



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

05-43409

21. EXPEDIENTE N°

34. TÍTULO "COMPOSICIONES OPTÁLMICAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION OCULAR"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 231/56 A61K31/416

A61P27/06

71. SOLICITANTE MERCK & CO., INC.

DOMICILIO RAHWAY, ESTADO DE NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 5 MAY 2005

[Handwritten signature]

[Handwritten initials SS in a circle]

PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 05043409 00000000

Folios: 76

Fecha (MPD): 2005-05-05 16:00:36

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2820 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 08-06-05

①

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: MERCK & CO., INC.

Dirección: 126 East Lincoln Avenue, Rahway,
Estado de New Jersey 07065-0907, Estados
Unidos de América.Nacionalidad o Domicilio: Rahway, Estado de
New Jersey, Estados Unidos de América.Lugar de Constitución: Estado de New Jersey,
Estados Unidos de América.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

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 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES)
(72)Nombre: DOHERTY, James, B.; CHEN, Meng-Hsin; LIU, Luping;
NATARAJAN, Swaminathan, R. y TYNEBOR, Robert, M.

Dirección: 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2003/035080

Fecha: 04/11/03

Publicación Internacional No. WO 2004/043933 A1

Fecha: 27/05/04

⑥

Título (54)

"COMPOSICIONES OFTÁLMICAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA
HIPERTENSIÓN OCULAR"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 231/56

A61K31/416 ; A61P27/06

⑧

Prioridad

SI ☒NO ☐

(33) País de Origen

US

US

(32) Fecha

08/11/02

04/09/03

(31) Número de Solicitud

60/424,808

60/500,091

⑨

Comprobante de Pago No. 05-28,479

Fecha: Abril 19 de 2005

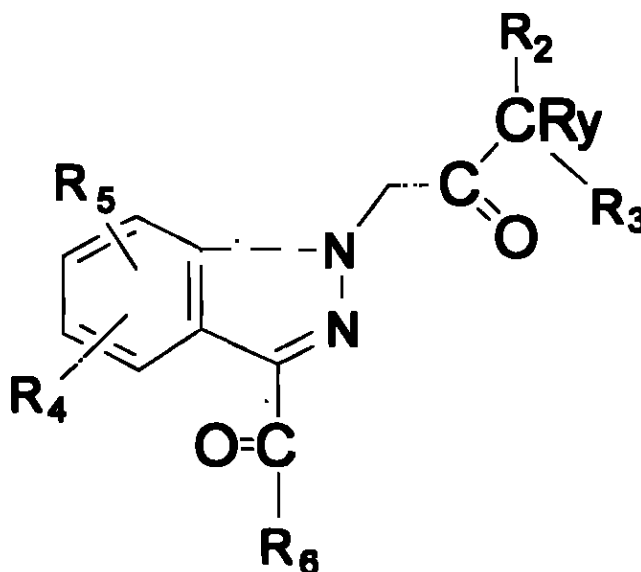
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite 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 acredite 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 con su traducción y publicación con su traducción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05043409 00000000 Folios: 76
Fecha (AMD): 2005-05-05 16:00:36
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FREE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 000176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 28,479
FECHA : ABRIL 19 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
AYDEE LINARES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	29721124	19/04/2005	8,429,500.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	\$ 443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ 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.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-10-25-505 de un documento escrito en Inglés/ Español, la cual para efectos del presente lleva el sello personal de **Martha Lucia Arciniegas M.**, Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a **ALICIA LLOREDA**,
y/o **GUSTAVO TAMAYO**, y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/ **ENRIQUE ALVAREZ**
otorgado por **MERCK & CO., INC.**

Dado y firmado el 4 de octubre del 2004

Por

Donna L. Margiotto, Gerente Senior, Administración de Patente

SE DEBE LEGALIZAR AL OTRO LADO

Barbara Ann Cozzi

Notaria Pública de New Jersey

Mi Comisión vence el 30 de Noviembre del 2008

CERTIFICADO NOTARIAL (CORPORACIÓN)

Legalización de la firma precedente

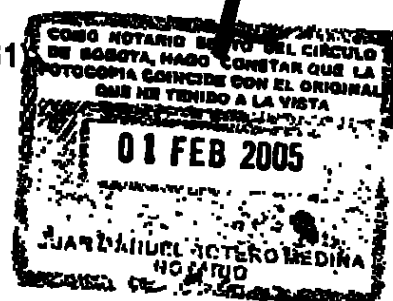
Barbara Ann Cozzi

Notaria Pública de New Jersey

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América



5

Este documento público

2. ha sido firmado por BARBARA ANN COZZI
3. actuando en su calidad como Notaria Pública de New Jersey
4. lleva el sello/estampilla de BARBARA ANN COZZI, Notaria

CERTIFICADO

5. en Trenton, New Jersey
6. el día 14 de octubre, 2004
7. por John E. McCormac, CPA, Tesorero New Jersey
8. Número A210632
9. Sello/Estampilla
10. Firma (ilegible)

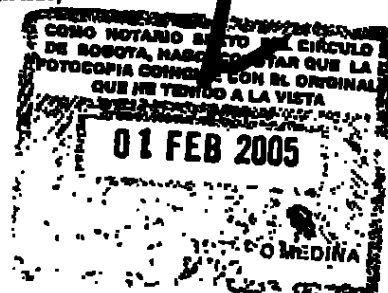
Según mi leal saber y entender esta es una traducción fiel y completa de su original en Inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias .

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2004 OCT 26 P 10:58
Jefe de LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

U 5 6 6 5 5
Martha Arciniegas
Cuya firma aparece en el
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES DE NOTARIO

Martha Arciniegas
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS AL
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA



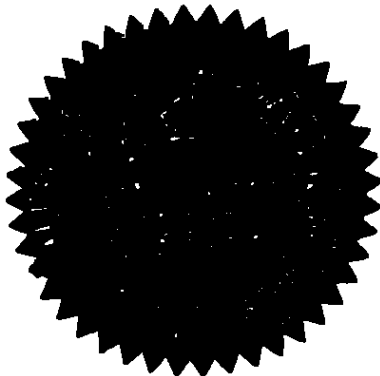
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

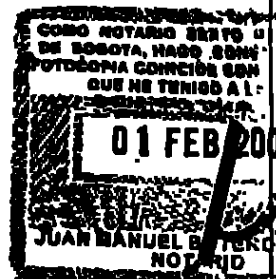
1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
BARBARA ANN COZZI
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
BARBARA ANN COZZI, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 14TH DAY OF OCTOBER 2004
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A210632
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



John E McCormac



Los abajo firmados,
MERCK & CO., INC.
sociedad organizada y existente de conformidad con
las leyes del Estado de New Jersey, Estados Unidos
de América

con domicilio en
126 East Lincoln Avenue, Rahway, Estado de New
Jersey 07065-0907, Estados Unidos de América

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o
GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA
y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá,
Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No.
5-83, piso 6o., 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
1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO
TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE
ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos
designé, 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,
recursos y presentar desistimientos; formular
descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las
solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones;
instaurar cancelaciones, renunciar total o
parcialmente a los registros, 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 creyeren 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, desistír, 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 ALICIA
LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO
SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, 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

The undersigned,
MERCK & CO., INC.
a corporation organized and existing under the laws
of The State of New Jersey, United States of America

domiciled at
126 East Lincoln Avenue, Rahway, State of New
Jersey 07065-0907, United States of America

