rhinitis). Consequently the requirements of Art. 33(3) PCT are met.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/CA01/01069

For the assessment of the present claims 11-15 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

**CICLOPENTANOINDOLES, COMPOSICIONES QUE
CONTIENEN TALES COMPUESTOS Y METODOS
DE TRATAMIENTO**

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Derivados sustituidos de ciclopentanoindoles son antagonistas de prostaglandina, y como tal son útiles para el tratamiento de enfermedades mediadas por la prostaglandina.

33 24

Merck Frosst Canada C-MC 036

WO 02/08186

PCT/A01/01069

TITULO DEL INVENTO

CICLOPENTANONDOLES. COMPOSICIONES QUE CONTIENEN TALES
COMPUESTOS Y METODOS DE TRATAMIENTO

ANTECEDENTES DEL INVENTO

El presente invento se relaciona con compuestos y métodos para el tratamiento de enfermedades mediadas por la prostaglandina y algunas de sus composiciones farmacéuticas. Mas en particular los compuestos del invento son estructuralmente distintos de esteroides antihistaminas o agonistas adrenérgicos y son antagonistas de efectos de congestión nasal y pulmonar de las prostaglandinas tipo D.

Existen dos artículos de revisión que describen la caracterización y relevancia terapéutica de los receptores prostanoideos al igual que de los agonistas y antagonistas selectivos mas comúnmente utilizados. *Eicosanoids: From Biotechnology to Therapeutic Applications*. Folco, Samuelsson, Maclouff, and Velo eds. Plenum Press, New York, 1996. chap. 14. 137-154 and *Journal of Lipid Mediators and Cell Signalling*. 1996. 14. 83-87. Un artículo de T. Tsuru et al. publicado en 1997 en *Journal of Medicinal Chemistry*, vol 40, pp.3504-3507 que indica que el "PGD2 se considera como un mediador importante para diversas enfermedades alérgicas como son rinitis alérgica, asma atópica, conjuntivitis alérgica y dermatitis atópica". Mas recientemente un artículo escrito por Matsuoka et al. en *Science* (2000), 287:2013-7, describe el PGD2 como un mediador clave para el asma alérgica; adicionalmente, ciertas patentes como la US 4.808.608 se

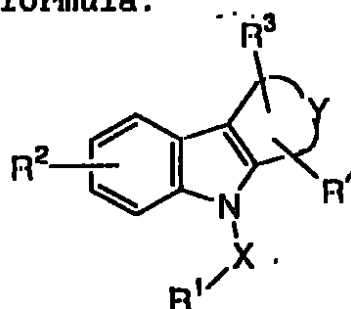
34 38

refieren a los antagonistas de la prostaglandina como útiles para el tratamiento de enfermedades alérgicas, concretamente el asma alérgica. Los antagonistas PGD2 son descritos por ejemplo en la Solicitud Europea de Patentes 837.052 y Solicitud PCT WO98/259191, al igual que en la WO99/62555.

La Patente US 4.808.608 divulga los derivados del ácido tetrahydrocarbazol-1-alcanoico como antagonistas de la prostaglandina.

La Solicitud Europea de Patentes 468.785 divulga el compuesto ácido 4-[(4-clorofenil)metil]-1,2,3,4-tetrahydro-7-(2-quinolinilmetoxi)-ciclopent[b]indol-3-acético, que especifica un género del cual se dice que es inhibidor de la biosíntesis de la leucotrien.

La Patente US 3.535.326 divulga compuestos antiflogísticos de la siguiente fórmula:



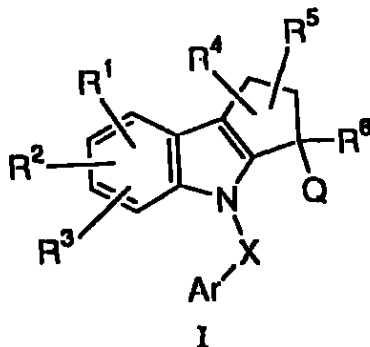
RESUMEN DEL INVENTO

El presente invento proporciona compuestos novedosos que son antagonistas receptores de la prostaglandina, en particular se trata de antagonistas receptores (receptor DP) de la prostaglandina D2. Los compuestos del presente invento son útiles para el tratamiento de varias enfermedades y trastornos mediados por la prostaglandina; y en este sentido este invento proporciona un método para el tratamiento de las enfermedades mediadas por la prostaglandina utilizando compuestos novedosos descritos en este documento, al igual que las composiciones farmacéuticas que los contienen.

DESCRIPCION DETALLADA DEL INVENTO

El presente invento se relaciona con compuestos de la formula

I:



y sus sales, hidratos y esteres farmacéuticamente aceptables, donde:

R¹, R² y R³ son cada uno seleccionados de manera independiente del grupo conformado por:

- (1) hidrógeno, y
- (2) R^a,

R⁴ y R⁵ se selecciona cada uno de manera independiente del grupo conformado por:

- (1) H.
- (2) F.
- (3) CN.
- (4) alquiloC₁₋₈.
- (5) OR^a, y
- (6) S(O)_nalquiloC₁₋₈.

donde cada uno de los grupos alquilo mencionados son, opcionalmente sustituidos por halógeno, o

R⁴ y R⁵ en el mismo átomo de carbono pueden, representar un oxo, o

R⁴ y R⁵ en el mismo átomo de carbono o en átomos adyacentes de carbono tomados conjuntamente forman un anillo de 3 o 4 miembros que contiene 0 o 1 heteroátomo seleccionado a partir de N, S, u O sustituidos opcionalmente por uno o dos grupos

seleccionados de F, CF₃ y CH₃:

R^e se selecciona del grupo conformado por:

- (1) H.
- (2) alquiloC₁₋₆ sustituido opcionalmente por uno a seis grupos seleccionados independientemente de OR^a y halógeno. y
- (3) heterociclilo sustituido opcionalmente por uno a cuatro halógenos: o

R^b y R^c adheridos a átomos adyacentes de carbono para formar conjuntamente un anillo de 3 o 4 miembros que contiene 0 o 1 heteroátomo seleccionado de N, S, u O sustituidos opcionalmente por uno o dos grupos que se seleccionan de F, CF₃ y CH₃:

X se selecciona del grupo conformado por: C=O, SO₂, y alquiloC₁₋₄ en donde el mencionado alquilo es sustituido opcionalmente por uno a seis halógenos:

Ar es arilo o heteroarilo sustituidos cada uno de ellos de manera opcional por uno a cuatro grupos seleccionados independientemente a partir de R^c:

Q es alquiloC₁₋₆ sustituido opcionalmente por uno a seis grupos seleccionados independientemente a partir de:

- (1) halógeno.
- (2) arilo.
- (3) heteroarilo.
- (4) OH.
- (5) OalquiloC₁₋₆
- (6) COOH.
- (7) CONR^aR^b.
- (8) C(O)NSO₂R⁷.
- (9) tetrazolilo.

48
57

donde arilo, heteroarilo y alquilo son sustituidos cada uno de ellos de manera opcional por uno a seis grupos seleccionados independientemente a partir del halógeno, CF₃ y COOH: o

Q y R⁶ conjuntamente forman un anillo de 3 o 4 miembros que contiene originalmente un heteroátomo seleccionado a partir de N, S, u O y sustituido opcionalmente por uno o dos grupos que se seleccionan independientemente a partir de:

- (1) halógeno,
- (2) oxo,
- (3) OR^a,
- (4) COOH,
- (5) C(O)NHSO₂R⁷, y
- (6) tetrazolilo,

R⁷ se selecciona a partir del grupo conformado por:

- (1) alquiloC₁₋₆ sustituido opcionalmente por uno a seis halógenos,
- (2) arilo, y
- (3) heteroarilo,

donde el mencionado arilo y heteroarilo son sustituidos opcionalmente por halógeno, OalquiloC₁₋₆, alquiloC₁₋₆ y donde el mencionado alquilo es sustituido opcionalmente por uno a seis halógenos:

R^a y R^b se selecciona independientemente a partir del hidrógeno y alquiloC₁₋₆ sustituidos opcionalmente por uno a seis halógenos:

R^c es

- (1) halógeno,
- (2) CN,
- (3) alquiloC₁₋₆ sustituido opcionalmente por uno a seis

42
30

grupos seleccionados independientemente a partir del halógeno, $\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a}}$, $\text{C}(\text{OR}^{\text{a}})\text{R}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$, y OR^{a} .

(4) alquencilo C_2 -s sustituido opcionalmente por uno a seis grupos seleccionados independientemente a partir del halógeno y OR^{a} .

(5) heterociclilo.

(6) arilo.

(7) heteroarilo.

(8) $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a}}$.

(9) $\text{C}(\text{OR}^{\text{a}})\text{R}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$.

(10) $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$.

(11) $\text{CONR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$.

(12) $\text{OCONR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$.

(13) $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^7$.

(14) $\text{NR}^{\text{a}}\text{C}(\text{O})\text{OalquiloC}_1$ -s. donde el alquilo es sustituido opcionalmente por uno a seis halógenos, y

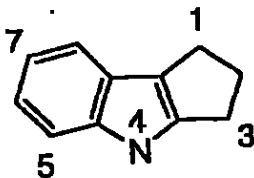
(15) $\text{S}(\text{O})_n\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$.

donde el heterociclilo, arilo, heteroarilo son sustituidos opcionalmente por uno a cuatro grupos seleccionados independientemente a partir del halógeno:

n es 0, 1 o 2.

El invento comprende también composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la formula I, y métodos para el tratamiento o prevención de enfermedades mediadas por la prostaglandina que utilizan compuestos de la formula I.

La enumeración del sistema anular tricíclico de núcleo es como se observa a continuación:



El invento se describe utilizando las siguientes definiciones, a menos que se establezca un procedimiento distinto.

Los términos "halógeno" o "halo" incluyen F, Cl, Br, e I.

El término "alquilo" se refiere a estructuras lineales, bifurcadas, cíclicas y bicíclicas y sus combinaciones, que contienen el número indicado de átomos. Entre los ejemplos no limitantes de grupos alquilo están metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, s- y t-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, undecilo, dodecilo, tridecilo, tetradecilo, pentadecilo, eicosilo, 3,7-dietil-2,2-dimetil-4-propilnonilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopropilmetilo, ciclopentiletilo, metilo ciclopropilo sustituido, etilo ciclobutilo sustituido, adamantilo, ciclododecilmétilo, 2-etil-1-biciclo[4.4.0]decilo y similares. El término alquiloC₁₋₃ comprende grupos alquilo acíclicos que tienen el número indicado de átomos de carbono al igual que el -alquilC_x-cicloalquilC_z donde x es 0 a 3 y z es 3 a 6 con la condición de que x + z = 3 hasta 6.

El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo según se describió anteriormente, donde uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados por átomos de halógeno, hasta completar la sustitución de todos los átomos de hidrógeno por grupos halo. HaloalquiloC₁₋₆, por ejemplo, incluye -CF₃, -CF₂CF₃ y similares.

El término "alcoxi" significa grupos alcoxi de configuración recta, bifurcada o cíclica que tienen el número indicado de átomos de carbono. AlcoxiC₁₋₆, por ejemplo, incluye metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y similares.

El término "haloalcoxi" significa un grupo alcoxi según se

describió anteriormente donde uno o más átomos de hidrógeno han sido reemplazados por átomos de halógeno, hasta completar la sustitución de todos los átomos de hidrógeno por grupos halo. El haloalcoxic₁-e por ejemplo, incluye -OCF₃, -OCF₂CF₃ y similares.

El término "alquenilo" significa estructuras lineales o bifurcadas y combinaciones de las mismas, del número indicado de átomos de carbono, que tienen por lo menos un enlace de un carbono con un carbono doble, donde el hidrógeno puede ser reemplazado por un enlace adicional carbono a doble carbono. AlqueniloC₂-e por ejemplo, incluye el etenilo, propenilo, 1-metil-etenilo, butenilo y similares.

El término "heterociclilo" se refiere a un anillo no aromático que tiene 1 a 4 heteroátomos y dicho anillo es aislado o fusionado con un segundo anillo que se selecciona a partir de un anillo alicíclico de 3 a 7 miembros que contiene de 0 a 4 heteroátomos, arilo y heteroarilo, donde tales heteroátomos se seleccionan independientemente a partir de O, N y S. Entre los ejemplos no limitantes del heterociclilo están el oxetanilo, 1,3-ditiaciclopentano, dihidrobenzofurano, y similares.

El término "arilo" significa un sistema de anillo aromático carbocíclico de 6 a 14 miembros que comprende anillos de 1-3 bencenos. Si dos o más anillos aromáticos están presentes, entonces éstos se fusionan entre sí, de suerte que los anillos adyacentes compartan un enlace común. Entre los ejemplos están el fenilo y naftilo.

El término "heteroarilo" (Het) tal y como se utiliza en este contexto representa un sistema anular aromático de 5-10 miembros que contiene un anillo de dos anillos fusionados, 1-

4 heteroátomos. seleccionados a partir de O, S y N. Het incluye pero no se limita al furanilo, diazinilo, imidazolilo, isooxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, piridilo, pirrolilo, tetrazinilo, tiazolilo, tienilo, triazinilo, triazolilo, 1H-pirrol-2,5-dionilo, 2-pirona, 4-pirona, pirrolopiridina, furopiridina y tienopiridina.

Para los propósitos de esta especificación, las abreviaturas siguientes tienen los significados que allí se señalan:

BOC	=	t-butiloxicarbonilo
CBZ	=	carbобензохи
DDC	=	1,3-diciclohexilcarbодиимиди
DIBAL	=	хидруро де диisobutilo aluminio
DIEA	=	N,N-diisopropiletilamina
DMAP	=	4-(dimetilamino)piridina
DMF	=	dimetilformamida
EDCI	=	хидрохлоруро 1-(3-dimetilaminopropil)-3- etilcarbодиимиди
EDTA	=	хидрати де сал тетрасо́дичи де́л а́cido etilendiaminotetraacético
FAB	=	бомбардео rápido де а́tomos
Fmoc	=	9-fluorenilmetoxicarbonilo
HMPA	=	hexametilfosforamida
HATU	=	hexafluorofosfato де O-(7-Azabenzotriazol-11) N,N,N',N'-tetrametiluraniо
HOBt	=	1-хидрохибензотриазола
HRMS	=	еспектретрия де маса де а́lta resolución
ICBF	=	хлороформато де isobutilo
KHMDS	=	hexametildisilazano де potasio

LDA	=	diisopropilamida de litio
MCPBA	=	ácido metacloroperbenzoico
Ms	=	metanosulfonil = mesilo
MsO	=	metanosulfonato = mesilato
NBS	=	N-bromosuccinimida
NMM	=	4-metilmorfolina
PCC	=	clorocromato de piridinium
PDC	=	dicromato de piridinium
Ph	=	fenilo
PPTS	=	sulfonato p-tolueno de piridinium
pTSA	=	ácido sulfónico p-tolueno
r.t.	=	temperatura ambiente
rac.	=	racémico
TfO	=	trifluorometanosulfonato = triflato
TLC	=	cromatografía de capa delgada
Me	=	metilo
Et	=	etilo
n-Pr	=	propilo normal
i-Pr	=	isopropilo
c-Pr	=	ciclopropilo
n-Bu	=	butilo normal
i-Bu	=	isobutilo
c-Bu	=	ciclobutilo
s-Bu	=	butilo secundario
t-Bu	=	butilo terciario.

En una presentación de la formula I están los compuestos donde X es alquiloC₁₋₄: más concretamente donde X es CH₂.

En otra presentación de la formula I se encuentran los compuestos donde Q es alquiloC₁₋₈ sustituido por COOH o

tetrazolilo.

En otra presentación de la formula I se encuentran los compuestos donde Q es alquiloC₁₋₆ sustituido opcionalmente por uno a seis grupos que se seleccionan a partir del grupo conformado por halógeno, COOH, tetrazolilo y CONR^aR^b donde R^a y R^b se seleccionan independientemente a partir del hidrógeno y alquiloC₁₋₆ sustituido opcionalmente por uno a seis halógenos (preferiblemente flúor). Más concretamente, Q es alquiloC₁₋₆ sustituido por COOH.

En otra presentación de la formula I se encuentran los compuestos donde Q y R^e conjuntamente forman un anillo de 3 o 4 miembros que contienen 0 o 1 heteroátomos seleccionados a partir de N, S y O y sustituidos opcionalmente por uno o dos grupos seleccionados a partir de halógeno, OH, COOH, oxo, tetrazolilo, C(O)NSO₂R⁷, OalquiloC₁₋₆ donde el mencionado grupo alquilo es sustituido opcionalmente por uno a seis halógenos. Más particularmente, Q y R^e conjuntamente forman un anillo de 3 o 4 miembros que contiene 0 o 1 heteroátomo seleccionado a partir de N, S y O sustituido opcionalmente por COOH o tetrazolilo.

En otra presentación de la formula I encontramos los compuestos donde R³ es H, R¹ y R² se seleccionan a partir del grupo conformado por hidrógeno, halógeno, alquiloC₁₋₆ (sustituido opcionalmente por uno a seis grupos seleccionados independientemente a partir del halógeno, C(O)R^a, y C(OR^a)R^aR^b), arilo, heteroarilo, heterociclilo, C(O)OalquiloC₁₋₆, S(O)_nalquiloC₁₋₆, S(O)_nNR^aR^b, C(O)R^a, C(OH)R^aR^b, y C(OalquiloC₁₋₆)R^aR^b, donde cada uno de los arilo, heteroarilo, heterociclilo y alquilo se sustituyen

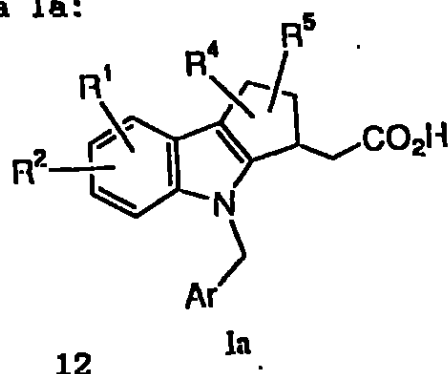
48
44

opcionalmente por uno a seis átomos de halógeno; $n = 0, 1$ o 2 ; R^a y R^b se selecciona independientemente a partir del hidrógeno y alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente por halógeno. El halógeno según se utiliza en esta presentación es preferiblemente el flúor.

En otra presentación de la formula I se encuentra los compuestos donde R^4 y R^5 se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo conformado por H, alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente por uno a seis átomos de halógeno, preferiblemente flúor. y OR^a donde R^a corresponde a la definición que se encuentran en la formula I, preferiblemente hidrógeno; o R^4 y R^5 adheridos al mismo átomos de carbono representan un oxo.

En otra presentación de la formula I se encuentran los compuestos donde Ar es arilo o heteroarilo sustituidos cada uno de manera de opcional por uno a cuatro grupos seleccionados independientemente a partir del halógeno, CN, alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente por uno a seis átomos de halógeno, preferiblemente flúor. $C(O)R^a$ y $C(OH)R^aR^b$ donde R^a y R^b son seleccionados independientemente a partir del hidrógeno o alquilo C_{1-4} sustituido opcionalmente por halógeno, preferiblemente flúor.

En una presentación preferida de la formula I se encuentran los compuestos de la formula Ia:



donde Ar y $R^1 - R^4$ corresponden a la definición que se encuentra en la formula I. En una presentación más preferida, R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno, y R^1 representa un sustituto no-H en la posición 7.

Isómeros Ópticos - Diastereómeros - Isómeros Geométricos - Tautómeros

Los compuestos de la formula I contienen uno o más centros asimétricos y pueden de esta manera ocurrir en forma de racemates y combinaciones racémicas, enantiómeros sencillos, combinaciones diastereoméricas, y diastereómeros individuales. El presente invento está diseñado para que comprenda todas estas formas isoméricas de los compuestos de la formula I.

Algunos de los compuestos descritos en este documento contienen enlaces olefínicos dobles, y a menos que se especifique un procedimiento distinto, tienen por objeto incluir isómeros geométricos E y Z.

Algunos de los compuestos descritos en este documento pueden existir con puntos de adherencia distintos de hidrógeno, conocidos como tautómeros. Este ejemplo puede ser una quetona y su forma de enol que se conoce como tautómeros queto-enol. Los tautómeros individuales al igual que sus mezclas se involucran con los compuestos de la formula I.

Los compuestos de la formula I se pueden separar en pares diastereoisoméricos de enantiómeros por ejemplo mediante una cristalización fraccional a partir de un solvente adecuado, que puede ser el metanol o el etilacetato o una combinación de éstos. El par de enantiómeros obtenido de esta manera se puede separar en estereoisómeros individuales mediante

procedimientos convencionales, como puede ser el uso de un ácido ópticamente activo que actúe como agente de resolución.

De manera alterna, cualquier enantiómero de un compuesto de la formula general I o Ia se pueden obtener mediante síntesis estereoespecífica utilizando materiales de partida ópticamente puros o reactivos que tengan una configuración conocida.

Sales

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a aquellas que son preparadas a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables que incluyen bases orgánicas e inorgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas son entre otras las de aluminio, amonio, calcio, cobre, ferricas, ferrosas, litio, magnesio, sales mangánicas, manganosas, potasio, sodio, zinc y similares. Particularmente se prefieren las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales derivadas de bases no tóxicas orgánicas y farmacéuticamente aceptables son entre otras las sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aquellas aminas sustituidas que ocurren de manera natural, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio de iones, tales como la arginina, betaina, cafeína, colina, N.N'-dibenziletilenodiamina, dietilamina, 2-dietil-aminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilenodiamina, N-etil-morfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperacina, piperidina, resinas poliamina, procaina, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina,

51
47

trometamina, y similares.

Cuando el compuesto del presente invento es básico, las sales se pueden preparar a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, que incluyan ácidos orgánicos e inorgánicos. Los ácidos mencionados incluyen el acético, benzoico, camforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, malico, mandelico, metanosulfónico, mucico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, ácido p-toluenosulfónico y similares. Se prefieren particularmente los ácidos cítricos, bromhídricos, clorhídricos, maleicos, fosfóricos, sulfúricos y tartáricos.

Se comprenderá que a menos que se especifique algún procedimiento distinto, las referencias a los compuestos de la formula I tienen por objeto incluir las sales farmacéuticamente aceptables.

Utilidad

La capacidad de los compuestos de la formula I de interactuar con receptores de la prostaglandina los hace útiles para prevenir o reversar síntomas no deseados causados por las prostaglandinas en un mamífero, especialmente un sujeto humano. Esta imitación o antagonismo de las acciones de las prostaglandinas indica que los compuestos y sus composiciones farmacéuticas son útiles para tratar, prevenir o disminuir en mamíferos y especialmente en humanos los siguientes eventos: condiciones respiratorias, alérgicas, dolores, condiciones inflamatorias, desordenes de secreción mucoea, desordenes óseos, trastornos de sueño, trastornos de

fertilidad, trastornos de coagulación sanguínea, problemas de la visión al igual que enfermedades inmunes y autoinmunes; adicionalmente, un compuesto de esta naturaleza puede inhibir transformaciones celulares neoplásicas y el crecimiento tumoral de tipo metastásico y por lo tanto se pueden utilizar para el tratamiento de cáncer. Los compuestos de la formula I pueden ser también de utilidad para el tratamiento y/o prevención de los trastornos de proliferación mediada por la prostaglandina tales como aquellos que pueden ocurrir en retinopatía diabética y angiogénesis tumoral. Los compuestos de la formula I pueden también inhibir las contracciones de los músculos lisos inducidas por prostanoides mediante la antagonización de prostanoides contráctiles o prostanoides de relajación simulados y por lo tanto se pueden utilizar para el tratamiento de dismenorea, parto prematuro y trastornos relacionados con el eosinofil. Más particularmente los compuestos de la formula I son antagonistas de la prostaglandina D2.

En este orden de ideas, otro aspecto del invento proporciona un método para el tratamiento o prevención de una enfermedad mediada por la prostaglandina que comprende la administración a un paciente mamífero que necesite de dicho tratamiento, un compuesto de la formula I en una cantidad que sea eficaz para el tratamiento o prevención de tal enfermedad mediada por la prostaglandina. Estas enfermedades de mediación de prostaglandina son entre otras la rinitis alérgica, congestión nasal, rinorrea, rinitis perenne, inflamación nasal, asma incluyendo la alérgica, enfermedades pulmonares crónicas obstructivas y otras formas de

inflamación pulmonar. trastornos del sueño y trastornos del ciclo sueño-vigilia; contracción de músculos lisos inducida por los prostanoïdes asociados con dismenorrea y parto prematuro. trastornos relacionados con los eosinófilos; trombosis; glaucoma y trastornos de la visión; enfermedades vasculares oclusivas; falla cardíaca congestiva; enfermedades o condiciones que exijan un tratamiento de anticoagulación tales como tratamientos post-accidente o post-cirugía; inflamación; gangrena; enfermedad de Raynaud; trastornos de secreción mucosa incluyendo la citoprotección, dolor y migraña; enfermedades que requieran del control de formación ósea y resorción tales como la osteoporosis; choque; regulación térmica que incluye fiebre; y trastornos o condiciones inmunes en los cuales es deseable una inmunoregulación. Mas concretamente, la enfermedad que debe ser tratada es aquella mediada por la prostaglandina D2 tales como congestión nasal. congestión pulmonar y asma incluyendo el tipo de asma alérgica.

En una presentación del invento se encuentra un método para el tratamiento o prevención de enfermedades mediadas por la prostaglandina que comprende la administración a un paciente mamífero que necesite de dicho tratamiento, de un compuesto de la formula I en una cantidad eficaz para tratar o prevenir una enfermedad mediada por la prostaglandina, donde dicha enfermedad es congestión nasal. rinitis incluyendo los tipos alérgicos y perennes y asma incluyendo el tipo alérgico.

En otra presentación de este invento se encuentra un método para el tratamiento o prevención de una enfermedad mediada por la prostaglandina D2 que comprende la administración a un

50-54

paciente mamífero que lo requiera de un compuesto de la formula I en una cantidad eficaz para el tratamiento o prevención de una enfermedad mediada por la prostaglandina D2, donde dicha enfermedad es congestión nasal o asma.

En otra presentación de este invento se encuentra un método para el tratamiento de congestión nasal en un paciente que requiera del mismo y que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la formula I.

En otra presentación de este invento se describe un método para el tratamiento de asma, particularmente de tipo alérgico, en un paciente que requiera el tratamiento y comprende la administración al mismo de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la formula I.

Rangos de Dosificación

La magnitud de la dosis profiláctica o terapéutica de un compuesto de la formula I variará obviamente de acuerdo con la naturaleza y severidad de la condición sometida a tratamiento y de acuerdo con el compuesto en particular de la formula I y su vía de administración. La variación también se presentará de acuerdo con una serie de factores entre los cuales están la edad, peso corporal, condiciones generales de salud, sexo, dieta, hora de administración, promedio de evacuación, combinación de medicamentos y respuesta del paciente individual. En general la dosis diaria está entre 0.001 mg hasta 100 mg aproximadamente por peso corporal en kilos de un mamífero, preferiblemente 0.01 mg hasta 10 mg aproximadamente por kilo: por otra parte, puede ser necesario utilizar dosis por fuera de estos límites en algunos casos.

La cantidad del ingrediente activo que se pueda combinar con los materiales portadores para producir una sola forma de dosificación variará según el hospedero tratado y el modo en particular de administración. Por ejemplo, una formulación diseñada para administración oral en humanos puede contener de 0.05 mg hasta 5 g del agente activo en compuesto con una cantidad apropiada y conveniente de material portador que puede variar de 5 a 99.95% aproximadamente de la composición total. Las formas unitarias de dosificación contendrán por lo general entre 0.1 mg hasta 0.4 g aproximadamente de un ingrediente activo, y típicamente tendrán 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg o 400 mg.

Composiciones Farmacéuticas

Otro aspecto de este invento proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la formula I con un portador farmacéuticamente aceptable. El término "composición", refiriéndose a una composición farmacéutica, está concebido para que incluya un producto que comprenda uno o varios ingredientes activos, y uno o varios ingredientes inertes (excipientes farmacéuticamente aceptables) que conformen el portador, al igual que cualquier producto que resulte, directa o indirectamente de la combinación, complexación o agregación de dos o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de tales ingrediente, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. De acuerdo con este planteamiento, las composiciones farmacéuticas de este invento comprenden cualquier composición lograda mediante la mezcla de un compuesto de la formula I, uno o varios ingredientes activos

52*

adicionales. y excipientes farmacéuticamente aceptables.

Para el tratamiento de cualquiera de las enfermedades mediadas por la protanoide, se pueden administrar los compuestos de la formula I por vía oral, por spray inhalado, en forma tópica. parenteral o rectal en formulaciones de dosificaciones unitarias que contengan portadores farmacéuticamente aceptables no tóxicos y de carácter convencional, o bien adyuvantes y vehículos. El término parenteral como se utiliza en este documento incluye inyecciones subcutaneas, intravenosas, intramusculares, intraesternales o técnicas de infusión. Adicional al tratamiento de animales de sangre caliente como ratones, ratas, caballos, ganado vacuno, ovejas, perros, gatos, etc., el compuesto del invento es eficaz para el tratamiento de humanos.

Las composiciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden presentarse en forma adecuada para uso oral, por ejemplo en tabletas, troches, lozenges, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos o gránulos de dispersión, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones diseñadas para uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en esta disciplina para la manufactura de composiciones farmacéuticas, las cuales pueden contener uno o varios agentes seleccionados a partir del grupo conformado por agentes edulcorantes, sabores, colorantes y preservativos con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticas atractivas y de buen sabor. Las tabletas contienen el ingrediente activo que se mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente

SA
63

aceptables que son adecuados para la manufactura de dichas tabletas. Estos excipientes pueden ser por ejemplo diluyentes inertes, como el carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granulantes y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo el almidón, gelatina o acacia, y agentes lubricantes por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las tabletas pueden estar no revestidas o revestidas mediante técnicas conocidas, con el fin de retardar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal proporcionando de esta manera una acción sostenida en un periodo de tiempo mayor. Por ejemplo, un material de retardo como el monoestearato de gliceril o el distearato de gliceril pueden ser utilizados para estos propósitos. Las tabletas pueden estar también revestidas mediante la aplicación de la técnica descrita en las Patentes US 4.256.108; 4.166.452; y 4.265.874 con el fin de formar tabletas osmóticas terapéuticas para administración controlada.

Las formulaciones para uso oral se pueden también presentar en forma de cápsulas duras de gelatina donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente inerte sólido, por ejemplo, el carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolina, o bien en forma de cápsulas blandas de gelatina donde los ingredientes activos se mezclan con solventes sumergibles en agua tales como propilen glicol, PEGs y etanol o un medio de aceite, por ejemplo el aceite de maní, parafina líquida, o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen el material activo mezclado con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Estos excipientes son agentes de suspensión como el carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto, goma de acacia: agentes dispersantes o humectantes que pueden ser un fosfatida que se encuentre en forma natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileño con ácidos grasos, por ejemplo el estearato de polioxietileno, o productos de condensación del óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo el heptadecaetilenooxicetanol, o productos de condensación del óxido de etileno con esteres parciales derivados de los ácidos grasos y un hexitol como el monooleato sorbitol de polioxietileno, o productos de condensación del óxido de etileno con esteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos hexitol, por ejemplo el monooleato de sorbitan de polietileno. Las suspensiones acuosas pueden también contener uno o más preservativos, por ejemplo etilo, o n-propilo, p-hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes de sabores, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sucrosa, sacarina o aspartame.

Las suspensiones aceitosas pueden ser formuladas suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de arachis, oliva, ajonjolí o coco o en aceite mineral como la parafina líquida. Las suspensiones aceitosas pueden contener un agente engrosante, por ejemplo la cera de abejas, parafina dura o alcohol cetilo. Los agentes edulcorantes pueden ser los señalados anteriormente,

55-59

y los de sabores se pueden adicionar para lograr una preparación agradable al paladar. Estas composiciones pueden preservarse mediante la adición de un antioxidante como el ácido ascorbico.

Los polvos de dispersión y gránulos adecuados para preparación de una suspensión acuosa mediante la adición agua proporcionan el ingrediente activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más preservativos. Los agentes adecuados de dispersión o humectación y los agentes de suspensión se ejemplifican mediante los mencionados anteriormente. Los excipientes adicionales, por ejemplo, edulcorantes, de sabores y colores también pueden estar presentes.

Las composiciones farmacéuticas del invento pueden presentarse también en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase aceitosa puede ser un aceite vegetal, como el de oliva o arachis, o una mineral como la parafina líquida o mezcla de éstos. Los agentes emulsificantes adecuados pueden ser fosfátidos que se encuentren en la naturaleza, por ejemplo el grano de soya, lecitina y esteres o esteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos hexitol, por ejemplo el monooleato de sorbital, y productos de condensación de los mencionados esteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo el monooleato de sorbitan de polioxietileno. Las emulsiones pueden contener también agentes edulcorantes y de sabores.

Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilen glicol, sorbitol o sucrosa. Estas formulaciones también pueden contener un demulcent, un preservativo y agentes de sabores y colorantes.

50

Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en forma de suspensión oleaginoso o acuosa inyectable y esterilizada. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con las prácticas conocidas en este campo, utilizando los agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión que ya fueron mencionados anteriormente. La preparación esterilizada e inyectable también puede ser una solución con estas mismas características o una suspensión en un diluyente o solvente no tóxico y parenteralmente aceptable, por ejemplo una solución en 1,3-butano diol. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden utilizar están el agua, la solución de Ringer y la solución de cloruro de sodio isotónica. Los cosolventes como el etanol, propilen glico o polietilen glicoles también se pueden utilizar para estos propósitos. Adicionalmente, los aceites estériles y fijos se utilizan convencionalmente como solventes o medios de suspensión. Para este efecto se puede utilizar cualquier aceite blando fijo incluyendo los mono o diglicéridos sintéticos. Por otra parte, los ácidos grasos como el ácido oleico encuentran su uso en preparación de inyectables.

Los compuestos de la formula I también se pueden administrar en forma de supositorios para la aplicación del medicamento por vía rectal. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el medicamento con un excipiente adecuado no irritante que sea sólido a temperatura ambiente y líquido en temperatura rectal y que por lo tanto se diluya en el recto para que pueda liberar el medicamento. Estos materiales son manteca de cacao y polietilen glicoles.

Para uso tópico, se utilizan cremas, ungüentos, geles, soluciones o suspensiones y demás que contengan el compuesto

51
57

de la formula I. (Para los propósitos de esta aplicación, una aplicación tópica incluirá lavado bucal y gárgaras). Las formulaciones tópicas pueden por lo general encontrarse dentro de la categoría de portadores farmacéuticos, cosolventes, emulsificadores, mejoradores de penetración, sistema de preservación y emolientes.

Combinación con Otras Drogas

Para el tratamiento y prevención de enfermedades mediadas por la prostaglandina, el compuesto de la formula I se puede coadministrar con otros agentes terapéuticos; así en otro aspecto el presente invento proporciona composiciones farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades mediadas por la prostaglandina que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la formula I y uno o varios agentes terapéuticos más. Los agentes terapéuticos adecuados para una terapia combinada con un compuesto de la formula I incluyen: (1) un antagonista de prostaglandina D2 como el S-5751; (2) un corticosteroide como el triamcinolon acetodina; (3) un β -agonista como el salmeterol, formoterol, terbutalina, metaproterenol, albuterol y similares; (4) un modificador de leucotrieno, que incluye un antagonista de leucotrieno o un inhibidor de lipooxigenasa como el montelukast, zafirlukast, pranlukast, o zileuton; (5) una antihistamina como la bromofeniramina, clorfeniramina, dexclorfeniramina, triprolidina, clemastina, difenidramina, difenilpiralina, tripelenamina, hidroxizina, metdilazina, prometazina, trimeprazina, azatadina, ciproheptadina, antazolina, feniramina, pirilamina, astemizole, norastemizole, terfenadina, loratadina, ceterizina,

2
58

levocetirizina, fexofenadina, descarboetoxiloratadina y similares; (6) un descongestionante que incluye fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudofredrina, oximetazolina, efinefrina, nafozolina, xilometazolina, propilhexedrina o levo-desoxiefedrina; (7) un antitusivo como codeína, hidrocodona, caramifen, carbetapentano o dexametorfano; (8) otro ligando de prostaglandina que incluya el agonista de prostaglandina F como latanoprost: misoprostol, enprostil, rioprostil, ornoprostol o rosaprostol; (9) un diurético; (10) agentes antiinflamatorios no esteroides (NSAID) como derivados del ácido propiónico (alminoprofen, benoxaprofen, ácido buclóxico, carprofen, fenbufen, fenoprofen, fluprofen, flurbiprofen, ibuprofen, indoprofen, quetoprofen, miroprofen, naproxen, oxaprozin, piroprofen, pranoprofen, suprofen, ácido tiaprofénico, y tioxaprofen), derivados del ácido acético (indometacin, acetmetacin, alclofenaco, clidanaco, diclofenaco, fenclofenaco, ácido fenclocico, fentiazaco, furofenaco, ibufenaco, isoxepaco, oxpinaco, sulindaco, tiopinaco, tolmetin, zidometacin, y zomepiraco), derivados del ácido fenámico (ácido flufenámico, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido influmico y ácido tolfenámico), derivados del ácido bifenilcarboxílico (diflunisal y flufenisal), oxicams (isoxicam, piroxicam, sudoxicam y tenoxicam), salicilatos (ácido acetil salicílico, sulfasalazina) y pirazolonas (apazone, bezpiperilon, feprazone, mofebutazone, oxifenbutazone, fenilbutazone); (11) inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) tales como rofecoxib, etoricoxib y valdecoxib; (12) inhibidores de fosfodiesterasa tipo IV (PDE-IV) como Ariflo, roflumilast; (13) antagonistas de receptores de quemoquina, especialmente

CB
59

CCR-1. CCR-2 y CCR-3: (14) agentes para bajar el colesterol como inhibidores de la reductasa HMG-CoA (lovastatin, simvastatin y pravastatin, fluvastatin, atorvastatin y otros estatins), secuestrantes (colestiramina y colestipol), ácido nicotínico, derivados del ácido fenofibrico (gemfibrozil, clofibrat, fenofibrato y benza fibrato), y probucol; (15) agentes antidiabéticos como la insulina, sulfonilureas, biguanidas (metformina), inhibidores de la α -glucosidasa (acarbose) y glitazones (troglitazone, pioglitazone, englitazone, rosiglitazone y similares); (16) preparaciones del interferon beta (interferon beta-1a, interferon beta-1b); (17) agentes anticolinérgicos como antagonistas muscarínicos (bromuro de ipratropium y bromuro de tiotropium), al igual que antagonistas selectivos muscarínicos M3; (18) esteroides como beclometasona, metilprednisolona, betametasona, prednisona, dexametasona e hidrocortisona; (19) triptanes utilizados comúnmente para el tratamiento de migraña como sumatriptan y rizatriptan; (20) alendronato y otros tratamientos para la osteoporosis; (21) otros compuestos como el ácido 5-aminosalicílico y sus precursores o prodrogas, antimetabolitos tales como azatioprina y 6-mercaptopurina, agentes quimioterapéuticos para cáncer citotóxico, antagonistas de la bradiquinina (BK2), antagonistas receptores TP como seratrodastr, antagonistas de la neuroquinina (NK1/NK2), antagonistas de VLA-4 como los descritos en US 5.510.332, WO97/03094, WO97/02289, WO96/40781, WO96/22966, WO96/20216, WO96/01644, WO96/06108, WO95/15973 y WO96/31206. Adicionalmente, el invento comprende un método para el tratamiento de enfermedades mediadas por la prostaglandina D2 que comprende: administración a un paciente que requiera de

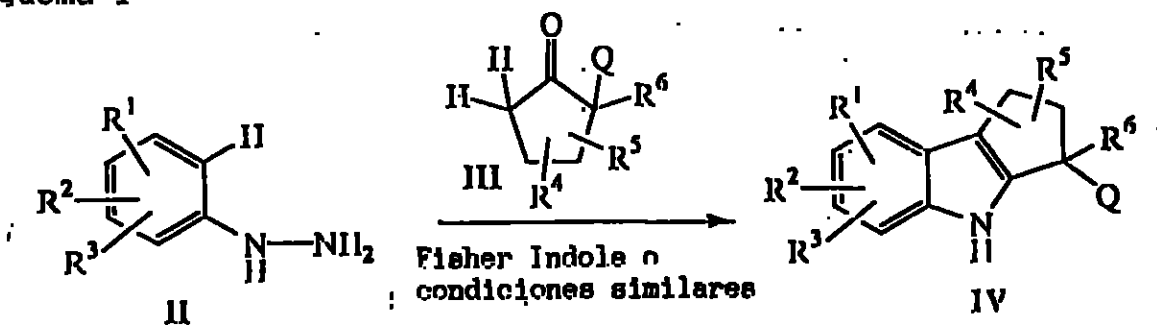
dicho tratamiento de una cantidad no tóxica terapéuticamente efectiva del compuesto de la formula I. coadministrada orcionalmente con uno o más de tales ingredientes como se indicó anteriormente. Las cantidades de ingredientes activos pueden ser aquellas que se utilicen comúnmente para cada uno de los ingredientes activos cuando se administran en forma única, o en algunos casos la combinación de los ingredientes activos puede dar como resultado una menor dosificación para uno o más de los ingredientes activos.