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or
GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO
SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of
Bogota, 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 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO
TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or
ENRIQUE ALVAREZ, 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 and
withdrawals, to draw up specifications; to file
amendments, to limit the scope of applications, file
oppositions; file cancellations total or partially waive
registrations, to pay all installments 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 or defendants, before the
competent judges, to make arrangements, 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 as valid and good all that said
representatives and/or the agents by any one of
them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA
and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO
SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, 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 4th day of October, 2004

x *Donna L. Margiotta*
Donna L. Margiotta, Senior Manager, Patent
Administration
NOTA RY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Calle 10 No. 10-10, San José, Costa Rica

6

Expediente No		05043409.	No de Follo
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	3	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones: Arte final

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

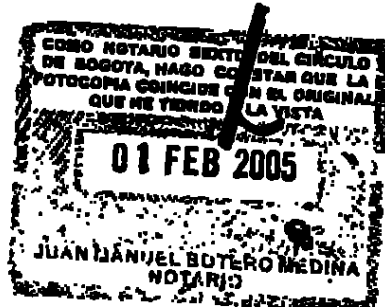
Estados Unidos de América
Estado de New Jersey ss
Condado de Union
Hoy 4 de Octubre de 2004, compareció
Donna L. Margiotta, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es Gerente Senior, Administración
de Patentes de Merck & Co., Inc.
la compañía nombrada en
el documento que antecede, una sociedad
debidamente organizada y existente conforme a las
leyes del Estado de Nueva Jersey, Estados
Unidos de América, domiciliada en la ciudad de
Rahway, Condado de Union,
Estado de Nueva Jersey Estados Unidos de
América, legalmente constituida para un período de
duración que aún no ha terminado, que ejerce su
objeto social; conforme a las leyes del Estado de
New Jersey, Estados Unidos de América;
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
Estado de New Jersey, con fecha 28 Abril 1959,
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).

Barbara Ann Cozzi

BARBARA ANN COZZI
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires Nov. 30, 2008

United States of America
State of New Jersey ss
County of Union
On this 4th day of October, 2004,
personally
Came Donna L. Margiotta,
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 she is the Senior
Manager, Patent Administration of Merck & Co., Inc.,
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of the State of New
Jersey, United States of America, domiciled at the
City of Rahway,
County of Union, State of New Jersey,
United States of America, legally constituted for a
period of tenure not yet expired, which exercises its
corporate purposes according to the laws of the
State of New Jersey, United States of America; 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
Certificate of Incorporation of said Corporation filed
and recorded at State of New Jersey, under date of
April 28, 1959, 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.



11.12.12

11.12.12

Pinto to extracto

files 11/12
targetas
Dp

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONALSolicitud Internacional No.
PCT/US 03/35080**Casilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 1 de la primera hoja)**

Este Reporte de Búsqueda Internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:
Aunque las reivindicaciones 5-8 están dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos alegados del compuesto/composición.

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

3. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla II Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.

2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.

3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:

4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta

☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US 03/35080

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO

IPC 7 C07D231/56 A61K31/416 A61P27/06

Según la Clasificación de Patente Internacional (IPC) o según la clasificación nacional y la IPC

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 C07D A61K A61P

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)

EPO-Internacional, CHEM ABS Dato, WPI Dato, EMBASE

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 01/52876 A (KACZOROWSKI GREGORY J; GARCIA MARIA L (US); MCMANUS OWEN B (US); MERC) 26 de Julio de 2001 (2001-07-26) página 2, línea 30 - página 3, línea 25	1-12
A	WO 01/70701 A (ALCON UNIVERSAL LTD; MAY JESSE A (US); FENG ZIXIA (US)) 27 de Septiembre de 2001 (2001-09-27) página 3, línea 9 - página 4, línea 30	1-12
A	WO 01/70702 A (ALCON UNIVERSAL LTD; DANTANARAYANA ANURA P (US); MAY JESSE A (US); FE) 27 de Septiembre de 2001 (2001-09-27) página 3, línea 1 - página 4, línea 33	1-12

☐ 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		'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención	
'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional		'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	
'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)		'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	
'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios		'&' documento miembro de la misma familia de patentes	
'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada			
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 15 de Marzo de 2004		Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 23/03/2004	
Nombre y dirección de correo de la ISA Oficina de Patentes Europea, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Funcionario autorizado Usuelli, A	

M

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Información sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US 03/35080

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
WO 0152876 A	26-07-2001	AU	3096301 A	31-07-2001
		CA	2396319 A1	26-07-2001
		EP	1251862 A1	30-10-2002
		JP	2003520245 T	02-07-2003
		WO	0152876 A1	26-07-2001
		US	2003153613 A1	14-08-2003
		US	2001044460 A1	22-11-2001
WO 0170701 A	27-09-2001	AU	1918001 A	03-10-2001
		BR	0017163 A	14-01-2003
		CA	2401959 A1	27-09-2001
		CN	1450995 T	22-10-2003
		EP	1268439 A1	02-01-2003
		JP	2003535821 T	02-12-2003
		WO	0170701 A1	27-09-2001
WO 0170702 A	27-09-2001	AU	1607201 A	03-10-2001
		BR	0017157 A	26-11-2002
		CA	2402403 A1	27-09-2001
		CN	1450994 T	22-10-2003
		EP	1268438 A1	02-01-2003
		JP	2003528085 T	24-09-2003
		WO	0170702 A1	27-09-2001

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 03/35080

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 5-8 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not defined in accordance with the second and third sentences of Rule 4.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International Application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional(43) Fecha de Publicación Internacional
27 de Mayo de 2004 (27.05.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/043933 A1(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 231/56,
A61K 31/416, A61P 27/06(74) Representante Común: MERCK & CO., INC.; 126 East
Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2003/035080

(81) Estados Designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN,
YU, ZA, ZM, ZW.(22) Fecha de Registro Internacional: 4 de Noviembre de 2003
(04.11.2003)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
60/424,808 8 de Noviembre de 2002 (08.11.2002) US
60/500,091 4 de Septiembre de 2003 (04.09.2003) US(84) Estados Designados (regional): patente ARIPO (GH, GM, KE, LS,
MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eursiática
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), patente Europea
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR,
HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, 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 & CO., INC.
[US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ
07065-0907 (US).

Publicado:

- con reporte de búsqueda internacional
- antes de la expiración del límite de tiempo para modificar
las reivindicaciones y ser republicada de nuevo en el caso de
recibo de modificaciones

(72) Inventores; e

(73) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América
solamente): DOHERTY, James, B. [US/US]; 126 East
Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).
CHEN, Meng-Hsin [US/US]; 126 East Lincoln
Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). LIU, Luping
[US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway,
NJ 07065-0907 (US). NATARAJAN, Swaminathan,
R. [IN/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway,
NJ 07065-0907 (US). TYNEBOR, Robert, M.
[US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway,
NJ 07065-0907 (US).Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase a "Las Notas
Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada
emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: COMPOSICIONES OFTÁLMICAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN OCULAR

(57) Resumen: Esta invención se relaciona con compuestos potentes bloqueadores del canal de potasio de Fórmula I o una formulación de ellos para el tratamiento del glaucoma y otras condiciones las cuales conducen a elevar la presión intraocular en el ojo de un paciente. Esta invención también se relaciona con el uso de tales compuestos para dar un efecto neuroprotector al ojo de especies mamíferas, particularmente humanos.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
27 May 2004 (27.05.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/043933 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 231/56,
A61K 31/416, A61P 27/06

07065-0907 (US). TYNEBOR, Robert, M. [US/US]; 126
East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2003/035080

(74) Common Representative: MERCK & CO., INC.; 126
East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US).

(22) International Filing Date:
4 November 2003 (04.11.2003)

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD,
GE, GH, GM, GR, 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, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,
RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/424,808 8 November 2002 (08.11.2002) US
60/500,091 4 September 2003 (04.09.2003) US

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GI, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IT, LU, MC, NL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CI, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (*for all designated States except US*): MERCK
& CO., INC. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway,
NJ 07065-0907 (US).