MÉTODOS DE SINTESIS

Los compuestos de la Formula I del presente invento se pueden preparar de acuerdo con las rutas sintéticas señaladas en los Esquemas 1 a 6 y siguiendo los métodos que allí se describen.

Los compuestos intermedios de la Formula IV se pueden preparar mediante el método presentado en el Esquema 1 a partir de la fenil hidracina sustituida adecuadamente (II). La reacción de II con un ciclopentanona apropiado (III) bajo el Fisher Indole o condiciones similares produce IV.

Esquema 1

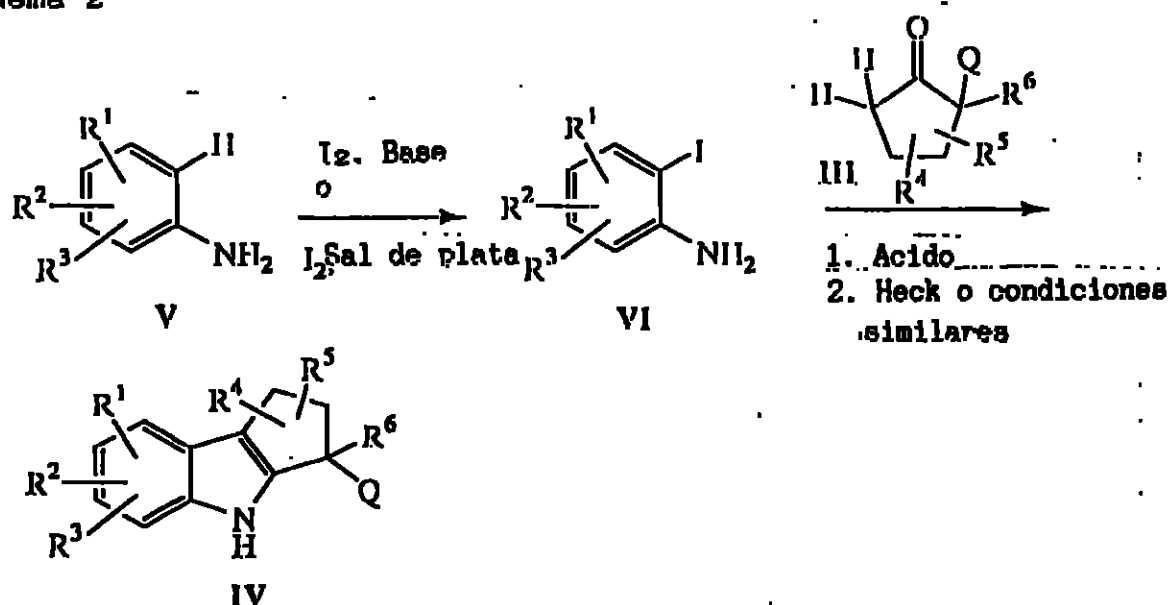


Los compuestos de la Formula IV pueden prepararse alternativamente mediante el método presentado en el Esquema

65
61

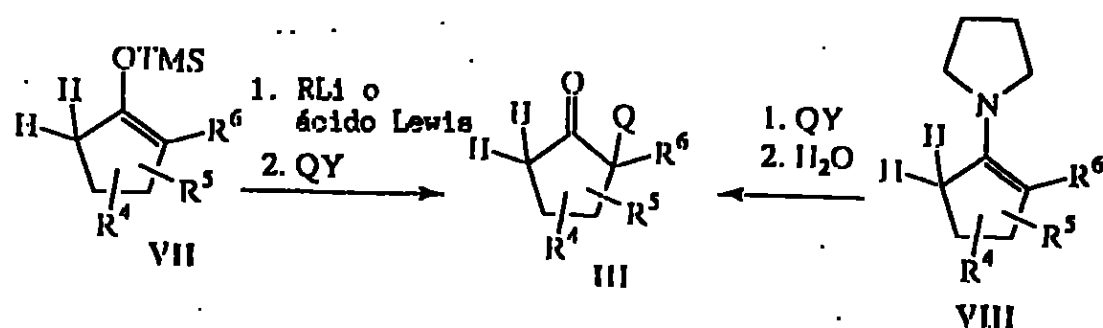
2 a partir de una anilina apropiadamente sustituida (V). La reacción de V con yodo produce VI. La condensación con un ciclopentanone III apropiado seguida de la ciclización bajo Heck o condiciones similares de catálisis de metales conduce al indole IV.

Esquema 2



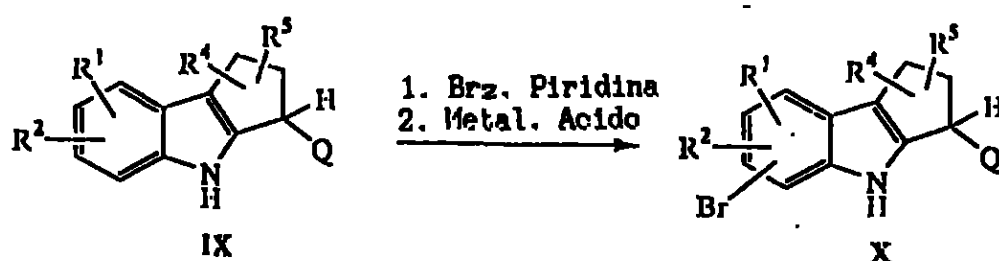
Los compuestos de la Formula III se pueden preparar mediante el método presentado en el Esquema 3 a partir del silil enol éter sustituido adecuadamente (VII) o una enamina apropiadamente sustituida (VIII). La adición de un electrófilo apropiado como el QY (donde Y representa un halógeno o un grupo saliente) en presencia de una base como el alquilo litium o un ácido Lewis como el trifluoroacetato de plata con el silil enol eter VII dará el ciclopentanone III. El compuesto de la Formula III se puede preparar alternativamente a partir de la adición de QY en la enamina III apropiadamente sustituida bajo Stork Enamina o condiciones similares.

Esquema 3



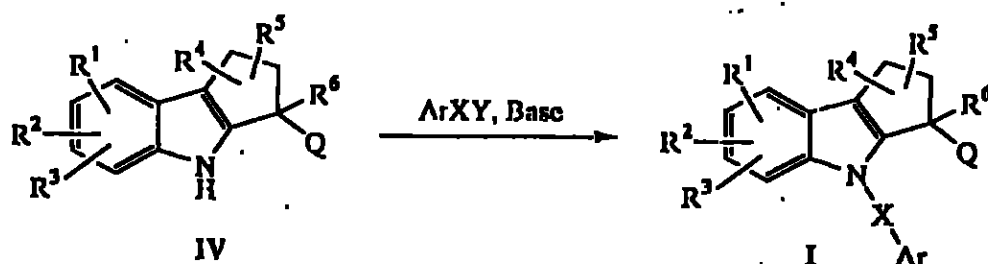
Los compuestos intermedios de la Formula X se pueden preparar mediante el método presentado en el Esquema 4 a partir de un indole sustituido apropiadamente (IX). La brominación de IX se puede lograr con bromo en un solvente polar y básico como piridina seguida de la mono reducción de un intermedio dibromo bajo condiciones ácidas y de reducción metálica para generar el indole X.

Esquema 4



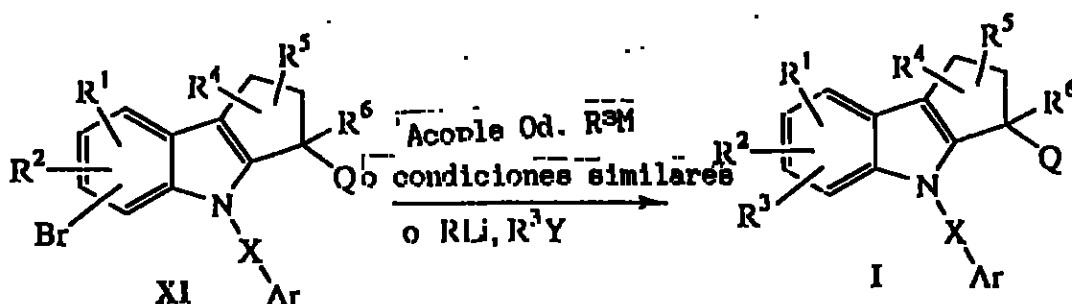
Los compuestos de la Formula I se pueden preparar mediante el método presentado en el Esquema 5 a partir de un indole sustituido apropiadamente (IV). La alquilación de IV con el electrófilo apropiado como el $ArXY$ (donde Y representa un halógeno o un grupo saliente) en presencia de una base y un solvente adecuado como el DMF producirá I.

Esquema 5



Los compuestos de la Formula I pueden prepararse alternativamente mediante el método presentado en el Esquema 6 a partir de un bromoindole (XI) sustituido apropiadamente a partir del compuesto de la Formula X seguido de la reacción de acople descrita en el Esquema 5. El acople de paladium o reacciones similares de bromo indole XI con un compuesto organometálico apropiado R^3M (donde M representa un metal como B, Mg, Zn o Sn) conduce al compuesto I. El mismo bromoindole XI puede hacerse reaccionar primero y de manera alterna como un agente adecuado de metalación, como el *n*-BuLi, seguido de un atrapamiento con un electrófilo como el R^3Y para lograr el compuesto I.

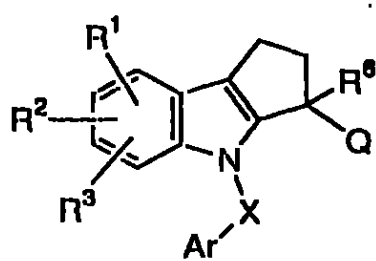
Esquema 6



COMPUESTOS REPRESENTATIVOS

Los compuestos representativos de la Formula I aparecen en las siguientes tablas y los sustitutos son como allí se

indican. donde H significa que no aparece ningún valor para una variable en particular. Cada dato incluye la mezcla racémica o diastereomérica, como también los enantiómeros y/o diastereómeros individuales. Los métodos para la resolución de enantiómeros y para la separación de los diastereómeros son bien conocidos entre los expertos en esta disciplina. La ilustración selectiva de tales métodos se describe igualmente en los Ejemplos que siguen:



R1/R2	R3	Q/R6	X	Ar
7-SO ₂ Me	5-C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
7-SO ₂ Me	5-CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
7-SO ₂ Me	5-Br	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
7-SO ₂ Me	5-CH=CH ₂	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
7-SO ₂ Me	5-c-pr	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
7-SO ₂ Me	5-(thiophen-2-yl)	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
7-SO ₂ NMe ₂		CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
7-F	5-Br	CH ₂ CO ₂ H/CH ₃	CH ₂	4-Cl-phe

65

R ¹ /R ²	R ³	Q/R ⁶	X	Ar
5-Br		CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
		CH ₂ CO ₂ H	SO ₂	2,4-Cl ₂ -phe
		CH ₂ CO ₂ H	SO ₂	3,4-Cl ₂ -phe
		CH ₂ CO ₂ H	SO ₂	4-Cl-phe
7-F		CH ₂ CO ₂ H	CO	2,4-Cl ₂ -phe
7-F		CH ₂ CO ₂ H	CO	3,4-Cl ₂ -phe
7-F		CH ₂ CO ₂ H	CO	4-Cl-phe
7-CF ₃		CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
7-CF ₃		CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
7-CF ₃		CH ₂ CO ₂ H	CHCl ₃	3,4-Cl ₂ -phe
7-CF ₃		CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
7-F		CH(CH ₃)CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
7-F		CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
7-F		CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
7-F		CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
7-F		CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-F-phe
7-F		CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-F-4-Cl-phe
7-F		CH ₂ CO ₂ H	1,1-cPr	4-Cl-phe
7-F		CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4,6-Cl ₃ -phe
7-F		CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,3,4-Cl ₃ -phe
7-F		CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Br-4-Cl-phe
7-F		CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-Br-phe
7-F		CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-F-4-Br-phe
7-F		CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-CN-phe
7-F		CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-COCl ₃ -phe
7-F		CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-CN-phe
7-F		CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-COCl ₃ -phe
7-F		CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-CN-phe
7-F		CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-COCl ₃ -phe
7-F		CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl ₃ -phe
7-F		CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-CF ₃ -phe
7-F		CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-CF ₃ -phe

90
66

R ¹ /R ²	R ³	Q/R ⁶	X	Ar
7-F		CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,6-Cl ₂ -phe
7-F		CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4,6-F ₃ -phe
7-F	5-CO ₂ Me	CH(CH ₃)CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
7-F	5-CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
7-F	5-CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
7-F	5-CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
7-F	5-CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-F-phe
7-F	5-CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-F-4-Cl-phe
7-F	5-CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	1,1-c-pr	4-Cl-phe
7-F	5-CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4,6-Cl ₃ -phe
7-F	5-CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,3,4-Cl ₃ -phe
7-F	5-CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Br-4-Cl-phe
7-F	5-CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-Br-phe
7-F	5-CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-F-4-Br-phe
7-F	5-CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-CN-phe
7-F	5-CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-COCH ₃ -phe
7-F	5-CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-CN-phe
7-F	5-CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-COCH ₃ -phe
7-F	5-CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-CN-phe
7-F	5-CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-COCH ₃ -phe
7-F	5-CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-CF ₃ -phe
7-F	5-CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-CF ₃ -phe
7-F	5-CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-CF ₃ -phe
7-F	5-CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,6-Cl ₂ -phe
7-F	5-CO ₂ Me	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4,6-F ₃ -phe
7-F	5-SOMe	CH(CH ₃)CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
7-F	5-SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
7-F	5-SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
7-F	5-SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
7-F	5-SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-F-phe
7-F	5-SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-F-4-Cl-phe
7-F	5-SOMe	CH ₂ CO ₂ H	1,1-c-pr	4-Cl-phe

71
 67

R ¹ /R ²	R ³	Q/R ⁶	X	Ar
7-F	5-SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4,6-Cl ₃ -phe
7-F	5-SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,3,4-Cl ₃ -phe
7-F	5-SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Br-4-Cl-phe
7-F	5-SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-Br-phe
7-F	5-SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-F-4-Br-phe
7-F	5-SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-CN-phe
7-F	5-SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-COCH ₃ -phe
6,7-F ₂	5-SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-CN-phe
7-F	5-SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-COCH ₃ -phe
7-F	5-SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-CN-phe
7-F	5-SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-COCl ₃ -phe
7-F	5-SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-CF ₃ -phe
7-F	5-SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-CF ₃ -phe
7-F	5-SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-CF ₃ -phe
7-F	5-SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,6-Cl ₂ -phe
7-F	5-SOMe	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4,6-F ₃ -phe
7-SO ₂ Me	5-C(O)CH ₃	CH(CH ₃)CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
7-SO ₂ Me	5-C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
7-SO ₂ Me	5-C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
7-SO ₂ Me	5-C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-F-phe
7-SO ₂ Me	5-C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-F-4-Cl-phe
7-SO ₂ Me	5-C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	1,1-c-pr	4-Cl-phe
7-SO ₂ Me	5-C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4,6-Cl ₃ -phe
7-SO ₂ Me	5-C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,3,4-Cl ₃ -phe
7-SO ₂ Me	5-C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Br-4-Cl-phe
7-SO ₂ Me	5-C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-Br-phe
7-SO ₂ Me	5-C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-F-4-Br-phe
7-SO ₂ Me	5-C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-CN-phe
7-SO ₂ Me	5-C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-COCH ₃ -phe
7-SO ₂ Me	5-C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-CN-phe
7-SO ₂ Me	5-C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-COCl ₃ -phe
7-SO ₂ Me	5-C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-CN-phe

72
68

R1/R2	R3	Q/R6	X	Ar
7-SO ₂ Me	5-C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-COCH ₃ -phe
7-SO ₂ Me	5-C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-CF ₃ -phe
7-SO ₂ Me	5-C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-CF ₃ -phe
7-SO ₂ Me	5-C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-CF ₃ -phe
7-SO ₂ Me	5-C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,6-Cl ₂ -phe
7-SO ₂ Me	5-C(O)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4,6-F ₃ -phe
7-SO ₂ Me	5-CH(OH)CH ₃	CH(CH ₃)CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
7-SO ₂ Me	5-CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
7-SO ₂ Me	5-CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
7-SO ₂ Me	5-CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-F-phe
7-SO ₂ Me	5-CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-F-4-Cl-phe
7-SO ₂ Me	5-CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	1,1-c-pr	4-Cl-phe
7-SO ₂ Me	5-CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4,6-Cl ₃ -phe
7-SO ₂ Me	5-CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,3,4-Cl ₃ -phe
7-SO ₂ Me	5-CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Br-4-Cl-phe
7-SO ₂ Me	5-CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-Br-phe
7-SO ₂ Me	5-CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-F-4-Br-phe
7-SO ₂ Me	5-CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-CN-phe
7-SO ₂ Me	5-CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-COCH ₃ -phe
7-SO ₂ Me	5-CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-CN-phe
7-SO ₂ Me	5-CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-COCH ₃ -phe
7-SO ₂ Me	5-CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-CN-phe
7-SO ₂ Me	5-CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-COCH ₃ -phe
7-SO ₂ Me	5-CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-CF ₃ -phe
7-SO ₂ Me	5-CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-CF ₃ -phe
7-SO ₂ Me	5-CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-CF ₃ -phe
7-SO ₂ Me	5-CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,6-Cl ₂ -phe
7-SO ₂ Me	5-CH(OH)CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4,6-F ₃ -phe
7-SO ₂ Me	5-CO ₂ CH ₃	CH(CH ₃)CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
7-SO ₂ Me	5-CO ₂ CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
7-SO ₂ Me	5-CO ₂ CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
7-SO ₂ Me	5-CO ₂ CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe

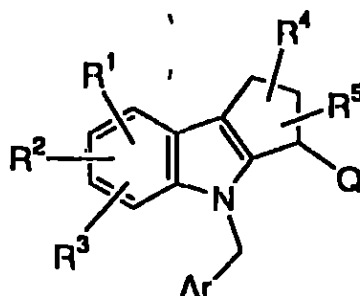
R1/R2	R3	Q/R6	X	Ar
7-SO ₂ Me	5-CO ₂ CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-I ² -phe
7-SO ₂ Me	5-CO ₂ CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-F-4-Cl-phe
7-SO ₂ Me	5-CO ₂ CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	1,1-c-pr	4-Cl-phe
7-SO ₂ Me	5-CO ₂ CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4,6-Cl ₃ -phe
7-SO ₂ Me	5-CO ₂ CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,3,4-Cl ₃ -phe
7-SO ₂ Me	5-CO ₂ CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Br-4-Cl-phe
7-SO ₂ Me	5-CO ₂ CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-Br-phe
7-SO ₂ Me	5-CO ₂ CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-I ² -4-Br-phe
7-SO ₂ Me	5-CO ₂ CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-CN-phe
7-SO ₂ Me	5-CO ₂ CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-COCH ₃ -phe
7-SO ₂ Me	5-CO ₂ CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-CN-phe
7-SO ₂ Me	5-CO ₂ CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-COCH ₃ -phe
7-SO ₂ Me	5-CO ₂ CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-CN-phe
7-SO ₂ Me	5-CO ₂ CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-COCH ₃ -phe
7-SO ₂ Me	5-CO ₂ CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-CF ₃ -phe
7-SO ₂ Me	5-CO ₂ CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2-Cl-4-CF ₃ -phe
7-SO ₂ Me	5-CO ₂ CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3-Cl-4-CF ₃ -phe
7-SO ₂ Me	5-CO ₂ CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,6-Cl ₂ -phe
7-SO ₂ Me	5-CO ₂ CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4,6-F ₃ -phe
7-SO ₂ Me	5-CO ₂ CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	SO ₂	2,4-Cl ₂ -phe
7-SO ₂ Me	5-CO ₂ CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	SO ₂	3,4-Cl ₂ -phe
7-SO ₂ Me	5-CO ₂ CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	SO ₂	4-Cl-phe
7-SOMe	5-CO ₂ CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
7-SOMe	5-CO ₂ CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
7-SOMe	5-CO ₂ CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
7-SO ₂ Me	5-CO ₂ CH ₃	CHCH ₃ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
7-SO ₂ Me	5-CO ₂ CH ₃	CHCH ₃ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
7-SO ₂ Me	5-CO ₂ CH ₃	CHCH ₃ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
7-SO ₂ Me	5-CO ₂ CH ₃	CH ₂ CO ₂ H/CH ₃	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
7-SO ₂ Me	5-CO ₂ CH ₃	CH ₂ CO ₂ H/CH ₃	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
7-SO ₂ Me	5-CO ₂ CH ₃	CH ₂ CO ₂ H/CH ₃	CH ₂	4-Cl-phe
7-SO ₂ Me	5-CO ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe

34
70

R1/R2	R3	Q/R6	X	Ar
7-SO ₂ Me	5-CO ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
7-SO ₂ Me	5-C(OH)(CH ₃) ₂	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
7-SO ₂ Me	5-C(OH)(CH ₃) ₂	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
7-SO ₂ Me	5-C(OH)(CH ₃) ₂	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
7-SO ₂ Me	5-(thiophen-2-yl)	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
7-SO ₂ Me	5-(thiophen-2-yl)	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
7-F	5-(thiophen-2-yl)	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
7-F	5-(thiophen-2-yl)	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
7-F	5-(thiophen-2-yl)	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
7-F	5-(2-oxazolyl)	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
7-F	5-(2-oxazolyl)	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
7-F	5-(2-oxazolyl)	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
7-SO ₂ Me	5-(2-oxazolyl)	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
7-SO ₂ Me	5-(2-oxazolyl)	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
7-SO ₂ Me	5-(2-oxazolyl)	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
7-SO ₂ Me	5-i-Pr	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
7-SO ₂ Me	5-i-Pr	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
7-SO ₂ Me	5-i-Pr	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
7-SO ₂ Me	5-c-Pr	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
7-SO ₂ Me	5-c-Pr	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
7-SO ₂ Me	5-c-Pr	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
7-F	5-i-Pr	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
7-F	5-i-Pr	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
7-F	5-i-Pr	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
7-F	5-c-Pr	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
7-F	5-c-Pr	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
7-F	5-c-Pr	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
7-F	5-i-Bu	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
7-F	5-i-Bu	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
7-F	5-i-Bu	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
7-F	5-Br	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
7-F	5-Br	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe

75
71

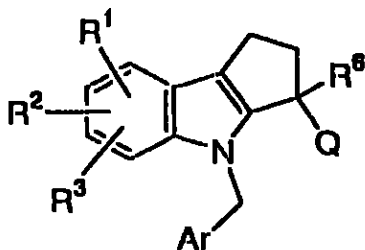
R1/R2	R3	Q/R6	X	Ar
7-F	5-Br	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
7-F	5-I	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
7-F	5-I	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
7-F	5-I	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
6,8-Cl ₂	7-F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
6,8-Cl ₂	7-F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
6,8-Cl ₂	7-F	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
7-F	5-c-Bu	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
7-F	5-c-Bu	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
7-F	5-c-Bu	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
7-F	5-C(OH)(CH ₂) ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
7-F	5-C(OH)(CH ₂) ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
7-F	5-C(OH)(CH ₂) ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
7-SO ₂ Me	5-C(OH)(CH ₂) ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
7-SO ₂ Me	5-C(OH)(CH ₂) ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
7-SO ₂ Me	5-C(OH)(CH ₂) ₃	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
7-SO ₂ Me	5-(2-oxetanyl)	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
7-SO ₂ Me	5-(2-oxetanyl)	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
7-SO ₂ Me	5-(2-oxetanyl)	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe
7-F	5-(2-oxetanyl)	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	2,4-Cl ₂ -phe
7-F	5-(2-oxetanyl)	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	3,4-Cl ₂ -phe
7-F	5-(2-oxetanyl)	CH ₂ CO ₂ H	CH ₂	4-Cl-phe



R1/R2	R3	R4/R5	Q	Ar
7-F	5-CO ₂ Me	1-OH	CH ₂ CO ₂ H	2,4-Cl ₂ -phe

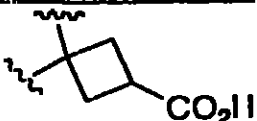
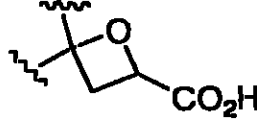
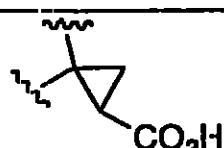
76
72

R ¹ /R ²	R ³	R ⁴ /R ⁵	Q	Ar
7-F	5-CO ₂ Me	1-OH	CH ₂ CO ₂ H	3,4-Cl ₂ -phe
7-F	5-CO ₂ Me	1-OH	CH ₂ CO ₂ H	4-Cl-phe
7-F	5-CO ₂ Me	2-OH	CH ₂ CO ₂ H	2,4-Cl ₂ -phe
7-F	5-CO ₂ Me	2-OH	CH ₂ CO ₂ H	3,4-Cl ₂ -phe
7-F	5-CO ₂ Me	2-OH	CH ₂ CO ₂ H	4-Cl-phe
7-F	5-CO ₂ Me	1-oxo	CH ₂ CO ₂ H	2,4-Cl ₂ -phe
7-F	5-CO ₂ Me	1-oxo	CH ₂ CO ₂ H	3,4-Cl ₂ -phe
7-F	5-CO ₂ Me	1-oxo	CH ₂ CO ₂ H	4-Cl-phe
6,8-F ₂	5-COMe	2-OH	CH ₂ CO ₂ H	2,4-Cl ₂ -phe
6,8-F ₂	5-COMe	1-OH	CH ₂ CO ₂ H	3,4-Cl ₂ -phe
6,8-F ₂	5-COMe	1-oxo	CH ₂ CO ₂ H	4-Cl-phe



R ¹ /R ²	R ³	Q and R ⁶	Ar
7-F	5-C(O)CH ₃		2,4-Cl ₂ -phe
7-F	5-C(O)CH ₃	"	3,4-Cl ₂ -phe
7-F	5-C(O)CH ₃	"	4-Cl-phe
7-F	5-CH(OH)CH ₃		2,4-Cl ₂ -phe
7-F	5-CH(OH)CH ₃	"	3,4-Cl ₂ -phe
7-F	5-CH(OH)CH ₃	"	4-Cl-phe
7-SO ₂ Me	5-CO ₂ Me		4-Cl-phe

27
73

R ¹ /R ²	R ³	Q and R ⁶	Ar
7-SO ₂ Me	5-CO ₂ Me		4-Cl- <i>phe</i>
7-SO ₂ Me	5- <i>c</i> -Pr		4-Cl- <i>phe</i>
7-F	5-CH(OH)CH ₃		3,4-Cl ₂ - <i>phe</i>
6,8-Cl ₂	7-SO ₂ Me		4-Cl- <i>phe</i>

ENSAYOS PARA DETERMINAR ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Los compuestos de la fórmula I se pueden probar utilizando los siguientes ensayos con el fin de determinar su actividad agonista o antagonista prostanoide *in vitro* e *in vivo* y su selectividad. Las actividades de receptores de la prostaglandina demostradas son DP, EP₁, EP₂, EP₃, EP₄, FP, IP y TP.

Expresión estable de receptores prostanoideos en riñón embrionario humano (HEK) 293(embna) línea celular

El receptor prostanoide cADN que corresponde a secuencias de codificación de longitud total se subclonan en sitios apropiados de vectores de expresión de mamíferos y son transfectados en células HEK 293(embna). Estas células que expresan los ADN individuales se desarrollan en colonias individuales y bajo condiciones de selección y luego se aíslan después de un crecimiento de 2-3 semanas utilizando el método anular de clonación y expandiéndose posteriormente.

24-28
hacia el interior de las líneas celulares clonales.

Ensayos de aglutinamiento de receptores prostanoideas

Las células HEK 293(ebna) son mantenidas en cultivo, desarrolladas y luego las membranas son preparadas por centrifugación diferencial, siguiendo la lisis de las células en presencia de inhibidores de la proteasa, para uso en estudios de enlaces de receptores. Estos estudios de enlaces de receptores de prostanoideas se realizan en 10 mM MES/KOH (pH 6.0) (EPs, FP y TP) o 10 mM HEPES/KOH (pH 7.4) (DP e IP), que contiene 1 mM EDTA, 10 mM de catión divalente y el radioligando apropiado. La reacción se inicia mediante adición de proteína de la membrana. Los ligandos se adicionan en dimetilsulfóxido que se mantienen constante a 1% (v/v) en todas las incubaciones. El enlace no específica se determina en presencia de 1 μ M del prostanoide correspondiente no radioactivo. Las incubaciones se realizan durante 60 minutos a temperatura ambiente, o a 30°C y terminan mediante una rápida filtración. El enlace específico se calcula restando el enlace no específico del enlace total. El enlace específico residual en cada concentración de ligando se calcula y expresa como una función de la concentración del ligando con el fin de construir curvas sigmoidales tipo concentración-respuesta para la determinación de la actividad de los ligandos.

Estudios de agonistas y antagonistas receptores del prostanoide

Los estudios segundos mensajeros de células completas que miden la estimulación (EP₂, EP₄, DP e IP) en HEK 293 células

39
x5

(ebna)) o la inhibición (EPs en eritroleucemia humana, células (HEL)) de la acumulación intracelular cAMP o movilización de calcio intracelular (EP₁, FP y TP en HEK 293 células (ebna) transfectadas de manera estable con apo-aecuatorin) se llevan a cabo con el fin de establecer si los ligandos receptores son agonistas o antagonistas. Para los estudios en cAMP, las células se cultivan y se resuspenden en HBSS que contenga 25 mM HEPES, pH 7.4. Las incubaciones contienen 100 μ M RO-20174 (inhibidor IV tipo fosfodiesterasa, suministrado por Biomol), y para el caso de los estudios de inhibición EPs solamente, se utiliza 15 μ M forskolin para estimular la producción de cAMP. Las muestras se incuban a 37°C durante 10 minutos, y la reacción se termina para luego medir los niveles de cAMP. Para los estudios de movilización de calcio, las células se cargan con los cofactores de glutathione y coelenterazina residuos, cultivados y resuspendidos en el medio de Ham F12. La movilización de calcio se mide mediante el monitoreo de la luminiscencia provocada por el enlace de calcio con el aecuatorin fotoproteínico intracelular. Los ligandos se adicionan al dimetilsulfóxido se mantiene constante a 1% (v/v) en todas las incubaciones. Para los agonistas, las respuestas del segundo mensajero se expresan en función de la concentración del ligando y tanto los valores EC₅₀ como la respuesta máxima se comparan con una medida estándar de prostanoide para sus correspondientes cálculos. Para el caso de los antagonistas, se determina la capacidad de un ligando para inhibir una respuesta agonista mediante el análisis de Schild y se calculan los valores de K_B y de inclinación.

Prevención de PGD2 o congestión nasal inducida por alérgico en ovejas alérgicas

Preparación del animal: Se utilizan ovejas adultas y saludables (18-50 kg). Los animales se selecciona de acuerdo con su reacción natural positiva de piel a una inyección intradérmica de extracto de *Ascaris suum*.

Mediciones de congestión nasal: El experimento se realiza con animales conscientes, los cuales son pigmentados nuevamente en un transportador, colocados en posiciones prona con inmovilización de cabeza. Se toma la medida de resistencia de vías áreas nasales (NAR) aplicando la técnica de rinometría modificada de máscara. Se aplica luego una anestesia local (2% lidocaina) al conducto nasal para introducirle luego el tubo nasotraqueal. El extremo máximo del tubo es conectado con un neumotacógrafo y se toma el registro de flujo y señal de presión en un osciloscopio conectado a un computador para realizar los cálculos en línea del NAR o resistencia de vías aéreas nasales. La provocación nasal se realiza mediante la administración de una solución en aerosol (10 aplicaciones/orificio nasal). Los cambios se presentan en la congestión NAR se registran con anterioridad y durante 60-120 minutos posteriores a la aplicación.

Prevención del PGD2 y obstrucción nasal inducida por alérgico en micos *cinomolgus*

Preparación del animal: Se utilizan para este estudio micos *cinomolgus* machos, adultos y saludables (4-10 kg). Estos animales se seleccionan de acuerdo con su reacción natural positiva de piel a una inyección intradérmica de *Ascaris suum* en extracto. Antes de cada experimento, el mico que se

seleccionan para un estudio debe estar en ayunas desde la noche anterior y se le suministra el agua a disposición. Por la mañana, el animal es sedado con quetamina (10-15 mg/kg i.m.) antes de retirarlo de su jaula habitual. El animal es colocado sobre una mesa previamente calentada (38°C) y se le inyecta una dosis bolus (5-12 mg/kg i.v.) de propofol. El animal es intubado con un tubo endotraqueal (de diámetro interno 4-6 mm) y se mantiene la anestesia vía infusión intravenosa continua de propofol (25-30 mg/kg/h). Se hace el monitoreo de los signos vitales (latidos cardíacos, presión sanguínea, promedio respiratorio, temperatura corporal) durante todo el experimento.

Mediciones de congestión nasal se toma una medición de la resistencia respiratoria del animal vía neumotacógrafo conectado al tubo endotraqueal para asegurarse que todo sea normal. Se utiliza un rinómetro acústico eco-visión para evaluar la congestión nasal. Esta técnica proporciona un ecograma 2D no invasivo del interior de la nariz. El volumen nasal y el área mínima transversal a todo lo largo de la cavidad nasal se analizan dentro de un período de 10 segundos utilizando para ello un computador portátil provisto de un software especializado (Hood Laboratories, Mass, U.S.A.). La preparación nasal es administrada directamente a la cavidad nasal del animal (volumen 50 µL). Los cambios en congestión nasal son registrados anticipadamente durante 60 a 120 minutos con posterioridad a la aplicación. Si ocurre estas congestiones, se presentará una reducción en el volumen nasal.

Mecánica Pulmonar en Micos Ardilla Conscientes Previamente

82
78

Entrenados

El procedimiento de prueba implica colocar micos ardilla entrenados en sillas dentro de cámaras expuestas al aerosol. Para propósitos de control, se toma un registro de las medidas mecánicas de pulmón en relación con parámetros respiratorios durante un período de 30 minutos aproximadamente para establecer los valores normales de control de cada uno de los micos para dicho día. En el caso de administración oral, los compuestos son disueltos o suspendidos en una solución de 1% metocel (metilcelulosa, 65HG, 400 cps) y administrados en volumen de 1 mL/kg de peso corporal. Para la administración de los compuestos por aerosol, se utiliza un nebulizador ultrasónico tipo DeVilbiss. Los periodos de pretratamiento varían de 5 minutos a 4 horas antes de que se le aplique a los micos dosis de aerosol de PGD2 o antígeno *Ascaris suum*; en dilución de 1:25.

Con posterioridad a la aplicación del producto, se calcula datos cada minuto por computador en términos de cambio porcentual con respecto de los valores de control para cada parámetro respiratorio incluyendo resistencia de vías aéreas (R_L) y desempeño dinámico (C_{dyn}). Los resultados de cada compuesto de prueba son obtenidos posteriormente por un período mínimo de 60 minutos posteriores a la aplicación del producto, y luego se hace una comparación con los valores de control de línea base obtenidos previamente para dicho mico. Adicionalmente, los valores generales para post-aplicaciones a los 60 minutos para cada mico (valores históricos de línea basal y valores de prueba) se promedian por separado, para luego utilizarlos para calcular la inhibición porcentual general del mediador o la respuesta de las *Ascaris* antígeno de

83
79

acuerdo con el compuesto de prueba. Para el análisis estadístico. se utilizó la prueba pareada "t". (Referencias: McFarlane, C.S. et al., Prostaglandins, 28, 173-182 (1984) y McFarlane, C.S. et al., Agents Actions, 22, 63-68 (1987).)

Prevención de Broncoconstricción Inducida en Ovejas Alérgicas

Preparación del Animal: Se utilizan ovejas adultas de peso medio de 35 kg (rango. de 18 a 50 kg). Los animales deben satisfacer dos criterios que son: a) reacción cutánea natural a diluciones de 1:1.000 o 1:10.000 del extracto *Ascaris suum* (Greer Diagnostics, Lenois, NC); y b) deben haber respondido previamente al producto de inhalación con *Ascaris suum* con broncoconstricción aguda y obstrucción bronquial posterior (W.M. Abraham et al., Am. Rev. Resp. Dis., 128, 839-44 (1983)).