Published:

(72) Inventors; and

- 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

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): DOHERTY, James,
B. [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ
07065-0907 (US). CHEN, Meng-Hsin [US/US]; 126 East
Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US). LIU,
Luping [US/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway,
NJ 07065-0907 (US). NATARAJAN, Swaminathan,
R. [IN/US]; 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ

*For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.*

(54) Title: OPHTHALMIC COMPOSITIONS FOR TREATING OCULAR HYPERTENSION

(57) Abstract: This invention relates to potent potassium channel blocker compounds of Formula I or a formulation thereof for the treatment of glaucoma and other conditions which leads to elevated intraocular pressure in the eye of a patient. This invention also relates to the use of such compounds to provide a neuroprotective effect to the eye of mammalian species, particularly humans.

WO 2004/043933 A1

18

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente 21281YSPCT	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Forma PCT/IPEA416)	
Solicitud internacional No. PCT/US03/35080	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 04.11.2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 08.11.2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D231/56		
Solicitante MERCK & CO., INC.		

1. Este reporte 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 <u>5</u> hojas, incluyendo esta carátula. ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base para este reporte y/o hojas 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 hojas.	
3. Este reporte 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 según Regla 66.2(a)(ii) con 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 01.06.2004	Fecha de terminación de este reporte 02.07.2004
Nombre y dirección de correo de la autoridad de examen preliminar internacional: Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 cpmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Funcionario autorizado Usuelli, A Teléfono No. +49 89 2399-7366

11

I. Bases del reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional: (Hojas de remplazo las cuales 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

1-28 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-12 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, hojas:

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 (Regla 70.2 (c)).

(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. Las preguntas como quiera que la invención reivindicada parezca ser novedosa, involucrar un nivel inventivo (para no ser obvio), o para ser aplicable industrialmente no se han examinado en relación con:

☐ toda la solicitud internacional,

☒ las reivindicaciones Nos. 5-8

porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 5-8 (aplicabilidad industrial) se refieren al siguiente asunto materia que no requiere examen preliminar internacional (*especificar*):

ver hoja separada

☐ 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 reporte 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)	Si: Reivindicaciones 1-12
	No: Reivindicaciones
Nivel Inventivo (IS)	Si: Reivindicaciones 1-12
	No: Reivindicaciones
Aplicabilidad Industrial (IA)	Si: Reivindicaciones 1-4, 9-12
	No: Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones

ver hoja separada

21

Re Item III

No-establecimiento de opinión con respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

Las reivindicaciones 5-8 hacen referencia al objeto considerado por esta Autoridad a ser cubierto por el Regla 67.1 (iv) PCT. En consecuencia, no se formulará ninguna opinión con respecto a la aplicabilidad industrial del objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4) (a) (i) PCT).

Re Item V

Declaración razonada con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que apoyan dicha declaración

1- Se hace referencia a los siguientes documentos citados en el reporte de búsqueda:

- d1: WO-A-0152876
- d2: WO-A-0170701
- d3: WO-A-0170702

2- Novedad

Los presentes compuestos de la fórmula (I) difieren de los compuestos de d1 en por lo menos una cantidad del anillo de indazole y de los compuestos de d2 y d3 en por lo menos una cantidad de sustituyentes COR6 Y CH2COC (Ry) (R2) (R3).

Los primeros 5 compuestos revelados en la Tabla 1 (reivindicación 4) no parecen estar incluidos por la formula (I). Ninguno de estos compuestos están revelados en los documentos de la técnica anterior.

Por lo tanto, las reivindicaciones 1 a 12 no cumplen con los requerimientos del Art. 33.2 PCT en cuanto a que ellos hacen referencia a compuestos nuevos.

3- Nivel Inventivo

3.1- El solicitante parece haber establecido la tarea de suministrar bloqueadores de canal de potasio nuevo que pueda ser útil en el tratamiento del glaucoma y otras condiciones que están relacionadas con presión intraocular elevada.

Los documentos d1 a d3 hacen referencia a los derivados de indol o indazole que tengan el mismo uso terapéutico de los presentes compuestos. Los compuestos de d1 se revelan como bloqueadores del canal de potasio. Se consideran estos documentos como el estado de la técnica más cercano.

22

Con el fin de evaluar el nivel inventivo durante el examen preliminar, se acepta que los compuestos de la invención poseen la actividad reivindicada, es decir, que son inhibidores del canal de potasio.

El problema técnico puede por lo tanto ser visto como el suministro además de bloqueadores de canal de potasio útiles en el tratamiento de glaucoma y condiciones relacionadas.

3.2- Los presentes compuestos difieren de los compuestos de d1 principalmente a causa del anillo heterociclo y del sustituyente $\text{CH}_2\text{COC}(\text{R}_2)(\text{R}_3)\text{Ry}$. Ni el d2, ni el d3 revela compuestos que contengan una mitad que corresponda al presente grupo $\text{CH}_2\text{COC}(\text{R}_2)(\text{R}_3)\text{Ry}$. Por lo tanto, parece ser que la persona versada en la materia frente al problema de suministrar además bloqueadores de canal de potasio útiles en el tratamiento del glaucoma no encontraría en los documentos de la técnica anterior ninguna clave para sugerir la preparación de los presentes compuestos de la fórmula (I).

Por lo tanto se cumplen los requerimientos del Art. 33.2.

4- Aplicabilidad Industrial

Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 5-8 sobre si son o no industrialmente aplicables, no existe un criterio unificado en los Estados Contratantes PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. El EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable el objeto de las reivindicaciones para el uso de un compuesto en el tratamiento médico pero, puede permitir sin embargo, reivindicaciones para un compuesto conocido para el primer uso en el tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la manufactura de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

SAA

PATENT COOPERATION TREATY

23

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

MERCK & CO., INC.
126 East Lincoln Avenue
Rahway, NJ 07065-0907
ETATS-UNIS D'AMERIQUEPAT. REG. COORD.
DOCKET
ATTORNEY
MAINTENANCE
~~OTHER~~NOTIFICATION OF TRANSMITTAL
OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

PATENT DEPARTMENT
JUL 19 2004
SAA

02.07.2004

Applicant's or agent's file reference
21281YSPCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US 03/35080International filing date (day/month/year)
04.11.2003Priority date (day/month/year)
08.11.2002Applicant
MERCK & CO., INC.

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.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions are patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

received
7/19/04 DMName and mailing address of the International
preliminary examining authority:


European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2369 - 0 Tx 523856 apmu d
Fax +49 89 2369 - 4485

DOCKETED

JUL - 8

Authorized Officer

2004
Ambros, J.R.

Tel. +49 89 2369-8012

GABRIELE B. CROWLEY



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 21281YSPCT		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEAA16)	
International application No. PCT/US 03/35080	International filing date (day/month/year) 04.11.2003	Priority date (day/month/year) 08.11.2002	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D231/56			
Applicant MERCK & CO., INC.			
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 5 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 807 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 opinion 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 Rule 66.2(a)(II) 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 01.06.2004		Date of completion of this report 02.07.2004	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx 523858 epmu d Fax +49 89 2399 - 4485		Authorized Officer Usuelli, A Telephone No. +49 89 2399-7386 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/US 03/5080**

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

1-28 as originally filed

Claims, Numbers

1-12 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)).

(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. 5-8
because:
 - ☒ the said international application, or the said claims Nos. 5-8 (industrial applicability) relate to the following subject matter which does not require an International preliminary examination (specify):
see separate sheet
 - ☐ 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	1-12
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-12
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-4, 9-12
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/US 03/35080

Re Item III

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

Claims 5-8 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, cf. Article 34(4)(a)(i) PCT.

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1- Reference is made to the following documents cited in the search report:

d1: WO-A-0152876
d2: WO-A-0170701
d3: WO-A-0170702

2- Novelty

Present compounds of formula (I) differ from the compounds of d1 at least on account of the indazole ring and from the compounds of d2 and d3 at least on account of the substituents R6 and R7COC(R2)(R3).

The first 5 compounds disclosed in Table 1 (claim 4) does not appear to be encompassed by formula (I). None of these compounds is disclosed in the prior art documents.

Hence, claims 1 to 12 do meet the requirements of Art.33.2 PCT in that they relate to novel compounds.

3- Inventive activity

3.1- The applicant seems to have set himself the task of providing novel potassium channel blockers that may be useful in the treatment of glaucoma and other conditions which are related to elevated intraocular pressure.

Documents d1 to d3 relate to indole or indazole derivatives having the same therapeutic use of present compounds. The compounds of d1 are disclosed as potassium channel blockers. This documents is regarded as the closest state of the art.

For the purpose of assessing the inventive step during the international preliminary

examination, it is accepted that the compounds of the invention possess the claimed activity, i.e. that they are potassium channel inhibitors.

The technical problem may therefore be seen the provision of further potassium channel blockers useful in the treatment of glaucoma and related conditions.

3.2- Present compounds differ from the compounds of d1 mainly on account of the heterocyclic ring and of the substituent $\text{CH}_2\text{COC}(\text{R}_2)(\text{R}_3)\text{Ry}$. Neither d2 nor d3 discloses compounds containing a moiety corresponding to present group $\text{CH}_2\text{COC}(\text{R}_2)(\text{R}_3)\text{Ry}$. Hence, it appears that the skilled person faced with the problem of providing further potassium channel blockers useful in the treatment of glaucoma would not find in the prior art documents any hint for suggesting the preparation of present compounds of formula (I).

Hence, the requirements of Art.33.2 are met.

4- Industrial applicability

For the assessment of the present claims 5-8 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.

TÍTULO DE LA INVENCION**COMPOSICIONES OFTÁLMICAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN OCULAR**

5

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Esta invención se relaciona con compuestos potentes bloqueadores del canal de potasio de Fórmula I o una formulación de ellos para el tratamiento del glaucoma y otras condicioness las cuales conducen a elevar la presión intraocular en el ojo de un paciente. Esta
10 invención también se relaciona con el uso de tales compuestos para dar un efecto neuroprotector al ojo de especies mamíferas, particularmente humanos.

TÍTULO DE LA INVENCION**COMPOSICIONES OFTÁLMICAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN OCULAR****5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

El glaucoma es una enfermedad degenerativa del ojo en la cual la presión intraocular (PIO) es demasiado alta para permitir el funcionamiento normal del ojo. Como resultado, pueden causarse daños en la cabeza del nervio óptico y dar lugar a una pérdida irreversible de la función visual. Si el glaucoma no se trata puede conducir hasta la ceguera.

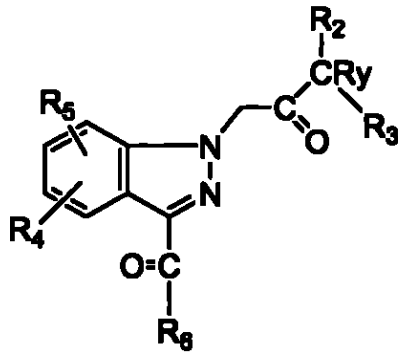
10 Actualmente la mayoría de los oftalmólogos creen que la hipertensión ocular, ej. la condición de presentar una presión intraocular elevada sin daño en la cabeza del nervio óptico o defectos en el campo de visual característicos del glaucoma, representa simplemente la fase más temprana en el inicio del glaucoma.

Hay varias terapias para el tratamiento del glaucoma y la presión intraocular elevada, pero la eficacia y los perfiles de efectos secundarios de estos agentes no son los ideales. Recientemente fueron encontrados bloqueadores del canal de potasio para reducir la presión intraocular en el ojo y por lo tanto se dio lugar a más de una aproximación para el tratamiento de la hipertensión ocular y de las enfermedades oculares degenerativas relacionadas. El bloqueo de los canales de potasio puede disminuir la secreción de fluido, y bajo ciertas circunstancias, 20 incrementar la contracción del músculo liso y podría esperarse la disminución de la PIO y tener efectos neuroprotectores en el ojo (ver las patentes con números US 5,573,758 y US 5,925,342; Moore, et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci 38, 1997; WO 89/10757, WO94/28900, y WO 96/33719).

25 CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención está relacionada con el uso de potentes bloqueadores del canal de potasio o una formulación de ellos en el tratamiento del glaucoma y otras enfermedades que están relacionadas con una elevada presión intraocular en el ojo del paciente. Esta invención también está relacionada con el uso de dichos compuestos para ofrecer un efecto neuroprotector 30 para el ojo de especies de mamíferos, particularmente humanos. Más particularmente esta invención se refiere al tratamiento del glaucoma y/o la hipertensión ocular (presión intraocular elevada) utilizando nuevos compuestos de indazol que tienen la fórmula estructural I:

35



Fórmula I

o una sal farmacéuticamente aceptable, un enantiómero, un diastereómero o mezcla de ellos:

5 donde,

R representa un hidrógeno, o C₁₋₆ alquil;

RY representa H, o C₁₋₆ alquil;

10

R_w representa H, C₁₋₆ alquil, -C(O)C₁₋₆ alquil, -C(O)OC₁₋₆ alquil, -SO₂N(R)₂, -SO₂C₁₋₆ alquil, -SO₂C₆₋₁₀ aril, NO₂, CN o -C(O)N(R)₂;

15 R₂ representa hidrógeno, C₁₋₁₀ alquil, OH, C₂₋₆ alquenil, -(CH₂)_nO(CH₂)_mOR, -(CH₂)_nC₁₋₆ alcoxi, -(CH₂)_nC₃₋₈ cicloalquil, -(CH₂)_nC₃₋₁₀ heterociclil, o -(CH₂)_nC₆₋₁₀ aril, dicho alquil, heterociclil, o aril opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos seleccionados de R^a;

20 R₃ representa hidrógeno, C₁₋₁₀ alquil, -(CH₂)_nC₃₋₈ cicloalquil, -(CH₂)_nC₃₋₁₀ heterociclil, -(CH₂)_nCOOR, -(CH₂)_nC₆₋₁₀ aril, nitro, ciano o halógeno, dicho alquil, heterociclil, o aril opcionalmente sustituido con de 1 a 3 grupos de R^a;

R₄ y R₅ independientemente representan hidrógeno, C₁₋₆ alcoxi, OH, C₁₋₆ alquil, COOR, SO₄C₁₋₆ alquil, COC₁₋₆ alquil, SO₃H, -O(CH₂)_nN(R)₂, -O(CH₂)_nCO₂R, -OPO(OH)₂, CF₃, OCF₃ -N(R)₂, nitro, ciano, C₁₋₆ alquilamino, o halógeno; y

25

R₆ representa hidrógeno, C₁₋₁₀ alquil, -(CH₂)_nC₆₋₁₀ aril, -(CH₂)_nC₃₋₁₀ heterociclil, -(CH₂)_nC₃₋₈ cicloalquil, dicho aril, heterociclil y alquil opcionalmente sustituido con de 1 a 3

grupos seleccionados de R^a , donde el $R^a(s)$ puede estar unido a cualquier átomo de carbono o heteroátomo seleccionado entre N y S;