Medición de la Mecánica de Vías Aéreas: Las ovejas no sedadas son colocadas en un carro en posición prona con cabeza inmovilizada. Luego de anestesia local en los conductos nasales con solución de 2% lidocaina, se le hace avanzar un catéter tipo balón a través de las fosas nasales hasta llegar a la región inferior del esófago. Los animales son luego intubados con tubo endotraqueal a través de la otra fosa nasal utilizando un broncoscopio de fibra óptica flexible a manera de guía. Se calcula la presión pleural con el catéter esofageo tipo balón (lleno de un mL de aire), que se posiciona de manera que la inspiración produzca una deflexión de presión negativa con oscilaciones cardiogénicas claramente discernibles. La presión lateral en la tráquea se mide con un catéter de orificio lateral (dimensión interna: 2.5 mm) que se hace avanzar al través y se posiciona en

sentido distal a la punta del tubo nasotraqueal. La presión transpulmonar, la diferencia entre la presión traqueal y la pleural, se miden con un transductor de presión diferencial (DP45; Validyne Corp., Northridge, CA). Para la medición de resistencia pulmonar (R_L), el extremo máximo del tubo nasotraqueal se conecta a un neumotacógrafo (Fleisch, Dyna Sciences, Blue Bell, PA). Las señales de flujo y la presión transpulmonar se registran en un osciloscopio (Modelo DR-12; Electronics for Medicine, White Plains, NY) que se conecta a su vez a un computador Digital PDP-11 (Digital Equipment Corp., Maynard, MA) para realizar cálculos en línea del R_L a partir de la presión transpulmonar, volumen respiratorio obtenido por integración y flujo. El análisis de la respiración 10-15 se utiliza para la determinación del R_L . Se toma la medición del volumen de gas torácico ($V_{t\#}$) en un pletismógrafo para el cuerpo, obteniendo la resistencia pulmonar específica ($SR_L = R_L \cdot V_{t\#}$).

El invento quedará ahora ilustrado a través de los siguientes ejemplos no limitantes en los que sucede lo siguiente, a menos que se indique un procedimiento distinto:

1. Todos los productos finales de la formula I fueron analizados por NMR, TLC y análisis elemental o espectroscopia de masa.
2. Los intermedios fueron analizados por NMR y TLC.
3. La mayoría de los compuestos fueron purificados por cromatografía de flash sobre sílica gel, recristalización y/o agitación (suspensión en solvente seguida de filtración del sólido).
4. El curso de reacciones fue seguida por cromatografía de

85
81

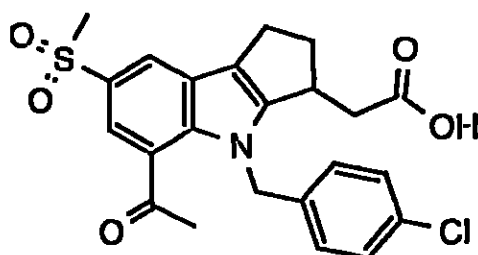
cara delgada (TLC) y los tiempos de reacción se proporcionan únicamente con fines de ilustración.

5. El exceso enantiomérico se midió en la fase normal HPLC con columna quiral: ChiralPak AD; 250 x 4.6 mm.

Los siguientes intermedios fueron preparados de acuerdo con los procedimientos de la literatura o bien comprados al proveedor que se menciona a continuación:

1. Etilo 2-(2-oxociclopentil)acetato: Acros/Fisher Scientific.
2. 4-fluoro-2-yodoanilina: Beuselmans, R.; Chbani, M. *Bull. Soc. Chim. Fre.* 1995. 132. 306-313.
3. Etilo 2-(1-metil-2-oxociclopentil)acetato: Hudlicky, T.; Short, R. P.; Revol. J.- M.; Ranu, B. *C.J. Org. Chem.* 1983. 48. 4453-4461.
4. 4-Metilsulfonilfenilamina hidrocloruro: Acros/Fisher Scientific.

EJEMPLO 1



ACIDO (+/-)-2-(5-ACETIL-4-[(4-CLOROFENIL)METIL]-7-(METIL-SULFONIL)-1,2,3-TRIHIDROCICLOPENTA[2,3-B]INDOL-3-IL) ACETICO

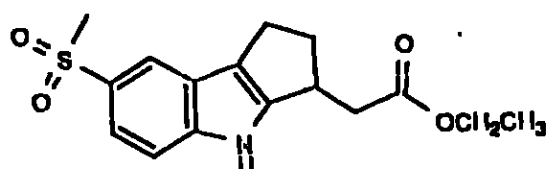
Paso 1: 2-yodo-4-(metilsulfonil)fenilamina

A una solución rebullida con fuerza de 100 g de 4-(metilsulfonil)fenilamina disuelta en 5.5 L de EtOH a 50°C se

le adicionó una mezcla de 49.3 g de yodo y 110 g de sulfato de plata en 1 L de EtOH. Este procedimiento fue repetido después de 1 hora de rebullir. Después de otra hora, se adicionó una mezcla de 49.3 g de yodo y 43.8 g de sulfato de plata en 1 L de EtOH y la mezcla se rebulló durante la noche. La solución caliente fue luego filtrada a través de una Celita y el solvente quedó retirado. El residuo fue triturado con 1 L de EtOH a 50°C durante 45 minutos y enfriado a 0°C. El producto fue luego filtrado y recolectado hasta lograr 140 g del compuesto del título en forma de sólido pardo.

^1H NMR (acetona- d_6) δ 7.95 (1H, d), 7.54 (1H, dd), 6.79 (1H, d), 6.19 (2H, br s), 3.08 (3H, s). MS (+APCI) m/z 298.2 (M+H) $^+$

Paso 2: (+/-)-Etilo 2-[7-(metilsulfonil)-1,2,3-trihidrociclopenta[2.3-b]indol-3-il]-acetato



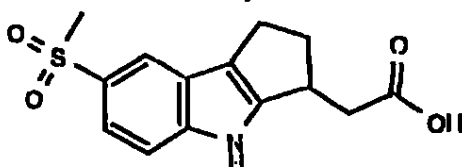
A una solución de 150 g de 2-yodo-4-(metilsulfonil)-fenilamina y 4.8 g de PTSA en 30 ml de DMF degaseado y mantenido bajo una atmósfera N_2 , se le adicionaron 135 g de tetraetoxisilano y 129 g de etilo 2-(2-oxociclopentil)acetato sucesivamente. La mezcla final fue calentada a 130-140°C y rebullida durante 6 horas. Luego, se adicionó 30ml de DMF y la solución fue degasificada antes de 270 ml de base de Hunig seguida de 3.4 g de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ en forma sucesiva. La solución fue calentada a 120°C durante 2 horas, y luego enfriada a temperatura ambiente. Para neutralizar la reacción, se

81
93

agregaron 300 ml de 1 N HCL y 200 ml de isopropil acetato y la mezcla fue filtrada en una Celita. Las fases fueron separadas y la fase acidica fue extraida dos veces con 200 ml de isopropil acetato. Las capas orgánicas fueron combinadas, lavadas con sal muera, secadas con Na₂SO₄ anhidro, filtradas a través de Celite concentrada. El material crudo fue luego purificado por cromatografía de flash eluyéndose con 50% EtOAc en hexanos hasta lograr 63 g en el compuesto del título en forma de sólido amarillo.

¹H NMR (acetona-d₆) δ 10.23 (1H, br s), 7.98 (1H, s), 7.58 (2H, m), 4.14 (2H, q), 3.63 (1H, s), 3.04 (3H, s), 2.90-2.65 (5H, m), 2.19 (1H, m), 1.22 (3H, t). MS (+APCI) m/z 322.2 (M+H)⁺

Paso 3: ácido (+/-)-2-[7-(Metilsulfonil)-1,2,3-trihidrociclopenta[2,3-b]indol-3-yl]-acético

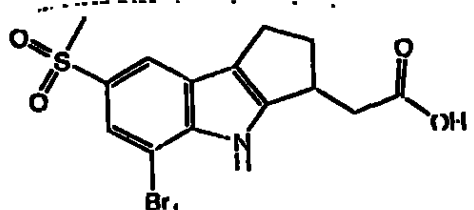


A una solución de 10.4 g del ester del Paso 2 en 80 mL de THF a temperatura ambiente, se le adicionaron 40 mL de MeOH seguidos de 40 mL de 2N NaOH. Después de 1.5 horas, la mezcla de reacción fue vertida en un embudo de separación que contenía EtOAc/1N HCl. Las fases fueron separadas y luego la fase acidica extraida con EtOAc. Las capas orgánicas fueron combinadas, lavadas con sal muera, secadas con anhidro Na₂SO₄ y evaporadas hasta la sequedad. El sólido crudo fue sometido al procedimiento agitado en EtOAc/hexanos hasta lograr 9.1 g del ácido de la titulación en forma de sólido pardo claro.

88
84

¹H NMR (acetona-d₆) δ 10.86 (1H, br s), 10.25 (1H, br s), 7.98 (1H, s), 7.58 (2H, m), 3.62 (1H, m), 3.04 (3H, s), 2.89-2.68 (5H, m), 2.21 (1H, m). MS (+APCI) m/z 294.0 (M+H)⁺.

Paso 4: ácido (+/-)-2-[5-Bromo-7-(metilsulfonil)-1,2,3-trihidrociclopenta[2,3-b]indol-3-il]-acético

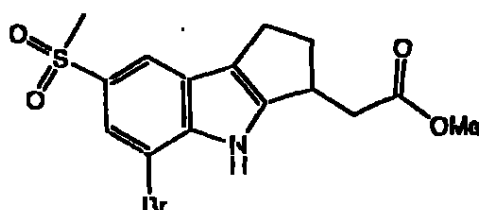


El tribromuro de piridinium (154 g) se adicionó a una solución de ácido 2-[7-(metilsulfonil)-1,2,3-trihidrociclopenta[2,3-b]indol-3-il]-acético (50.8 g) en piridina a -25 a -30°C. y la solución fue calentada a 0°C durante 15 minutos y luego a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se adicionaron 1250 ml de 1:1 THF/eter y 2500 ml de 1:1 sal muera/6N HCl, las fases fueron separadas, y la capa acuosa lavada con 1:1 THF/eter y luego las capas orgánicas combinadas fueron secadas con Na₂SO₄. La fase orgánica fue enfriada a 10°C. y se adicionó ácido acético (50.5 ml) seguida de una lenta adición de zinc (70.2 g) (manteniendo la temperatura por debajo de 15°C). La mezcla de reacción fue rebullida durante 1 hora a temperatura ambiente. Se adicionaron 3000 ml de 1N HCl y se 1250 ml de EtOAc y las fases fueron separadas. luego la capa acuosa lavada con 2000 ml de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas con Na₂SO₄ y el solvente retirado. El polvo pardusco resultante fue sometido a agitación con 1000 ml de 20% EtOAc/hexanos. Se aisló 52 g (81%) del compuesto de la titulación.

84
85

^1H NMR (acetona- d_6) δ 10.38 (1H, br s), 8.00 (1H, d), 7.76 (1H, d), 3.66 (1H, m), 3.13 (3H, s), 3.00-2.75 (4H, m), 2.62 (1H, dd), 2.26 (1H, m). MS (-APCI) m/z 372.2, 370.2 ($M+H$) $^+$.

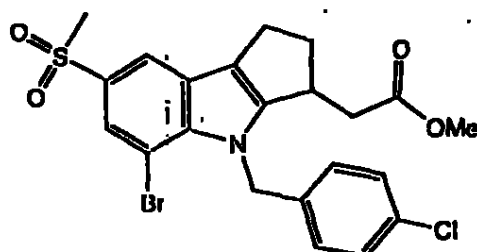
Paso 5: (+/-)-Metilo 2-[5-bromo-7-(metilsulfonil)-1,2,3-trihidrociclopenta[2,3-b]indol-3-il]-acetato



El ácido del Paso 4 fue esterificado en THF con una solución etereal de CH_2N_2 . Después de la remoción de los solventes, el ester del título fue obtenido cuantitativamente en forma de sólido pardo pálido.

^1H NMR (acetona- d_6) δ 10.41 (1H, br s), 8.00 (1H, d), 7.76 (1H, d), 3.68 (4H, m), 3.13 (3H, s), 3.00-2.75 (4H, m), 2.62 (1H, dd), 2.23 (1H, m).

Paso 6: (+/-)-Metilo 2-[5-bromo-4-[(4-clorofenil)metil]-7-(metilsulfonil)-1,2,3-trihidrociclopenta[2,3-b]indol-3-il]-acetato

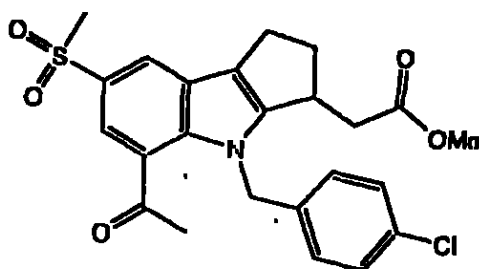


A una solución de 3.70 g del indol del Paso 5 en 30 mL de DMF a -78°C se le adicionaron 790 mg de una suspensión NaH (60% en aceite). La suspensión resultante fue rebullida durante 10 minutos a 0°C , nuevamente enfriada a -78°C y tratada con 2.36 g de bromuro de 4-clorobencilo. Después de 5

minutos. la temperatura se calentó a 0°C y se rebulló durante 20 minutos. En este momento. la mezcla de reacción fue neutralizada por la adición de 1 mL de AcOH y dicha mezcla fue vertida en un embudo de separación que contenía 1N HCl/EtOAc. Las capas fueron separadas y luego la capa orgánica fue lavada con sal muera. secada con Na₂SO₄ anhidro y concentrada. El material crudo fue purificado posteriormente mediante cromatografía de flash que se eluyó con 10% EtOAc en tolueno y se agito en EtOAc/hexanos hasta lograr 4.33 g del compuesto de la titulación en forma de sólido blanco.

¹H NMR (acetona-d₆) δ 8.03 (1H. d). 7.74 (1H. d). 7.34 (2H. d). 6.95 (2H. d). 5.97 (1H. d). 5.88 (1H. d). 3.68 (1H, m). 3.57 (3H. s). 3.14 (3H. s). 2.99 (1H. m). 2.95-2.75 (2H, m). 2.67 (1H. dd). 2.45 (1H. dd), 2.28 (1H, m).

Paso 7: (+/-)-Metilo 2-{5-acetil-4-[(4-clorofenil)metil]-7-(metilsulfonil)-1,2,3-trihidrociclopenta[2,3-b]indol-3-il}-acetato



A una solución de 3.0 g del bromoindol del Paso 6 en 15 mL de DMF se le adicionaron 3.97 mL de 1-etoxivinil tributiltin. La mezcla resultante fue desasificada por burbujeo de N₂ a través de la solución durante varios minutos. En un frasco por separado se colocaron 538 mg de Pd₂(dba)₃, 720 mg de Ph₃As junto con 9.0 mL de DMF y esta mezcla fue sonicada durante 1 minuto (sometida a la energía producida por ondas

91
87

de sonido). La mezcla catalizadora fue luego introducida dentro del frasco de reacción y calentada a 90°C durante 30 minutos. Después de permitirle a la reacción que se enfriara a temperatura ambiente, se adicionaron 4 mL de una solución 1N HCl al frasco de reacción y se permitió la agitación hasta cuando el análisis TLC indico el consumo del vinil eter. la mezcla de reacción fue diluida con agua, extraída con acetato de isopropilo, secada en Na₂SO₄ anhidro y concentrada. El material resultante fue purificado posteriormente por cromatografía de flash eluyéndose con 20% acetona en tolueno hasta lograr 2.7 g de la cetona del título en forma de sólido blanco.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.19 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.16 (2H, d), 6.55 (2H, d), 5.35 (1H, d), 5.29 (1H, d), 3.71 (1H, m), 3.65 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.05-2.80 (3H, m), 2.66 (1H, dd), 2.50 (1H, dd), 2.32 (1H, m), 2.12 (3H, s).

Paso 8: ácido (+/-)-2-{5-Acetil-4-[(4-clorofenil)metil]-7-(metilsulfonil)-1,2,3-trihidrociclopenta[2,3-b]indol-3-il}-acético

El compuesto del título se preparó a partir de 2.08 g del ester del Paso 7 de acuerdo con un procedimiento del Paso 3, hasta lograr 1.99 g de un sólido pardo.

¹H NMR (acetona-d₆) δ 10.76 (1H, br s), 8.19 (1H, d), 7.87 (1H, d), 7.27 (2H, d), 6.73 (2H, d), 5.48 (2H, s), 3.79 (1H, m), 3.12 (3H, s), 3.05 (1H, m), 3.00-2.70 (3H, m), 2.55 (1H, dd), 2.38 (1H, m), 2.19 (3H, s).

¹³CNMR (acetona-d₆) δ 204.4, 177.3, 158.0, 142.5, 141.3, 137.5, 136.6, 133.6, 133.3, 132.3, 131.6, 128.6, 125.5, 124.5, 54.8, 48.9, 43.2, 40.5, 40.3, 33.1, 27.5. MS (+APCI)

92
88

m/z 460.5, 458.3 (M+H)+.

EJEMPLO 2

ACIDO (+)-2-(5-ACETIL-4-[(4-CLOROFENIL)METIL]-7-(METIL-SULFONIL)-1,2,3-TRIHIDROCICLOPENTA[2,3-B]INDOL-3-IL) ACETICO [(+)-isómero del compuesto del Ejemplo 1]

Se tomaron 150 a 200 mg de ácido (+/-)-2-(5-acetil-4-[(4-clorofenil)metil]-7-(metil-sulfonil)-1,2,3-trihidrociclopenta[2.3-b]indol-3-il)acético (ejemplo 1, paso 8) y se disolvieron en 10 mL de EtOH caliente para luego resolverse utilizando la fase normal de quiral preparativo HPLC [Columna QuiralPak AD: 50 x 5 cm, 20µ; fase móvil: hexano/2-propanol/ácido acético (70:30:04); flujo: 70-75 mL/min; presión: 280-300 PSI; U.V.: 265 nm]. Los tiempos de retención de los dos enantiómeros fueron de 38 minutos y 58 minutos. El compuesto del título se obtuvo como enantiómero menos polar con 98% ee.

ee = 98%; Tiempo de retención = 12.1 min. [Columna QuiralPak AD: 250 x 4.6 mm, hexano/2-propanol/ácido acético (75:25:0.1)].

Análisis Calculado para $C_{23}H_{22}ClNO_5S$: C, 60.60; H, 4.82; N, 3.05; S, 6.97. Determinación: C, 60.24; H, 4.55; N, 3.03; S, 7.20.

EJEMPLO 3

ACIDO (-)-2-(5-ACETIL-4-[(4-CLOROFENIL)METIL]-7-(METIL-SULFONIL)-1,2,3-TRIHIDROCICLOPENTA[2,3-B]INDOL-3-IL) ACETICO [(-)-isómero del compuesto del Ejemplo 1]

Se tomaron 150 a 200 mg de ácido (+/-)-2-(5-acetil-4-[(4-clorofenil)metil]-7-(metil-sulfonil)-1,2,3-

23
34

trihidrociclopenta[2,3-b]indol-3-il]acético (ejemplo 1, paso 8) y se disolvieron en 10 mL de EtOH caliente para resueltos en fase normal de quiral preparativo HPLC [Columna QuiralPak AD: 50 x 5 cm, 20 μ : fase móvil: hexano/2-propanol/ácido acético (70:30:04); flujo: 70-75 mL/min; presión: 280-300 PSI; U.V.: 265 nm]. Los tiempos de retención de los dos enantiómeros fueron de 38 minutos y 58 minutos. El compuesto del título se obtuvo como enantiómero más polar con 96.7% ee. Este enantiómero fue recristalizado con 80% 2-propanol/hexano para aumentar el ee.

ee = 96.7%; Tiempo de retención = 15.3 min. [Columna QuiralPak AD: 250 x 4.6 mm, hexano/2-propanol/ácido acético (75:25:0.1)]; $[\alpha]_D^{25} = -10.9^\circ$ (c 0.45, MeOH).