5 R_g representa $-(CH_2)_n C_{3-8}$ cicloalquil, $-(CH_2)_n$ 3-10 heterociclil, C_{1-6} alcoxi o $-(CH_2)_n C_{5-10}$ heteroaril, $-(CH_2)_n C_{6-10}$ aril dicho heterociclil, aril o heteroaril opcionalmente substituidos con de 1 a 3 grupos seleccionados entre R^a ;

10 R^a representa F, Cl, Br, I, CF_3 , $N(R)_2$, NO_2 , CN, -O-, -COR $_g$, -CONHR $_g$, -CON(R $_g$) $_2$, -O(CH $_2$) $_n$ COOR, -NH(CH $_2$) $_n$ OR, -COOR, -OCF $_3$, CF $_2$ CH $_2$ OR, -NHCOR, -SO $_2$ R, -SO $_2$ NR $_2$, -SR, (C $_1$ -C $_6$ alquil)O-, (CH $_2$) $_n$ O(CH $_2$) $_m$ OR, (CH $_2$) $_n$ C $_{1-6}$ alcoxi, (aril)O-, (CH $_2$) $_n$ OH, (C $_1$ -C $_6$ alquil)S(O) $_m$ -, H $_2$ N-C(NH)-, (C $_1$ -C $_6$ alquil)C(O)-, (C $_1$ -C $_6$ alquil)OC(O)NH-, (C $_1$ -C $_6$ alquil)NR $_w$ (CH $_2$) $_n$ C $_{3-10}$ heterociclil-R $_w$, (C $_1$ -C $_6$ alquil)O(CH $_2$) $_n$ C $_{3-10}$ heterociclil-R $_w$, (C $_1$ -C $_6$ alquil)S(CH $_2$) $_n$ C $_{3-10}$ heterociclil-R $_w$, (C $_1$ -C $_6$ alquil)-C $_{3-10}$ heterociclil-R $_w$, (CH $_2$) $_n$ -Z 1 -C(=Z 2)N(R) $_2$, (C $_2$ -6 alquenil)NR $_w$ (CH $_2$) $_n$ C $_{3-10}$ heterociclil-R $_w$, (C $_2$ -6 alquenil)O(CH $_2$) $_n$ C $_{3-10}$ heterociclil-R $_w$, (C $_2$ -6 alquenil)S(CH $_2$) $_n$ C $_{3-10}$ heterociclil-R $_w$, (C $_2$ -6 alquenil)-C $_{3-10}$ heterociclil-R $_w$, (C $_2$ -6 alquenil)-Z 1 -C(=Z 2)N(R) $_2$, (CH $_2$) $_n$ SO $_2$ R, (CH $_2$) $_n$ SO $_3$ H, (CH $_2$) $_n$ PO(OR) $_2$, C $_{3-10}$ cicloalquil, C $_{6-10}$ aril, C $_{3-10}$ heterociclil, C $_{2-6}$ alquenil, y C $_1$ -C $_{10}$ alquil, dicho alquil, alquenil, alcoxi, heterociclil y aril opcionalmente substituido con de 1 a 3 grupos seleccionados de C $_1$ -C $_6$ alquil, halógeno, (CH $_2$) $_n$ OH, CN, NO $_2$, CON(R) $_2$ y COOR;

20

Z 1 y Z 2 independientemente representa NR $_w$, O, CH $_2$, o S;

m es 0-3;

n es 0-3 y

25

q es 0-2.

Este y otros aspectos de la invención serán realizados bajo la mirada de la invención como un todo.

30 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a nuevos bloqueadores del canal de potasio de Fórmula I. También se relaciona con un método para disminuir la presión intraocular elevada o para el tratamiento de glaucoma mediante la administración, preferentemente por administración

tópica o intracameral, de una composición que contiene un bloqueador del canal de potasio de Fórmula I descrita aquí arriba y un transportador farmacéuticamente aceptable.

En otra materialización R_w se selecciona entre H, C_{1-6} alquil, $-C(O)C_{1-6}$ alquil y $-C(O)N(R)_2$ y todas las otras variables son como originalmente se describieron.

5 Además otra materialización de esta invención se realiza cuando R_6 es C_{1-10} alquil, $(CH_2)_n C_{3-8}$ cicloalquil, dicho alquil, opcionalmente substituido con de 1 a 3 grupos de R^a , y todas las demás variables son como originalmente se describieron.

10 Además otra materialización de esta invención se realiza cuando R_6 es C_{1-10} alquil opcionalmente substituido con de 1 a 3 grupos de R^a , y todas las demás variables son como originalmente se describieron.

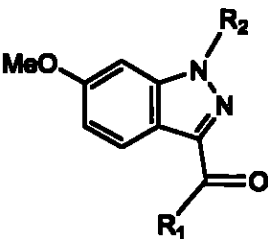
Además otra materialización de esta invención es realizada cuando R_y es C_{1-6} alquil, y todas las otras variables como han sido descritas originalmente.

15 Aún otra materialización de esta invención se realiza cuando R_2 es C_{1-10} alquil o $-(CH_2)_n C_{3-8}$ cicloalquil y R_3 es C_{1-10} alquil, o $(CH_2)_n C_{3-10}$ heterociclil, dicho heterociclil y alquil opcionalmente substituido con de 1 a 3 grupos de R^a . Una submaterialización de esta invención se realiza cuando n es 0.

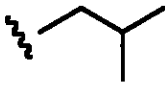
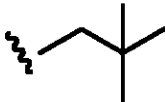
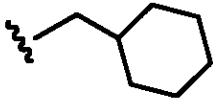
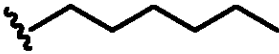
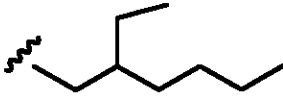
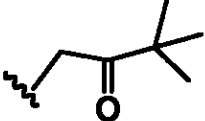
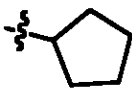
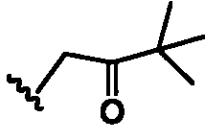
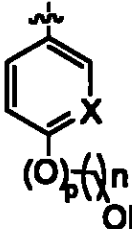
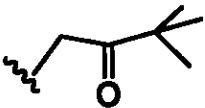
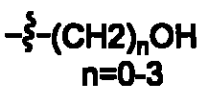
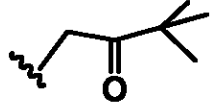
20 Otra realización de la presente invención se realiza cuando R^a se selecciona entre F, Cl, Br, I, CF_3 , $N(R)_2$, NO_2 , CN, -O-, $-CONHR_8$, $-CON(R_8)_2$, $-O(CH_2)_n COOR$, $-NH(CH_2)_n OR$, $-COOR$, $-OCF_3$, $-NHCOR$, $-SO_2R$, $-SO_2NR_2$, $-SR$, $(C_1-C_6 \text{ alquil})O-$, $-(CH_2)_n O(CH_2)_m OR$, $-(CH_2)_n C_{1-6}$ alcoxi, (aril)O-, -OH, $(C_1-C_6 \text{ alquil})S(O)_m-$, $H_2N-C(NH)-$, $(C_1-C_6 \text{ alquil})C(O)-$, $(C_1-C_6 \text{ alquil})OC(O)NH-$, $-(C_1-C_6 \text{ alquil})NR_w(CH_2)_n C_{3-10}$ heterociclil- R_w , $-(CH_2)_n -Z^1-C(=Z^2)N(R)_2$, $-(C_{2-6} \text{ alquenil})NR_w(CH_2)_n C_{3-10}$ heterociclil- R_w , $-(C_{2-6} \text{ alquenil})-Z^1-C(=Z^2)N(R)_2$, $-(CH_2)_n SO_2R$, $-(CH_2)_n SO_3H$, $-(CH_2)_n PO(OR)_2$, C_{2-6} alquenil, y C_1-C_{10} alquil, dicho alquil y alquenil, opcionalmente substituido con de 1 a 3 grupos
25 seleccionados de C_1-C_6 alquil, y $COOR$;

Ejemplos de los compuestos utilizados en esta invención se encuentran en la Tabla 1:

Tabla 1



30

R1	R2
	
	
	
	
	
	
	
	
 $x=\text{CH}, \text{N}$ $p=0-1;$ $n=0-3$	
 $n=0-3$	

o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero, diastereómero o una mezcla de ellos.