Análisis Calculado para $C_{23}H_{22}ClNO_2S$: C, 60.60; H, 4.82; N, 3.05; S, 6.97. Determinación: C, 59.96; H, 4.81; N, 3.01; S, 7.22. M.p. 219.5°C.

EJEMPLO 3A

Método alternativo para la preparación del compuesto del Ejemplo 3.

A. Resolución de ácido (+)-2-[5-Bromo-7-(metilsulfonyl)-1,2,3-trihidro-ciclopenta[2,3-b]indol-3-il]acético.

Una suspensión de 300 mg de ácido (+)-2-[5-Bromo-7-(metilsulfonyl)-1,2,3-trihidro-ciclopenta[2,3-b]indol-3-il]acético (ejemplo 1, paso 4) y 138 mg de (R)-(+)-1-(naftil)etilamina en 15 ml de 2-propanol y 5 ml de acetona se disolvieron por calentamiento hasta el reflujo. Los solventes fueron luego removidos bajo presión reducida y el residuo se recristalizó en una mezcla de 1:1 de 2-propanol/acetona (7 ml). Después de la filtración, la sal sólida blanca obtenida

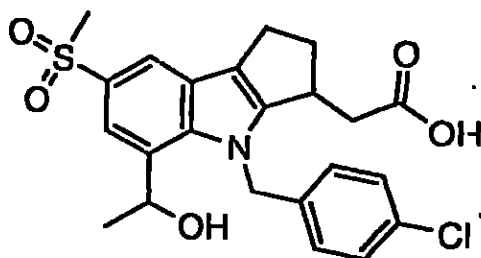
94
90

fue suspendida en 5 ml metanol y tratada con 3N HCl hasta lograr el pH 1. El precipitado fue filtrado y secado por aire hasta lograr 78 mg del enantiómero del título. Los tiempos de retención de los dos enantiómeros fueron 6.5 minutos y 8.2 minutos. [Columna QuiralPak AD, hexano/2-propanol/ácido acético (75:25:0.2)]. El compuesto del título se obtuvo como enantiómero más polar con 90% ee. Este procedimiento fue repetido hasta obtener el compuesto anterior con un 99% ee.

ee = 99%: Tiempo de retención = 8.2 min. [Columna QuiralPak AD: 250 x 4.6 mm, hexano/2-propanol/ácido acético (75:25:0.2)]: $[\alpha]_D^{21} = -11.0^\circ$ (c 0.5, MeOH).

B. El procedimiento descrito en el Ejemplo 1, pasos 5-8 fue aplicado utilizando el enantiómero anterior (+) en lugar del racemate hasta lograr el compuesto del Ejemplo 3.

EJEMPLO 4



ACIDO (+)-2-{4-[(4-CLOROFENIL)METIL]-5-(HIDROXIETIL)-7-(METIL-SULFONIL)-1,2,3-TRIHIDROCICLOPENTA[2,3-B]INDOL-3-IL} ACETICO (DIASEREOMERO A)

Paso 1. Reducción de la cetona

En un frasco seco se colocaron 350 mg del ácido (-)-2-{5-acetil-4-[(4-cloro-fenil]-7-(metilsulfonil)-1,2,3-trihidrociclopenta[2,3-b]indol-3-il}acético (ejemplo 3; ee = 99%) junto con 30 ml de MeOH. A esta solución rebullida se le adicionaron NaBH_4 en forma de porciones (aproximadamente 50mg/porción) en intervalos de 10-15 minutos hasta cuando el consumo de la cetona fue registrado por análisis TLC. En este

95
a1

momento la mezcla de reacción fue vertida dentro de un embudo de separación que contenía 100 mL de una solución acuosa saturada NH_4Cl /10mL de una solución 1N HCl y 100 mL de EtOAc . Las capas fueron separadas y luego la capa acuosa fue extraída con EtOAc . y las capas orgánicas combinadas fueron secadas con Na_2SO_4 anhidro y concentradas. El material resultante fue purificado por HPLC quiral de la siguiente forma:

Paso 2. Purificación quiral

Se resolvieron 150 a 200 mg de la mezcla anterior de alcoholes disueltos en 10 mL de EtOH caliente en fase normal preparativa quiral HPLC [Columna ChiralPak AD: 50 x 5cm, 20 μ ; fase móvil: hexano/2-propanol/ácido acético (80:20:0.4); flujo: 70-75 mL/min.; presión: 280-300 PSI; U.V.: 245 nm]. Los tiempos de retención de los dos diastereoisómeros fueron 33 minutos y 51 minutos. El compuesto del título se obtuvo en forma de diastereoisómero menos polar con >99% de.

ee = 99%; de > 99%. Tiempo de retención = 8.0 min. [Columna QuiralPak AD: 250 x 4.6 mm, hexano/2-propanol/ácido acético (75:25:0.2)]; $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +7.6^\circ$ (c 1.0, MeOH).

^1H NMR (acetona- d_6) δ 7.95 (1H, d), 7.83 (1H, d), 7.32 (2H, d), 6.90 (2H, d), 5.92 (1H, d), 5.65 (1H, d), 5.19 (1H, q), 3.60 (1H, m), 3.07 (3H, s), 2.99 (1H, m), 2.83 (2H, m), 2.65 (1H, dd), 2.39 (1H, m), 2.31 (1H, m), 1.45 (3H, d).

^{13}C NMR (acetona- d_6) δ 173.3, 152.0, 141.1, 139.4, 133.3, 132.6, 129.7, 127.8, 126.4, 121.7, 118.8, 117.3, 64.6, 50.3, 45.0, 39.1, 36.5, 36.2, 24.6, 23.5. MS (-APCI) m/z 462.8, 460.5 (M-H) $^-$.

Análisis Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClNO}_5\text{S}$: C, 59.80; H, 5.24; N, 3.03; S, 6.94. Determinación: C, 59.47; H, 5.22; N, 2.96; S, 7.14. M.p. 212.4°C.

96
92

EJEMPLO 5

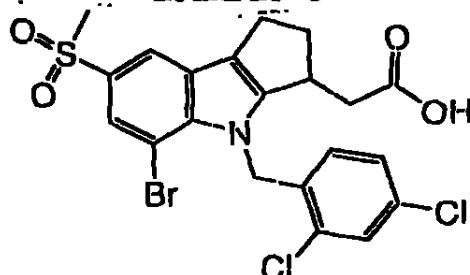
ACIDO 2-{4-[(4-CLOROFENIL)METIL]-5-(HIDROXIETIL)-7-(METIL-SULFONIL)-1.2.3-TRIHIDROCICLOPENTA[2.3-B]INDOL-3-IL} ACETICO (DIASTEREOMERO B)

El material del Ejemplo 4. Paso 1 (150 a 200 mg, ee = 99%) disuelto en 10 mL de EtOH caliente se resolvió en fase normal preparativa quiral HPLC [Columna ChiralPak AD: 50 x 5cm, 20 µ; fase móvil: hexano/2-propanol/ácido acético (80:20:0.4); flujo: 70-75 mL/min.; presión: 280-300 PSI; U.V.: 245 nm]. Los tiempos de retención de los dos diastereoisómeros fueron 33 minutos y 51 minutos. El compuesto del título se obtuvo en forma de diastereoisómero más polar con >95% de.

ee = 99%; de > 95%. Tiempo de retención = 7.9 min. [Columna QuiralPak AD: 250 x 4.6 mm, hexano/2-propanol/ácido acético (75:25:0.2)].

¹H NMR (acetona-d₆) δ 7.95 (1H, d), 7.83 (1H, d), 7.32 (2H, d), 6.90 (2H, d), 6.00 (1H, d), 5.57 (1H, d), 5.20 (1H, q), 3.59 (1H, m), 3.07 (3H, s), 3.01 (1H, m), 2.82 (2H, m), 2.65 (1H, dd), 2.45-2.25 (2H, m), 1.45 (3H, d). MS (-APCI) m/z 462.6, 460.5 (M-H)⁻.

EJEMPLO 6



ACIDO (+/-)-2-{4-[(2,4-DICLOROFENIL)METIL]-5-BROMO-7-(METIL-SULFONIL)-1.2.3-TRIHIDROCICLOPENTA[2.3-B]INDOL-3-IL} ACETICO

Siguiendo el procedimiento de acople descrito en el Ejemplo 1. Paso 6. y utilizando 104 mg de metilo 2-[5-bromo-7-

97
93

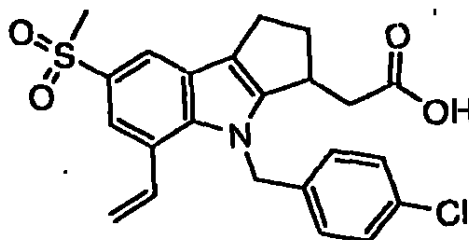
(metilsulfonil)-1,2,3-trihidrociclopenta[2,3-b]indol-3-il]acetato (ejemplo 1, paso 5) y 50 μ L de 2,4-cloruro diclorobencilo se obtuvieron 50 mg del metil ester del compuesto del título en forma de sólido blanco (>95% de pureza).

^1H NMR (acetona- d_6) δ 8.05 (1H, d), 7.73 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.24 (1H, dd), 6.28 (1H, d), 5.91 (1H, d), 5.85 (1H, d), 3.73 (1H, m), 3.55 (3H, s), 3.15 (3H, s), 3.01 (1H, m), 2.95-2.75 (2H, m), 2.68 (1H, dd), 2.49 (1H, dd), 2.30 (1H, m).

El compuesto del título se preparó a partir de 50 mg del metil ester anterior de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, paso 3, hasta lograr 34 mg de un sólido blanco (>95% de pureza).

^1H NMR (acetona- d_6) δ 10.73 (1H, br s), 8.05 (1H, d), 7.73 (1H, d), 7.57 (1H, d), 7.23 (1H, dd), 6.28 (1H, d), 5.91 (2H, s), 3.71 (1H, m), 3.15 (3H, s), 3.02 (1H, m), 2.95-2.75 (2H, m), 2.68 (1H, dd), 2.47 (1H, dd), 2.34 (1H, m). MS (-APCI) m/z 532.3, 530.1, 527.9 ($M+H$) $^-$.

EJEMPLO 7



ACIDO (+/-)-2-{4-[(4-CLOROFENIL)METIL]-7-(METILSULFONIL)-5-VINIL-1,2,3-TRIHIDROCICLOPENTA[2,3-B]INDOL-3-IL} ACETICO

Aplicando el método descrito en el Ejemplo 1, Paso 7, 112 mg de metilo 2-{5-bromo-4-[(4-clorofenil)metil]-7-(metilsulfonil)-1,2,3-trihidrociclopenta[2,3-b]indol-3-il}acetato (ejemplo 1, paso 6) y 128 μ L de vinil tributiltin produjeron

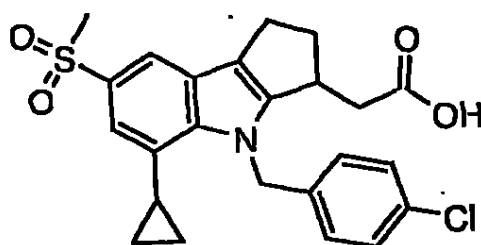
98
94

94 mg del éster de metilo del compuesto del título en forma de sólido amarillo. Este material fue utilizado sin posterior purificación en el paso siguiente.

El compuesto del título se preparó a partir de 17 mg del metil éster anteriormente nombrado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, paso 3, hasta lograr 16.5 mg de un aceite incoloro (>95% de pureza).

^1H NMR (acetona- d_6) δ 10.68 (1H, br s), 7.98 (1H, s), 7.55 (1H, s), 7.35 (2H, d), 7.12 (1H, dd), 6.99 (2H, d), 5.74 (1H, d), 5.63 (1H, d), 5.66 (1H, d), 5.31 (1H, d), 3.64 (1H, m), 3.12 (3H, s), 3.10-2.75 (3H, m), 2.65 (1H, m), 2.50-2.25 (2H, m). MS (+APCI) m/z 463.0, 461.0 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$.

EJEMPLO 8



ACIDO (+/-)-2-{4-[(4-CLOROFENIL)METIL]-5-CICLOPROPIL-7-(METILSULFONIL)-1,2,3-TRIHIDROCICLOPENTA[2,3-B]INDOL-3-IL} ACETICO

A un matraz redondeado que contenía 27.6 mg de metilo 2-{4-[(4-clorofenil)metil]-7-(metilsulfonil)-5-vinil-1,2,3-trihidrociclopenta[2,3-b]indol-3-il}acetato (preparado en el ejemplo 7) y 2 mL de THF enfriado a 0°C se adicionaron varios mg de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ y 4 mL de una solución etereal de CH_2N_2 y rebullidas a esta temperatura. Las porciones adicionales de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ y CH_2N_2 fueron adicionadas a la mezcla de reacción hasta cuando el análisis ^1H NMR de una alícuota de la mezcla de reacción reveló ausencia de hidrógenos vinílicos. La

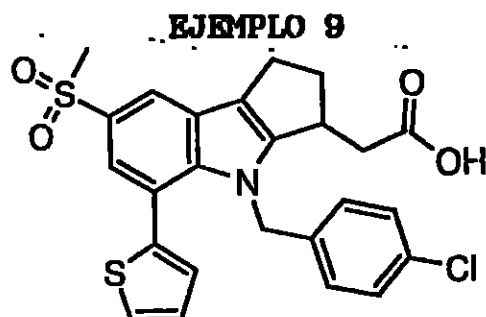
99
95

mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de sílica gel y se concentró hasta lograr el metil ester del compuesto del título.

^1H NMR (acetona- d_6) δ 8.00 (1H, s), 7.34 (3H, m), 6.92 (2H, d), 6.04 (1H, d), 5.93 (1H, d), 3.54 (4H, m), 3.05 (3H, s), 2.96 (1H, m), 2.81 (2H, m), 2.65 (1H, dd), 2.43 (1H, dd), 2.25 (1H, m), 2.06 (1H, m), 0.95-0.70 (4H, m). MS (+APCI) m/z 495.8, 493.8 ($M+\text{Na}$) $^+$.

El compuesto del título fue preparado a partir de 42 mg del ester metilo anterior de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, paso 3, hasta lograr 34 mg de un aceite incoloro.

^1H NMR (acetona- d_6) δ 10.67 (1H, br s), 7.91 (1H, s), 7.33 (3H, m), 6.92 (2H, d), 6.06 (1H, d), 5.94 (1H, d), 3.58 (4H, m), 3.05 (3H, s), 2.99 (1H, m), 2.83 (2H, m), 2.64 (1H, dd), 2.50-2.25 (2H, m), 2.09 (1H, m), 1.00-0.70 (4H, m). MS (+APCI) m/z 477.2, 474.9 ($M+\text{NH}_4$) $^+$.



ACIDO (+/-)-2-{4-[(4-CLOROFENIL)METIL]-7-(METILSULFONIL)-5-(2-TIENIL)-1,2,3-TRIHIDROCICLOPENTA[2,3-B]INDOL-3-IL} ACETICO

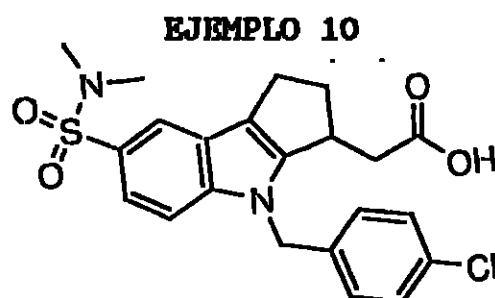
Aplicando el método descrito en el ejemplo 1, paso 7, 500 mg de metilo 2-{(-bromo-4-[(4-clorofenil)metil]-7-(metil-sulfonil)-1,2,3-trihidrociclopenta-[2,3-b]indol-3-il}acetato (ejemplo 1, paso 6) y 600 μL de 2-tiofenil tributiltin se produjeron 480 mg del metilo ester del compuesto del título

en forma de aceite amarillo pálido. Este material fue utilizado sin posterior purificación en el paso siguiente.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8.09 (1H, s), 7.52 (1H, s), 7.28 (1H, d), 7.07 (2H, d), 6.91 (1H, m), 6.71 (1H, m), 6.35 (2H, d), 5.03 (1H, d), 4.96 (1H, d), 3.61 (3H, s), 3.49 (1H, m), 3.07 (3H, s), 3.05-2.70 (3H, m), 2.51 (1H, dd), 2.39 (1H, dd), 2.25 (1H, m).

El compuesto del título se preparó a partir de 480 mg del metilo ester anterior de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1. paso 3. hasta lograr 450 mg de un espuma blanca.

¹H NMR de la sal de sodio (dmsó-d₆) δ 8.00 (1H, d), 7.59 (1H, dd), 7.31 (1H, d), 7.18 (2H, d), 7.04 (1H, dd), 6.94 (1H, m), 6.37 (2H, d), 5.26 (1H, d), 5.04 (1H, d), 3.42 (1H, m), 3.20 (3H, s), 2.88 (1H, m), 2.78 (1H, m), 2.62 (1H, m), 2.25-2.05 (2H, m), 1.92 (1H, dd). MS (-APCI) m/z 500.3, 498.2 (M-H)⁻.



ACIDO (+/-)-2-{7-[(DIMETILAMINO)SULFONIL]-4-[(4-CLOROFENIL)-METIL]-1,2,3-TRIHIDROCICLOPENTA[2,3-B]INDOL-3-IL} ACETICO

Paso 1. [(4-Aminofenil)sulfonil]dimetilamina

A una solución de 40.2 g de sulfanilamida en 1.5 L de MeOH enfriada a 0°C. 220 mL de dimetilsulfato y 464 mL de NaOH. se adicionaron 5N simultáneamente vía bombas de dos jeringas en un lapso de 3 horas. Después del consumo del material de partida. el solvente orgánico fue retirado al vacío, y se

107
97

adicionó NH_4Cl acuoso, y luego el producto fue extraído con EtOAc . La capa orgánica fue lavada con agua, sal muera y secada en Na_2SO_4 anhidro. La fase orgánica se concentró a la sequedad y el sólido crudo fue recristalizado desde 90% EtOAc en hexanos hasta lograr 26.2 g del compuesto del título en forma de sólido blanco.

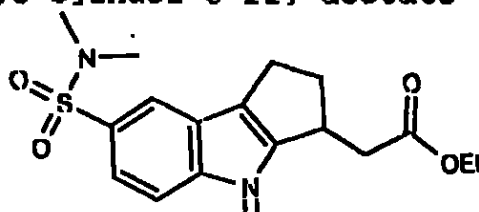
^1H NMR (CDCl_3) δ 7.53 (2H, d), 6.69 (2H, d), 4.12 (2H, br s), 2.64 (6H, s).

Paso 2: [(4-Amino-3-yodofenil)sulfonil]dimetilamina

Aplicando el método descrito en el ejemplo 1, paso 1, partiendo de 6.1 g de [(4-aminofenil)sulfonil]dimetilamina, se obtuvieron 4.2 g del compuesto del título en forma de sólido pardo.

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.01 (1H, d), 7.51 (1H, d), 6.75 (1H, d), 4.58 (2H, br s), 2.66 (6H, s).