La invención se describe aquí en detalle utilizando los términos definidos abajo a menos que otra cosa se especifique.

5 Los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos, ejes quirales y planos quirales, y encontrarse como racematos, mezclas racémicas, y como diastereómeros individuales, con todos los posibles isómeros, incluyendo los isómeros ópticos, estando todos incluidos en la presente invención. (Ver E.L. Eliel y S.H. Wilen *Estereoquímica de los compuestos de carbono* (John Wiley e hijos, New York 1994), en particular las páginas 1119-1190).

10 Cuando alguna de las variables (e.j. aril, heterociclo, R^1 , R^6 etc.) se presenta más de una vez en algún constituyente, su definición en cada caso es independiente de los otros casos. Además, las combinaciones de sustituyentes / o variables sólo son permitidas si los resultados de tales combinaciones dan lugar a compuestos estables.

15 Cuando R^a es -O- y está unido a un carbono es referido como un grupo carbonil y cuando está unido a un nitrógeno (e.j., el átomo de nitrógeno en un grupo piridil) o átomo de azufre es referido como un N-óxido y un grupo sulfóxido, respectivamente.

20 El término "alquil" se refiere a un radical derivado de un alcano monovalente (hidrocarbano) que contiene desde 1 hasta 10 átomos de carbono a menos que se defina de otra manera. Puede ser lineal, ramificado o cíclico. Los grupos alquilo preferidos incluyen metil, etil, propil, isopropil, butil, t-butil, ciclopropil, ciclopentil y ciclohexil. Cuando el grupo alquilo se dice que está substituido con un grupo alquilo, es utilizado indiferentemente como " grupo alquilo ramificado".

25 El cicloalquil es una especie de alquilo que contiene desde 3 a 15 átomos de carbono, a menos que otra cosa sea definida, sin dobles enlaces resonantes o alternativos entre átomos de carbono. Puede contener de 1 a 4 anillos, los cuales están fusionados. Ejemplos de tales elementos cicloalquil incluyen, pero no están limitados a, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil y cicloheptil.

Alquenil es C_2 - C_6 alquenil.

30 Alcoxi se refiere a un grupo alquil de un número de átomos de carbono indicado, unido a través de un puente de oxígeno, con el grupo alquilo opcionalmente substituido como se ha descrito aquí. Dichos grupos son estos grupos de longitud determinada en una configuración lineal o ramificada y si son de dos o más átomos de carbono de longitud, ellos pueden incluir un doble o un triple enlace. Ejemplos de estos grupos alcoxi son metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, butoxi terciario, pentoxi, isopentoxi, hexoxi, isohexoxi, aliloxi, propargiloxi, y
35 similares.

Halógeno (halo) se refiere a cloro, fluor, yodo o bromo.

Aril se refiere a anillos aromáticos, ej., fenil, fenil sustituido y similares, así como anillos los cuales están fusionados, ej., naftil, fenantrenil y similares. Un grupo aril que contiene al menos un anillo que tiene por lo menos 6 átomos, hasta cinco de tales anillos estando presentes, contienen hasta 22 átomos, con alternativos (resonantes) dobles enlaces entre átomos de carbonos adyacentes o heteroátomos apropiados. Ejemplos de grupos arilos son fenil, naftil, tetrahidronaftil, indanil, bifenil, fenantril, antril o acenafil y fenantrenil, preferentemente fenil, naftil o fenantrenil. Los grupos arilo pueden de la misma manera estar sustituidos como se ha definido. Los arilos sustituidos preferentemente incluyen fenil y naftil.

El término heterociclil o heterocíclico, como se utiliza aquí, representa un monociclo estable de 3 a 7 miembros o un anillo heterocíclico bicíclico estable de 8 a 11 miembros el cual es saturado o insaturado, y el cual consiste en átomos de carbono y de uno a cuatro heteroátomos seleccionados del grupo consistente en N, O, y S, e incluyendo algún grupo bicíclico en el cual alguno de los anillos heterocíclicos definidos arriba está fusionado a un anillo de benceno. El anillo heterocíclico puede estar unido a algún heteroátomo o átomo de carbono lo cual resulta en la creación de una estructura estable. Un sistema anular heterocíclico fusionado puede incluir anillos carbocíclicos y necesita incluir sólo un anillo heterocíclico. El término heterociclo o heterocíclico incluye mitades heteroaril. Ejemplos de tales elementos heterocíclicos incluyen, pero no están limitados a, azepinil, bencimidazolil, bencisoxazolil, benzofurazanil, benzopiraniil, benzotiopiraniil, benzofuril, benzotiazolil, benzotienil, benzoxazolil, cromaniil, cinnolinil, dihidrobenzofuril, dihidrobenzotienil, dihidrobenzotiopiraniil, dihidrobenzotiopiraniil sulfona, dihidropirrolil, 1,3-dioxolanil, furil, imidazolidinil, imidazolinil, imidazolil, indolinil, indolil, isocromaniil, isoindolinil, isoquinolinil, isotiazolidinil, isotiazolil, isotiazolidinil, morfolinil, naftiridinil, oxadiazolil, 2-oxoazepinil, oxazolil, 2-oxopiperazinil, 2-oxopiperdinil, 2-oxopirrolidinil, piperidil, piperazinil, piridil, pirazinil, pirazolidinil, pirazolil, piridazinil, pirimidinil, pirrolidinil, pirrolil, quinazolinil, quinolinil, quinoxalinil, tetrahidrofuril, tetrahidroisoquinolinil, tetrahidroquinolinil, tiamorfolinil, tiamorfolinil sulfoxido, tiazolil, tiazolinil, tienofuril, tienotienil, y tienil. Preferentemente, el heterociclo es seleccionado de 2-azepinonil, bencimidazolil, 2-diazapinonil, dihidroimidazolil, dihidropirrolil, imidazolil, 2-imidazolidinonil, indolil, isoquinolinil, morfolinil, piperidil, piperazinil, piridil, pirrolidinil, 2-piperidinonil, 2-pirimidinonil, 2-pirolidinonil, quinolinil, tetrahidrofuril, tetrahidroisoquinolinil, y tienil.

El término "heteroátomo" significa O, S o N, seleccionado en unas bases independientes.

El término "heteroaril" se refiere a un grupo hidrocarbonado aromático monocíclico que tiene en el anillo de 5 a 6 átomos, o un grupo aromático bicíclico que tiene de 8 a 10 átomos, conteniendo al menos un heteroátomo, O, S o N, en el cual un átomo de carbono o nitrógeno es el punto de unión, y en el cual uno o dos átomos de carbono adicionales están opcionalmente reemplazados por un heteroátomo seleccionado de O o S, y en el cual de 1 a 3 átomos de carbono adicionalmente son opcionalmente reemplazados por heteroátomos de nitrógeno, dicho grupo heteroaril está opcionalmente substituido como ha sido descrito. Ejemplos de tales elementos heterocíclicos incluyen, pero no están limitados a bencimidazolil, bencisoxazolil, benzofurazanil, benzopiranyl, benzotiopiranyl, benzofuril, benzotiazolil, benzotienil, benzoxazolil, cromanyl, cinnolinil, dihidrobenzofuril, dihidrobenzotienil, dihidrobenzotiopiranyl, dihidrobenzotiopiranyl sulfona, furil, imidazolil, indolinil, indolil, isocromanyl, isoindolinil, isoquinolinil, isotiazolil, naftiridinil, oxadiazolil, piridil, pirazinil, pirazolil, piridazinil, pirimidinil, pirrolil, quinazolinil, quinolinil, quinoxalinil, tetrahidroisoquinolinil, tetrahidroquinolinil, tiazolil, tienofuril, tienotienil, tienil y triazolol. Adicionalmente los átomos de nitrógeno puede estar presente juntos con el primer nitrógeno y oxígeno o azufre, dando como ej., tiadiazol.