Paso 3: (+/-)-Etilo 2-[7-[(dimetilamino)sulfonil]-1,2,3-trihidrociclopenta[2,3-b]indol-3-il] acetato



El compuesto del título fue preparado a partir de 3.46 g de [(4-amino-3-yodo-fenil)sulfonil]dimetilamina y 1.91 g de etilo 2-(2-oxociclopentil)acetato de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, paso 2, hasta lograr 1.11 g de un sólido blanco.

^1H NMR (acetona- d_6) δ 10.23 (1H, br s), 7.84 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.44 (1H, dd), 4.15 (2H, q), 3.63 (1H, m), 2.95-2.65 (5H, m), 2.61 (6H, s), 2.21 (1H, m), 1.22 (3H, t). MS (-APCI)

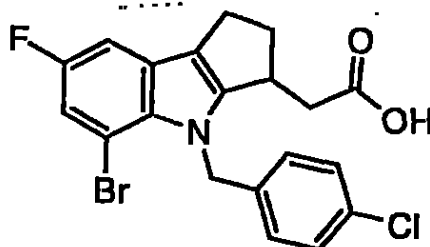
102
98
m/z 349.2 (M-H)⁻.

Paso 4: ácido (+/-)-2-{7-[(Dimetilamino)sulfonil]-4-[(4-clorofenil)metil]-1,2,3-trihidrociclopenta[2,3-b]indol-3-il} acético

Aplicando el método descrito en el ejemplo 1, paso 6, 497 mg del ester del Paso 3 y 354 mg de bromuro 4-clorobencilo produjeron el ester etilo del compuesto del título, que se hidrolizó de acuerdo con el ejemplo 1, paso 3, hasta lograr 500 mg del compuesto del título en forma de sólido blanco.

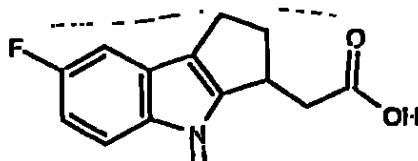
¹H NMR (acetona-d₆) δ 10.78 (1H, br s), 7.90 (1H, s), 7.46 (2H, m), 7.33 (2H, d), 7.12 (2H, d), 5.59 (1H, d), 5.49 (1H, d), 3.64 (1H, m), 2.97 (1H, m), 2.90-2.70 (3H, m), 2.61 (6H, s), 2.45 (1H, dd), 2.30 (1H, m). MS (-APCI) m/z 445.4 (M-H)⁻.

EJEMPLO 11



ACIDO (+/-)-2-{5-BROMO-4-[(4-CLOROFENIL)-METIL]-7-FLUORO-1,2,3-TRIHIDROCICLOPENTA[2,3-B]INDOL-3-IL} ACETICO

Paso 1. ácido (+/-) 2-(7-fluoro-1,2,3-trihidrociclopenta[2,3-b]indol-3-il) acético



EL ester etilo del compuesto del título se preparó a partir de 10.00 g de 4-fluoro-2-yodofenilamina y 6.57 g de etilo 2-(2-oxociclopentil)acetato de acuerdo con el ejemplo 1, paso

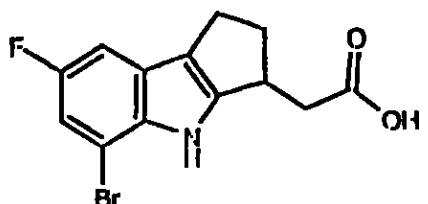
2. hasta lograr 5.36 g un sólido amarillo.

^1H NMR (acetona- d_6) δ 9.76 (1H. br s), 7.34 (1H. dd), 7.03 (1H. d), 6.78 (1H. td), 4.14 (2H. q), 3.57 (1H. m), 2.85-2.55 (5H. m), 2.15 (1H. m), 1.23 (3H. t).

El compuesto del título se preparó a partir de 1.24 g del ester etilo de acuerdo con el ejemplo 1, paso 3, hasta lograr 1.08 g de un crudo y un aceite pardo ceroso inestable que se utilizó al igual que en el paso siguiente (>90% de pureza).

^1H NMR (acetona- d_6) δ 10.90 (1H. br s), 9.77 (1H. br s), 7.34 (1H. dd), 7.04 (1H. dd), 6.79 (1H. td), 3.56 (1H. m), 2.90-2.50 (5H. m), 2.16 (1H. m). MS (-APCI) m/z 232.2 (M-H) $^-$.

Paso 3. ácido (+/-) 2-(5-Bromo-7-fluoro-1,2,3-trihidro-ciclopenta[2,3-b]indol-3-il) acético



Aplicando el método descrito en el ejemplo 1, paso 4, a partir de 2.2 g del ácido del Paso 2 (>90% de pureza), 2.13 g del compuesto del título se obtuvo en forma de sólido pardo crudo e inestable. Este material se utilizó sin purificación posterior en el paso siguiente.

^1H NMR (acetona- d_6) δ 10.77 (1H. br s), 9.84 (1H. br s), 7.09 (2H. m), 3.60 (1H. m), 2.95-2.65 (4H. m), 2.56 (1H. dd), 2.19 (1H. m).

Paso 4. ácido (+/-) 2-(5-Bromo-4-[(4-clorofenil)metil]-7-fluoro-1,2,3-trihidrociclopenta[2,3-b]indol-3-il) acético

La esterificación de 2.13 g del ácido previo con

diazometano seguida de alquilación con 1.7 g de bromuro 4-clorobencilo de acuerdo con los métodos descritos en el ejemplo 1. pasos 5 y 6. produjeron el metilo ester del compuesto del título, que se hidrolizó utilizando el ejemplo 1. paso 3: y 2.35 g del compuesto del título se obtuvo en forma de sólido pardo.

¹H NMR (acetona-d₆) δ 10.70 (1H, br s), 7.31 2H, d), 7.18 (1H, d), 7.06 (1H, d), 6.92 (2H, d), 5.90 (1H, d), 5.74 (1H, d), 3.61 (1H, m), 3.00-2.70 (3H, m), 2.65 (1H, dd), 2.39 (1H, dd), 2.28 (1H, m). MS (-APCI) m/z 436.3, 434.5 (M-H)-.

EJEMPLO 12

ACIDO (+)-2-{5-BROMO-4-[(4-CLOROFENIL)METIL]-7-FLUORO-1,2,3-TRIHIDROCICLOPENTA[2,3-B]INDOL-3-IL} ACETICO [(+)-isómero del compuesto del Ejemplo 11]

A una solución de 2.35 g de ácido (+/-)-2-{5-bromo-4-[(4-clorofenil)metil]-7-fluoro-1,2,3-trihidrociclopenta[2,3-b]indol-3-il} acético (ejemplo 11, paso 4) en 130 mL de EtOH a 80°C. se adicionaron 780 µL de (S)-(-)-1-(naftil)etilamina. La solución fue enfriada a temperatura ambiente y rebullida durante la noche. Se recristalizaron 1.7 g de la sal recuperada nuevamente con 200 mL de EtOH. Después de la filtración, la sal sólida blanca obtenida fue neutralizada con 1N HCl y el producto fue extraído con EtOAc. La capa orgánica fue lavada con sal muera, secada con Na₂SO₄ anhidro y concentrada. El material fue filtrado en una almohadilla de SiO₂ mediante elusión con EtOAc hasta lograr 500 mg del enantiómero del título en forma de sólido blanco. Los tiempos de retención de ambos enantiómeros fueron respectivamente de 7.5 min. y 9.4 min [Column ChiralPak AD, hexano/2-

103
101

propanol/ácido acético (95:5:0.1)]. El enantiómero más polar fue de 98% ee.

ee = 98%; Tiempo de retención = 9.4 min. [Columna QuiralPak AD: 250 x 4.6 mm, hexano/2-propanol/ácido acético (75:25:0.1)]; $[\alpha]_D^{25} = +39.2^\circ$ (c 1.0, MeOH).

EJEMPLO 13

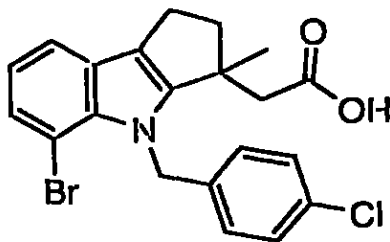
ACIDO (-)-2-{5-BROMO-4-[(4-CLOROFENIL)METIL]-7-FLUORO-1,2,3-TRIHIDROCICLOPENTA[2,3-B]INDOL-3-IL} ACETICO [(-)-isómero del compuesto del Ejemplo 11]

A una solución de 1.58 g de ácido (+/-)-2-{5-bromo-4-[(4-clorofenil)metil]-7-fluoro-1,2,3-trihidrociclopenta[2,3-b]indol-3-il}acético (recuperado a partir de los supernatantes de la resolución del ejemplo 12) en 180 mL de EtOH a 80°C, se adicionaron 530 μ L de (R)-(+)-1-(naftil)etilamina. La solución fue enfriada a temperatura ambiente y rebullida durante la noche: 1.7 g de la sal recuperada fue recristalizada nuevamente con 120 mL de EtOH. Después de la filtración, la sal sólida blanca obtenida fue neutralizada con 1N HCl y el producto fue extraído con EtOAc. La capa orgánica fue lavada con sal muera, secada con Na_2SO_4 anhidro y concentrada. El material fue filtrado en una almohadilla de SiO_2 mediante elusión con EtOAc hasta lograr 640 mg del enantiómero del título en forma de sólido blanco. Los tiempos de retención de los dos enantiómeros fueron respectivamente de 7.5 min. y 9.4 min [Columna ChiralPak AD, hexano/2-propanol/ácido acético (95:5:0.1)]. El enantiómero menos polar obtenido con >99% ee.

ee > 99%; Tiempo de retención = 7.4 min. [Columna QuiralPak AD: 250 x 4.6 mm, hexano/2-propanol/ácido acético

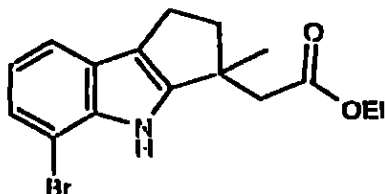
(75:25:0.1)1.

EJEMPLO 14



ACIDO (+/-)-2-(5-BROMO-4-[(4-CLOROFENIL)-METIL]-3-METIL-1,2,3-TRIHIDROCICLOPENTA[2,3-B]INDOL-3-IL) ACETICO

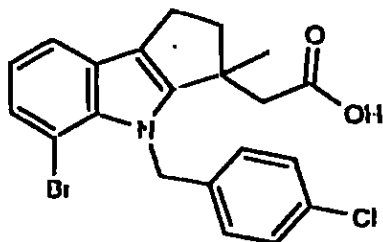
Paso 1. (+/-)-Etilo 2-(5-bromo-3-metil-1,2,3-trihidrociclopenta[2,3-b]indol-3-il) acetato



Una suspensión de 3.52 g de 2-bromofenilhidracina y 2.9g de etilo 2-(1-metil-2-oxociclopentil)acetato en 40 mL AcOH se calentaron a 100°C durante 1 hora. Después de este tiempo, 20 mL de tolueno se agregaron luego y los solventes fueron removidos bajo presión reducida. El material crudo fue purificado mediante cromatografía de flash hasta lograr 1.40 g del compuesto del título en forma de aceite amarillo.

¹H NMR (acetona-d₆) δ 9.85 (1H, br s), 7.38 (1H, d), 7.23 (1H, d), 6.93 (1H, t), 4.05 (2H, m), 2.80-2.60 (5H, m), 2.36 (1H, m), 1.40 (3H, s), 1.11 (3H, t). MS (-APCI) m/z 336.3 (M-H)⁻.

Paso 2. ácido (+/-)-2-(5-bromo-4-[(4-clorofenil)metil]-3-metil-1,2,3-trihidrociclopenta[2,3-b]indol-3-il) acético



Aplicando el método descrito en el ejemplo 1. paso 6. 390 mg del ester previo tomado del paso 1 y 222 mg de cloruro 4-clorobencilo produjeron 120 mg del etil ester del compuesto del título en forma de sólido blancuzco.

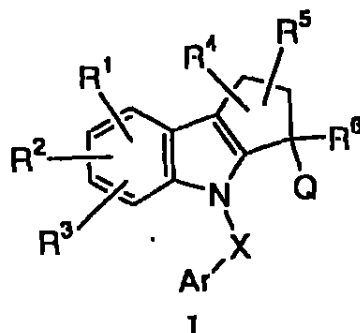
^1H NMR (acetona- d_6) δ 7.44 (1H. d), 7.30 (2H. d), 7.22 (1H. d), 6.92 (1H. t), 6.90 (2H. d), 6.05 (1H. d), 5.85 (1H. d), 3.90 (2H. q), 2.80 (3H. m), 2.65 (2H. d), 2.36 (1H. m), 1.35 (3H. s), 1.00 (3H. t). MS (-APCI) m/z 458.3 (M-H) $^-$.

El compuesto del título se preparo a partir de 105 mg del anterior ester etilo del compuesto del título de acuerdo con el ejemplo 1. paso 3. hasta lograr 90 mg de un sólido blanco.

^1H NMR (acetona- d_6) δ 10.50 (1H. br s), 7.43 (1H. d), 7.30 (2H. d), 7.22 (1H. d), 6.94 (1H. t), 6.90 (2H. d), 6.05 (1H. d), 5.80 (1H. d), 2.80 (3H. m), 2.65 (2H. d), 2.36 (1H. m), 1.35 (3H. s). MS (-APCI) m/z 432.2 (M-H) $^-$.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la formula I:



y sus sales, hidratos y esteres farmacéuticamente aceptables, donde:

R¹, R² y R³ son cada uno seleccionados de manera independiente del grupo conformado por:

- (1) hidrógeno, y
- (2) R^a.

R⁴ y R⁵ se selecciona cada uno de manera independiente del grupo conformado por:

- (1) H.
- (2) F.
- (3) CN.
- (4) alquiloC₁₋₈.
- (5) OR^a, y
- (6) S(O)_nalquiloC₁₋₈.

donde cada uno de los grupos alquilo mencionados son opcionalmente sustituidos por halógeno, o

R⁴ y R⁵ en el mismo átomo de carbono pueden representar un oxo, o

R⁴ y R⁵ en el mismo átomo de carbono o en átomos adyacentes de carbono tomados conjuntamente forman un anillo de 3 o 4

109
25

miembros que contiene 0 o 1 heteroátomo seleccionado a partir de N, S, u O sustituidos opcionalmente por uno o dos grupos seleccionados de F, CF₃ y CH₃;

R^a se selecciona del grupo conformado por:

- (1) H.
- (2) alquiloC₁₋₆ sustituido opcionalmente por uno a seis grupos seleccionados independientemente de OR^a y halógeno, y
- (3) heterociclilo sustituido opcionalmente por uno a cuatro halógenos: o

R^b y R^c adheridos a átomos adyacentes de carbono para formar conjuntamente un anillo de 3 o 4 miembros que contiene 0 o 1 heteroátomo seleccionado de N, S, u O sustituidos opcionalmente por uno o dos grupos que se seleccionan de F, CF₃ y CH₃:

X se selecciona del grupo conformado por: C=O, SO₂, y alquiloC₁₋₄ en donde el mencionado alquilo es sustituido opcionalmente por uno a seis halógenos;

Ar es arilo o heteroarilo sustituidos cada uno de ellos de manera opcional por uno a cuatro grupos seleccionados independientemente a partir de R^c;

Q es alquiloC₁₋₆ sustituido opcionalmente por uno a seis grupos seleccionados independientemente a partir de:

- (1) halógeno,
- (2) arilo,
- (3) heteroarilo,
- (4) OH,
- (5) OalquiloC₁₋₆
- (6) COOH,
- (7) CONR^aR^b.

(8) C(O)NSO₂R⁷.

(9) tetrazolilo.

donde arilo, heteroarilo y alquilo son sustituidos cada uno de ellos de manera opcional por uno a seis grupos seleccionados independientemente a partir del halógeno, CF₃ y COOH: o

Q y R⁶ conjuntamente forman un anillo de 3 o 4 miembros que contiene originalmente un heteroátomo seleccionado a partir de N, S, u O y sustituido opcionalmente por uno o dos grupos que se seleccionan independientemente a partir de:

- (1) halógeno.
- (2) oxo.
- (3) OR^a.
- (4) COOH.
- (5) C(O)NHSO₂R⁷. y
- (6) tetrazolilo.

R⁷ se selecciona a partir del grupo conformado por:

- (1) alquiloC₁₋₆ sustituido opcionalmente por uno a seis halógenos.
- (2) arilo. y
- (3) heteroarilo.

donde el mencionado arilo y heteroarilo son sustituidos opcionalmente por halógeno, OalquiloC₁₋₆, alquiloC₁₋₆ y donde el mencionado alquilo es sustituido opcionalmente por uno a seis halógenos;

R^a y R^b se selecciona independientemente a partir del hidrógeno y alquiloC₁₋₆ sustituidos opcionalmente por uno a seis halógenos:

R^c es

- (1) halógeno.

- (2) CN.
 - (3) alquiloC₁₋₆ sustituido opcionalmente por uno a seis grupos seleccionados independientemente a partir del halógeno, NR^aR^b, C(O)R^a, C(OR^a)R^aR^b, y OR^a,
 - (4) alquenoC₂₋₆ sustituido opcionalmente por uno a seis grupos seleccionados independientemente a partir del halógeno y OR^a.
 - (5) heterociclilo.
 - (6) arilo.
 - (7) heteroarilo.
 - (8) C(O)R^a.
 - (9) C(OR^a)R^aR^b.
 - (10) C(O)OR^a.
 - (11) CONR^aR^b.
 - (12) OCONR^aR^b.
 - (13) S(O)_nR^a.
 - (14) NR^aC(O)OalquiloC₁₋₆, donde el alquilo es sustituido opcionalmente por uno a seis halógenos, y
 - (15) S(O)_nNR^aR^b,
- donde el heterociclilo, arilo, heteroarilo son sustituidos opcionalmente por uno a cuatro grupos seleccionados independientemente a partir del halógeno;
- n es 0, 1 o 2.

2. Un compuesto de la Reivindicación 1 donde X es CH₂.

3. Un compuesto de la Reivindicación 1 donde Q es alquilo C₁₋₆ sustituido por COOH.

4. Un compuesto de la Reivindicación 1 donde Q y R^a

conjuntamente forman un anillo de 3 o 4 miembros que contienen 0 o 1 heteroátomos seleccionados a partir de N, S y O y sustituidos opcionalmente por uno o dos grupos seleccionados a partir de halógeno, OH, COOH, oxo, tetrazolilo, C(O)NSO₂R⁷. OalquiloC₁₋₆ donde el mencionado grupo alquilo es sustituido opcionalmente por uno a seis halógenos.

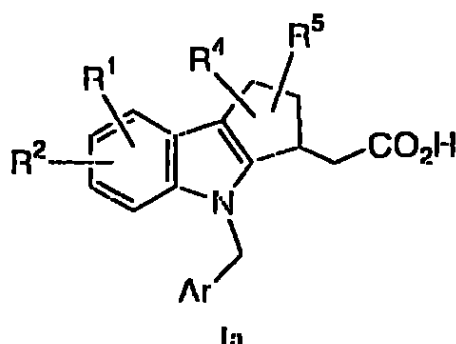
5. Un compuesto de la Reivindicación 1 donde R³ es H, R¹ y R² se seleccionan a partir del grupo conformado por hidrógeno, halógeno, alquiloC₁₋₆ (sustituido opcionalmente por uno a seis grupos seleccionados independientemente a partir del halógeno, C(O)R^a, y C(OR^a)R^aR^b), arilo, heteroarilo, heterociclilo, C(O)OalquiloC₁₋₆, S(O)_nalquiloC₁₋₆, S(O)_nNR^aR^b, C(O)R^a, C(OH)R^aR^b, y C(OalquiloC₁₋₆)R^aR^b, donde cada uno de los arilo, heteroarilo, heterociclilo y alquilo se sustituyen opcionalmente por uno a seis átomos de halógeno: n = 0, 1 o 2; R^a y R^b se seleccionan independientemente del hidrógeno y alquiloC₁₋₆ sustituidos opcionalmente por halógeno.