Esta invención también está relacionada con composiciones y métodos de tratamiento de la hipertensión ocular o glaucoma mediante la administración a un paciente en necesidad de ello de uno de los compuestos de formula I en combinación con un agente bloqueante β -adrenérgico tal como timolol, betaxolol, levobetaxolol, carteolol, levobunolol, un agente parasimpatomimético tal como epinefrina, iopidina, brimonidina, clonidina, para-aminoclonidina, inhibidor de la anhidrasa carbónica tal como dorzolamida, acetazolamida, metazolamida o brinzolamida, un agonista EP4 (tales como los reivindicados en WO 02/24647, WO 02/42268, EP 1114816, WO 01/46140 y WO 01/72268), una prostaglandina tal como latanoprost, travaprost, unoprostona, rescula, S1033 (compuestos puestos de manifiesto en las patentes con N° US. 5,889,052; 5,296,504; 5,422,368; y 5,151,444); un lípido hipotensivo tal como lumigan y los compuestos puestos de manifiesto en las patentes con N° US 5,352,708; un neuroprotector reivindicado en la patente con N° US 4,690,931, particularmente eliprodil y Reliprodil como se puso de manifiesto en WO 94/13275, que incluye memantina; o un agonista de los receptores 5-HT₂ como se puso de manifiesto en PCT/US00/31247, particularmente 1-(2-aminopropil)-3-metil-1H-imidazol-6-ol fumarato y 2-(3-cloro-6-metoxi-indazol-1-il)-1-metil-etilamina. Un Ejemplo de lípido hipotensivo (el grupo ácido carboxílico en una cadena α unida a una estructura básica de prostaglandina que está sustituida con substituyentes electroquímicamente neutros) es este en el cual el grupo ácido carboxílico está substituido con un grupo C₁₋₆ alcoxi tal como OCH₃ (PGF_{2a} 1-OCH₃), o un grupo hidroxil (PGF_{2a} 1-OH).

Los bloqueadores preferidos de los canales de potasio son los bloqueadores de canales de potasio activados con calcio. Más preferentemente los bloqueadores de los canales de potasio con alta conductancia, bloqueadores de canales de potasio activados con calcio (Maxi-K). Los canales Maxi-K son una familia de canales iónicos que son prevalentes en tejidos neuronales, músculo liso y tejidos epiteliales y los cuales son controlados por potencial de membrana y Ca^{2+} intracelular.

La presente invención está basada en el descubrimiento de que los canales maxi-K si están bloqueados, inhiben la producción de humor acuoso mediante la inhibición del soluto neto y evacua H_2O y por ello disminuye la PIO. Este descubrimiento sugiere que los bloqueadores del canal maxi-K son útiles para el tratamiento de otras disfunciones oftalmológicas tales como edema macular y degeneración macular. Es conocido que disminuyendo la PIO se promociona que la sangre fluya a la retina y al nervio óptico. Por lo tanto, los compuestos de esta invención son útiles para el tratamiento del edema macular y/o la degeneración macular.

Se cree que los bloqueadores del canal maxi-K los cuales disminuyen la PIO son útiles para dar lugar a un efecto neuroprotector. Se cree también que son efectivos para aumentar la velocidad de la sangre retinal y en la cabeza del nervio óptico y para incrementar el oxígeno retinal y del nervio óptico mediante la disminución de la PIO, lo cual cuando se da a la vez beneficia a la salud del nervio óptico. Como resultado, esta invención está relacionada con un método para incrementar la velocidad de la sangre retinal y de la cabeza del nervio óptico, incrementando la tensión de oxígeno en el nervio óptico y retinal así como dando lugar a una efecto neuroprotector o una combinación de ellos.

Un número de los medicamentos que se encuentran en el mercado funcionan como antagonistas del canal de potasio. Los más importantes de estos incluyen los compuestos Gliburida, Glipizida y Tolbutamida. Estos antagonistas del canal de potasio son utilizados como agentes antidiabéticos. Los compuestos de esta invención pueden ser combinados con uno o más de estos compuestos para tratar la diabetes.

Los antagonistas del canal de potasio son también utilizados como agentes antiarítmicos de Clase 3 para tratar infartos agudos en humanos. Un número de toxinas que se producen naturalmente son conocidas como bloqueadores de los canales de potasio, estas incluyen Apamin, Iberiotoxin, Charibdotxin, Noxiustoxin, Kaliotoxin, Dendrotoxin(s), péptido degranulador de célula cebada (DCC), y β -Bungarotoxin (β -BTX). Los compuestos de esta invención pueden ser combinados con uno o más de uno de estos compuestos para tratar arritmias.

La depresión está relacionada con la disminución de la liberación de neurotransmisores. Los tratamientos actuales para la depresión incluyen bloqueadores de la captación de neurotransmisores, e inhibidores de las enzimas relacionadas en la degradación de neurotransmisores los cuales actúan prolongando la vida de los neurotransmisores.

5 La enfermedad de Alzheimer también está caracterizada por una disminución de la liberación de neurotransmisores. Tres clases de medicamentos están siendo investigados para tratar la enfermedad del Alzheimer potenciadores colinérgicos tales como medicamentos anticolinesterasa (e.g., fisostigmina (eserina), y Tacrina (tetrahidroaminocridina)); nootrópicos que afectan el metabolismo neuronal con mínimos efectos en otros lugares (e.g., Piracetam, 10 Oxiracetam; y aquellos medicamentos que afectan la vasculatura cerebral tales como una mezcla de mesilatos ergoloides y medicamentos que bloquean el canal de calcio incluyendo Nimodipine. Selegiline, un inhibidor monoamina oxidasa B en cual incrementa la dopamina cerebral y la norepinefrina ha sido descrito que causa mejoras moderadas en algunos pacientes de Alzheimer. Los agentes quelantes de aluminio han sido de interés para aquellos que creen que la enfermedad 15 de Alzheimer es debida a la toxicidad de aluminio. Los medicamentos que afectan al comportamiento han sido empleados, incluyendo neurolépticos, y ansiolíticos. Los ansiolíticos, los cuales son moderadamente tranquilizantes, son menos efectivos que los neurolépticos. La presente invención está relacionada con compuestos nuevos los cuales son utilizados como antagonistas del canal de potasio.

20 Los compuestos dentro del campo de la invención presentan actividad antagonista de los canales de potasio y por ello son útiles en trastornos asociados con un mal funcionamiento del canal de potasio. Un número de desórdenes cognitivos tales como la enfermedad de Alzheimer, pérdida de memoria o depresión pueden beneficiarse del aumento en la liberación de neurotransmisores como serotonina, dopamina o acetilcolina y similares. El bloqueo de los 25 canales Maxi-K mantienen la despolarización celular y por ello mejoran la secreción de estos neurotransmisores vitales.