6. Un compuesto de la Reivindicación 1 donde R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno de manera independiente del grupo conformado por H, alquiloC₁₋₄ sustituido opcionalmente por uno a seis átomos de halógeno y OR^a donde R^a corresponde a la definición dada en la Reivindicación 1; o R⁴ y R⁵ adheridos al mismo átomos de carbono representan un oxo.

7. Un compuesto de la Reivindicación 1 donde Ar es arilo o heteroarilo sustituidos opcionalmente cada uno de ellos por

uno a cuatro grupos seleccionados independientemente a partir del halógeno, CN, alquiloC₁₋₄ sustituido opcionalmente por uno a seis átomos de halógeno, C(O)R^a y C(OH)R^aR^b donde R^a y R^b son seleccionados independientemente a partir del hidrógeno o alquiloC₁₋₈ sustituido opcionalmente por halógeno.

8. Un compuesto de la Reivindicación 1 que tiene la formula Ia:



donde Ar y R¹-R⁴ corresponden a las definiciones dadas en la Reivindicación 1.

9. Un compuesto de la Reivindicación 8 donde R⁴ y R⁵ son cada uno de ellos hidrógeno, y R¹ representa un sustituto no H en la posición 7.

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la formula I según se definió en una de las Reivindicaciones 1 a 9. o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o ester del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.

11. Un método para el tratamiento de enfermedades mediadas por la prostaglandina que comprende la administración a un paciente que lo requiera de una cantidad terapéutica eficaz

de un compuesto de la Reivindicación 1.

12. Un método para el tratamiento de enfermedades mediadas por la prostaglandina D2 que comprende la administración a un paciente que necesite de dicho tratamiento, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Reivindicación 1.

13. Un método para el tratamiento de congestión nasal que comprende la administración a un paciente que necesite de dicho tratamiento, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Reivindicación 1.

14. Un método para el tratamiento de asma alérgica que comprende la administración a un paciente que necesite de dicho tratamiento, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Reivindicación 1.

15. Un método para el tratamiento de rinitis alérgica que comprende la administración a un paciente que necesite de dicho tratamiento, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Reivindicación 1.

16. Un compuesto de la formula I, según se definió en una de las Reivindicaciones 1 a 9, o una de sus sales, hidratos o esterres farmacéuticamente aceptables, para uso en terapia médica.

17. Un compuesto de la formula I, según se definió en una de las Reivindicaciones 1 a 9, o una de sus sales, hidratos o

119
111

esteres farmacéuticamente aceptables que se utilizan para el tratamiento de enfermedades mediadas por la prostaglandina.

18. Un compuesto de la formula I, según se definió en una de las Reivindicaciones 1 a 9, o una de sus sales, hidratos o esterres farmacéuticamente aceptables, que se utilizan para el tratamiento de congestión nasal, asma alérgica o rinitis alérgica.

19. El uso de un compuesto de la formula I, según se definió en una de las Reivindicaciones 1 a 9, o una de sus sales, hidratos o esterres farmacéuticamente aceptables, para la manufactura de un medicamento que se utilice en el tratamiento de enfermedades mediadas por la prostaglandina.

20. El uso de un compuesto de la formula I, según se definió en una de las Reivindicaciones 1 a 9, o una de sus sales, hidratos o esterres farmacéuticamente aceptables, en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de congestión nasal, asma alérgica o rinitis alérgica.

21. Una composición farmacéutica antagonista para los efectos de la congestión nasal y pulmonar de las prostaglandinas tipo D que comprende una cantidad antagonista y aceptable de un compuesto de la formula I, según se definió en una de las Reivindicaciones 1 a 9, o una de sus sales, hidratos o esterres farmacéuticamente aceptables, en asociación con un portador farmacéuticamente aceptable.

TRADUCCIÓN OFICIAL NO. 8921 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES, realizada por Maria Mercedes Uricoechea T., Traductora/Intérprete Oficial según Res. 10607 del 31 de diciembre de 1981, expedida por el Ministerio de Justicia. Bogotá, 3 de enero de 2003.

DOCUMENTO DE TRASPASO Y CONTRATO (MERCK FROSST CANADA & CO).

Legalizaciones subsiguientes.

TRASPASO Y CONTRATO

Por el valor recibido, nosotros, Marc Labelle, Carl Berthelette, Michael Boyd, Nicolas Lachance, Bruno Roy, John Scheigetz y Claudio Sturino

residentes en

2705 Mariposa Drive, Burlingame, California 94010; 658 St-Martin Ouest, St-Dorothee Laval, Québec, Canada H7X 1A5; 6520 Mazarin, Montreal, Québec, Canada H4E 2X5; 18621 Auban, C.P. E2, Pierrefonds, Québec, Canada H9K 1P6; 236 Croissant Joncaire, Ile Bizard, Québec, Canada H9C 2P8; 279 Strasbourg, Dollard Des Ormeaux, Québec, Canada, H9G 1R9 y 829 Lekeshore Drive, Apt #3, Corval Québec, Canada H9S 2C7, respectivamente,

por el presente vendemos, ~~cedemos y transferimos a~~ MERCK FROSST CANADA & CO, una compañía de la Provincia de Nova Scotia, Canada, con oficinas situadas en 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Québec, Canada H9C 3L1, y a sus sucesores, cesionarios y representantes legales, todos los derechos, títulos e intereses para todos los países, en ciertas invenciones relacionadas con

CICLOPENTANOINDOLES, COMPOSICIONES QUE CONTENGAN TALES COMPUESTOS Y METODOS DE TRATAMIENTO

que se describen en una solicitud de Patente de los Estados Unidos, en la fecha que aparece en la Declaración y Poder relacionados con dicha solicitud, y en la solicitud Serie No. 60/220,683 radicada el 07/25/2000 y todos los derechos y privilegios incluidos todos los beneficios bajo la Convención Internacional para la Protección de Propiedad Industrial bajo todas las Patentes que se puedan conceder para ello en cualquier país o región y bajo todas las extensiones, divisiones, re-emisiones y continuaciones de dichas Patentes.

Maria Mercedes Uricoechea
Res. No. 10607 Minjusticia

Maria Mercedes Uricoechea

116
113

Solicitamos que todas la Patentes de dichas invenciones sean expedidas a dicho cesionario, su sucesor, cesionarios y representantes legales o a quien el cesionario designe.

Acordamos que, a solicitud y sin cargo alguno para dicho cesionario pero por cuenta de éste, firmaremos todos los documentos, tomaremos todos los juramentos a que haya lugar y haremos todas las cosas que sean necesarias, aconsejables o convenientes tendientes a garantizar y mantener las Patentes de dichas invenciones en cualquier país y para conferir el título en dicha patente en dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios y representantes legales o nominados.

Convenimos con dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, que los derechos y la propiedad que se estipulan en este documento sean transferidos libres y netos de todo gravamen y que tenemos el pleno derecho para hacer el traspaso de los mismos tal como lo expresamos aquí.

Por el presente autorizamos al nuestro apoderado, Mollie M. Yang, o a un abogado con Poder en esta solicitud, de Merck Frosst Canada & Co., para que incluya el No. de Serie y la Fecha de Radicación de dicha solicitud una vez la sepa.

Suscrito en Kirkland, hoy 27 de junio de 2001.

(FIRMAS)

CARL BERTHELETTE

MICHAL BOYD

NICOLAS LACHANCE

BRUNO ROY

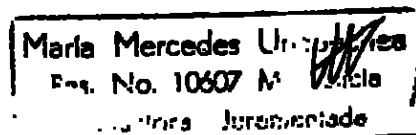
JOHN SCHEIGETZ

CLAUDIO STURINO

* * * * *

Firmado en South San Francisco, hoy 28 de junio de 2001.

(FIRMA) MARC LABELLE



114

RECONOCIMIENTO NOTARIAL (1)

Provincia de QUÉBEC

Comparecieron personalmente ante mí, CARL BERTHELETTE, NICOLAS ALCANCES, BRUNO ROYK MICHAEL BOYD, JOHN SCHEIGETZ Y CLAUDIO STURINO a quienes conozco como las personas que suscribieron el documento adjunto y reconocieron que dicho instrumento es su acto libre, hoy 27 de junio de 2001.

(FIRMA Y SELLO NOTARIAL) ELIZABETH JACINTO. Notaria Pública, Distritos Judiciales de Québec.

RECONOCIMIENTO NOTARIAL (2)

Compareció personalmente ante mí, MARC LABELLE a quien conozco como la persona que suscribió el documento adjunto y reconocieron que dicho instrumento es su acto libre, hoy 28 de junio de 2001.

(FIRMA Y SELLO NOTARIAL) TRACY MICHELLE PROTZEL – omisión # 1290225. Notaria Pública – California – Condado de San Mateo. Mi comisión vence el 12 de enero de 2005.

LEGALIZACIONES

ESTADO DE NEW JERSEY

CONDADO DE UNION – Juramentado y Suscrito

Yo, CRISTY L. CRAIG, NOTARIA PUBLICA del ESTADO DE NEW JERSEY, CERTIFICO que he examinado las Cesiones y Contratos originales, Caso MC036 titulado "CICLOPENTANOINDOLES, COMPOSICIONES QUE CONTENGAN DICHOS COMPUESTOS Y METODOS DE TRATAMIENTO y que las adjuntas son copias fieles del mismo.

(FIRMA Y SELLO) CRISTY L. CRAIG Notaria Pública de New Jersey. Mi comisión vence el 4 de septiembre de 2006

UK
María Mercedes Uribe
Res. No. 10607 Mi. Justicia
Traductora Juramentada 3

Fecha: 21 de noviembre de 2002

Caso extranjero No. MC036

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: *Estados Unidos de América*
Este documento público
2. Ha sido firmado por: CRISTY L. CRAIG
3. quien actúa en capacidad de Notaria Pública de New Jersey
4. lleva el sello del CRISTY L. CRAIG, NOTARIA

CERTIFICADO

5. En TRENTON, NEW JERSEY
6. el 17 de DICIEMBRE DE 2002
7. por John E. McCormac, CPA, Tesorero de NEW JERSEY
8. No. A163207
9. SELLO
10. FIRMA
John E McCormac

402291
No. Urcochea
COPIA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEN
LAS FUNCIONES INDICADAS

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

LA ANTERIOR ES UNA TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA DE LA CUAL SE DEJA COPIA
EN LOS ARCHIVOS DE LA CALLE 84 NO. 18-38 (201) PARA SU CONFRONTACIÓN. TEL 218
1007 Y 623 3301

MARIA MERCEDES URICOECHEA T.
C.C. 41.319.274 BOGOTÁ
TRADUCTORA/INTERPRETE OFICIAL
RES. 10607 31 DBRE/81 MINJUSTICIA
FIN DE LA TRADUCCIÓN OFICIAL NO. 8921

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTÁ D.C.

2003 JAN 10 A 11:35

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

Maria Mercedes Urcochea
Res. No. 10607 Minj. Justicia
Traductora Juramentada

APOSTILLE

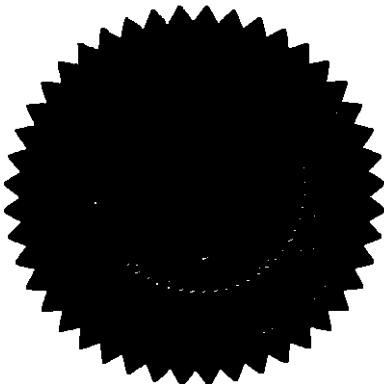
(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
CRISTY L CRAIG
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
CRISTY L CRAIG, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 17TH DAY OF DECEMBER 2002
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A163207
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE

John E McCormac



Colomera 120
117

STATE OF NEW JERSEY)
)SS:
COUNTY OF UNION)

I, CRISTY L. CRAIG, a NOTARY PUBLIC of the STATE OF NEW JERSEY, CERTIFY that I
have examined the original Assignments and Agreements, Case MC036, entitled
"CYCLOPENTANOINDOLES, COMPOSITIONS CONTAINING SUCH COMPOUNDS AND
METHODS OF TREATMENT", and that the attached are true copies thereof.

Cristy L. Craig
NOTARY PUBLIC

Date: November 21, 2002
Foreign Case No.: MC036

CRISTY L. CRAIG
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires Sept. 4, 2006

ASSIGNMENT AND AGREEMENT

For value received, we, Marc Labelle, Carl Berthelette, Michael Boyd, Nicolas Lachance, Bruno Roy, John Scheigetz, and Claudio Sturino

of 2705 Mariposa Drive, Burlingame, California 94010; 658 St-Martin Ouest, Ste-Dorothee Laval, Quebec, Canada H7X 1A5; 6520 Mazarin, Montreal, Quebec, Canada H4E 2X5; 18621 Auban, C.P. E2, Pierrefonds, Quebec, Canada H9K 1P6; 236 Croissant Joncaire, Ile Bizard, Quebec, Canada H9C 2P8; 279 Strasbourg, Dollard Des Ormeaux, Quebec, Canada H9G 1R9 and 829 Lakeshore Drive, Apt. #3, Dorval, Quebec, Canada H9S 2C7, respectively

hereby sell, assign and transfer to MERCK FROSST CANADA & CO. a corporation of the Province of Nova Scotia, Canada, having an office at 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Quebec, Canada H9H 3L1, and its successors, assigns and legal representatives, the entire right, title and interest, for all countries, in and to certain inventions relating to

CYCLOPENTANOINDOLES, COMPOSITIONS CONTAINING SUCH COMPOUNDS AND METHODS OF TREATMENT

described in an application for Letters Patent of the United States, executed on the date shown in the Declaration and Power of Attorney relating to said application, and in application Serial No. 60/220,683 filed on 07/25/2000 and all the rights and privileges, including any and all benefits under the International Convention for the Protection of Industrial Property under any and all Letters Patents which may be granted therefor in any country or region, and under any and all extensions, divisionals, reissues and continuations of said Letters Patents.

We request that any and all Patents for said inventions be issued to said assignee, its successor, assigns and legal representatives, or to such nominees as it may designate.

We agree that, when requested, we will, without charge to said assignee but at its expense, sign all papers, take all rightful oaths, and do all acts which may be necessary, desirable or convenient for securing and maintaining Patents for said inventions in any and all countries and for vesting title thereto in said assignee, its successors, assigns and legal representatives or nominees.

We covenant with said assignee, its successors, assigns and legal representatives, that the rights and property herein conveyed are free and clear of any encumbrance, and that I have full right to convey the same as herein expressed.

We hereby authorize our attorney, Mollie M. Yang, or an attorney with Power of Attorney in this application, of Merck Frosst Canada & Co., to insert Serial No., and Filing Date of said application(s) when known.

Signed at KIRKLAND this 27 day of June 2001.

Carl Berthelette ✓
CARL BERTHELETTE
Nicolas Lachance ✓
NICOLAS LACHANCE
John Scheigetz ✓
JOHN SCHEIGETZ

Michael Boyd ✓
MICHAEL BOYD
Bruno Roy ✓
BRUNO ROY
Claudio Sturino ✓
CLAUDIO STURINO

ASSIGNMENT AND AGREEMENT

For value received, we, Marc Labelle, Carl Berthelette, Michael Boyd, Nicolas Lachance, Bruno Roy, John Scheigetz, and Claudio Sturino

of 2705 Mariposa Drive, Burlingame, California 94010; 658 St-Martin Ouest, Ste-Dorothee Laval, Quebec, Canada H7X 1A5; 6520 Mazarin, Montreal, Quebec, Canada H4E 2X5; 18621 Auban, C.P. E2, Pierrefonds, Quebec, Canada H9K 1P6; 236 Croissant Joncaire, Ile Bizard, Quebec, Canada H9C 2P8; 279 Strasbourg, Dollard Des Ormeaux, Quebec, Canada H9G 1R9 and 829 Lakeshore Drive, Apt. #3, Dorval, Quebec, Canada H9S 2C7, respectively

hereby sell, assign and transfer to MERCK FROSST CANADA & CO. a corporation of the Province of Nova Scotia, Canada, having an office at 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Quebec, Canada H9H 3L1, and its successors, assigns and legal representatives, the entire right, title and interest, for all countries, in and to certain inventions relating to

CYCLOPENTANOINDOLES, COMPOSITIONS CONTAINING SUCH COMPOUNDS AND METHODS OF TREATMENT

described in an application for Letters Patent of the United States, executed on the date shown in the Declaration and Power of Attorney relating to said application, and in application Serial No. 60/220,683 filed on 07/25/2000 and all the rights and privileges, including any and all benefits under the International Convention for the Protection of Industrial Property under any and all Letters Patents which may be granted therefor in any country or region, and under any and all extensions, divisionals, reissues and continuations of said Letters Patents.

We request that any and all Patents for said inventions be issued to said assignee, its successor, assigns and legal representatives, or to such nominees as it may designate.

We agree that, when requested, we will, without charge to said assignee but at its expense, sign all papers, take all rightful oaths, and do all acts which may be necessary, desirable or convenient for securing and maintaining Patents for said inventions in any and all countries and for vesting title thereto in said assignee, its successors, assigns and legal representatives or nominees.

We covenant with said assignee, its successors, assigns and legal representatives, that the rights and property herein conveyed are free and clear of any encumbrance, and that I have full right to convey the same as herein expressed.

We hereby authorize our attorney, Mollie M. Yang, or an attorney with Power of Attorney in this application, of Merck Frosst Canada & Co., to insert Serial No., and Filing Date of said application(s) when known.

Signed at _____ this _____ day of _____ 2001.

CARL BERTHELETTE

MICHAEL BOYD

NICOLAS LACHANCE

BRUNO ROY

JOHN SCHEIGETZ

CLAUDIO STURINO

720 HB

PATENT

JOINT Merck Frosst Case MC036

ASSIGNMENT AND AGREEMENT

U.S. Serial No. 09/909,636

Filing Date 7/20/2001

Signed at South San Francisco this 28th day of June, 2001.

MARC LABELLE

Province of

Ville of

Personally appeared before me the above-named

to me known and known to me to be the person(s) who executed the foregoing instrument and acknowledged said instrument to be their free act and deed this _____ day of _____.

Notary Public

Province of

Ville of

Personally appeared before me the above-named MARC LABELLE

to me known and known to me to be the person(s) who executed the foregoing instrument and acknowledged said instrument to be their free act and deed this 28th day of June, 2001.



Tracy Michelle Protzel
Notary Public

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PCT

PATENTE DE INVENCION [☒]

MODELO DE UTILIDAD []

- Indicación de que se solicita la concesión de 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 [☒]

COMPLETA [☒]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Indicación de que se solicita el registro de 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 []

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado. []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. []
- Representación gráfica del esquema de trazado []
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Fecha Radicación : 03063605 00000000

Folios: 123

Fecha (RIB): 2003-01-21 16:32:04

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNC: 411 PRESENTAC

Dependencia: 2023 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sc.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia



Folio 125

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
JOSE ANTONIO LLOREDA
Apoderado(a)
MERCK FROSST CANADA & CO.

REFERENCIA:	Radicación No.	03-3685
	Solicitud Internacional	PCT/CA2001/01069
	Fecha inicio fase nacional	25/02/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	1117
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

17 SET 2003


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

202047

533