Los compuestos de esta invención puede estar combinadas con medicamentos anticolinesterasa tales como fisostigmina (eserina) y Tacrine (tetrahidroaminocridina), nootrópicos tales como Piracetam, Oxiracetam, mesilatos ergoloides, bloqueadores selectivos del 30 canal de calcio tales como Nimodipina, o inhibidores de la monoamina oxidasa B tales como Selegilina, en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Los compuestos de esta invención pueden estar también combinados con Apamin, Iberiotoxin, Charibdotoxin, Noxiustoxin, Kaliotoxin, Dendrotoxin(s), péptido degranulador de célula cebada (DCC), β -Bungarotoxin (β -BTX) o una combinación de ellas en el tratamiento de arritmias. Los compuestos de esta

invención pueden más allá estar combinados con Gliburide, Glipizide, Tolbutamide o una combinación de ellos para el tratamiento de la diabetes.

Los Ejemplos de aquí ilustran pero no limitan la invención reivindicada. Cada uno de los compuestos reivindicados son antagonistas del canal de potasio y son por ellos útiles en los desórdenes neurológicos descritos en los cuales es deseable mantener la célula en un estado despolarizado para desarrollar la mayor liberación de neurotransmisores. Los compuestos producidos en la presente invención son combinados con conocidos y adecuados excipientes aceptables para dar lugar a composiciones las cuales pueden ser administradas a mamíferos, incluyendo humanos, para desarrollar un bloqueo efectivo del canal de potasio.

Para el uso en medicina, las sales de los compuestos de fórmula I serán sales farmacéuticamente aceptables. Otras sales, pueden, sin embargo, ser útiles en la preparación de estos compuestos de acuerdo con la invención o sus sales farmacéuticamente aceptable. Cuando el compuesto de la presente invención es ácido, apropiadas "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales preparadas de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables que incluyen bases orgánicas e inorgánicas. Las sales derivadas de las bases inorgánicas incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre, férrica, ferrosa, litio, magnesio, sales mangánicas, manganosa, potasio, sodio, zinc y similares. Particularmente son preferidos el amonio, calcio, magnesio, potasio y sales de sodio. Las sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas substituidas incluyendo las aminas naturalmente substituidas, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenziletilenediamina, dietilamin, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilenediamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas poliamínicas, procaina, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares.

Cuando el compuesto de la presente invención es básico, las sales pueden ser preparadas a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, que incluyen ácidos inorgánicos y orgánicos. Tales ácidos incluyen acético, bencenosulfónico, benzoico, camforsulfónico, cítrico, etanesulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, hidrobromico, hidrocloreico, isetionico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanesulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, ácido p-toluenesulfónico y similares. Particularmente se prefieren ácidos como cítrico, hidrobromico, hidrocloreico, maleico, fosfórico, sulfúrico y tartárico.

35

La preparación de las sales farmacéuticamente aceptables descritas arriba y otras sales farmacéuticamente aceptables está totalmente descrita por Berg *et al.*, "Sales Farmacéuticas," *J. Pharm. Sci.*, 1977:66:1-19.

5 Como se utiliza aquí, se pretende que el término "composición" encierre un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades específicas, así como los productos que resultan, directamente o indirectamente, de la combinación de los ingredientes específicos en las cantidades especificadas.

10 Cuando un compuesto de acuerdo con esta invención es administrado a un sujeto humano, la dosis diaria será normalmente determinada por la prescripción médica, la dosis generalmente variará de acuerdo con la edad, peso, sexo y la sensibilidad del paciente individual, tanto como de la severidad de los síntomas del paciente.

15 Los bloqueadores del canal maxi-K utilizados pueden ser administrados en una cantidad terapéuticamente efectiva intravenosamente, subcutáneamente, tópicamente, transdermalmente, parentalmente, o por cualquier otro método conocido de aquellos que se encuentran en el estado de la técnica.

20 Las composiciones farmacéuticas oftálmicas son preferentemente adaptadas para administración tópica a el ojo en la forma de soluciones, suspensiones, pomadas, cremas o como un inserto sólido. Las formulaciones oftálmicas de este compuesto pueden contener desde 0.01 ppm a 1% y especialmente 0.1 ppm a 1% de medicamento. Dosis más altas como, por Ejemplo, alrededor del 10% o dosis más bajas pueden ser empleadas para dar lugar a la dosis que es efectiva en la reducción de la presión intraocular, tratamiento del glaucoma, incremento de la velocidad de flujo sanguíneo o tensión de oxígeno. En una sola dosis, desde entre 0.01 a 5000 ng, preferentemente de 0.1 a 500 ng, y especialmente de 1 a 100 ng del compuesto puede ser aplicado al ojo humano.

25 La preparación farmacéutica la cual contiene el compuesto puede ser convenientemente mezclada con un transportador farmacéutico orgánico no tóxico, o con un transportador farmacéutico inorgánico no tóxico. Los transportadores farmacéuticamente aceptables típicos son, por Ejemplo, agua, mezcla de agua y solventes miscibles con agua tales como alcoholes de cadena corta o aralcoholes, aceites vegetales, polialquilen glicoles, petróleo
30 basado en gelatina, etil celulosa, etil oleato, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, isopropil miristato y otros transportadores aceptables convencionalmente empleados. La preparación farmacéutica puede también contener sustancias auxiliares no tóxicas tales como emulsionantes, preservantes, agentes humectantes, agentes incorporados y similares, como por Ejemplo, polietilen glicoles 200, 300, 400 y 600, carboceras 1,000, 1,500, 4,000, 6,000 y 10,000,
35 componentes antibacterianos tales como amonios cuaternarios, sales fenilmercúricas conocidas

por tener propiedades esterilizantes en frío y los cuales no son dañinos en el uso, timerosal, metil y propil paraben, bencil alcohol, fenil etanol, ingredientes de tampón tales como borato sódico, acetato sódico, tampones gluconato, y otros ingredientes convencionales tales como sorbitan monolaurato, trietanolamina, oleato, polioxietileno sorbitan monopalmitato, dioctil sódico sulfosuccinato, monotioglicerol, tiosorbitol, ácido etilenediamin tetracético, y similares. Adicionalmente, vehículos oftálmicos adecuados pueden ser utilizados como transportadores media para el presente propósito incluyendo sistemas convencionales de medios de tampón fosfato, medios ácido bórico isotónicos, medios cloruro sódico isotónicos, medios borato sódico isotónicos y similares. La preparación farmacéutica puede ser también en forma de formulación de micropartículas. La preparación farmacéutica puede también estar en forma de inserto sólido. Por Ejemplo, uno puede usar un polímero soluble en agua sólido como transportador para el medicamento. El polímero utilizados para formar el inserto puede ser cualquier polímero no tóxico soluble en agua, por Ejemplo, derivados de celulosa tales como metilcelulosa, carboximetil celulosa sódica, (celulosa de bajo hidroxialquil), hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa; acrilatos tales como sales ácidas poliacrílicas, etilacrilatos, poliacetilamidas; productos naturales tales como gelatina, alginatos, pectinas, tragacanth, karaya, chondrus, agar, acacia; los derivados de almidón tales como acetato de almidón, hidroximetil almidón éteres, hidroxipropil almidón, también como derivados sintéticos tales como polivinil alcohol, polivinil pirrolidona, polivinil metil eter, óxido de polietileno, carbopol neutralizado y goma xantan, goma gellan, y mezclas de dichos polímeros.

Los sujetos adecuados para la administración de la formulación de la presente invención incluyen primates, hombre y otros animales, particularmente hombres y animales domésticos tales como gatos y perros.

La preparación farmacéutica pueden contener sustancias auxiliares no tóxicas tales como componentes antibacterianos los cuales no son dañinos en su uso, por Ejemplo, timerosal, cloruro de benzalconium, metil y propil paraben, bromuro de bencildodecinium, bencil alcohol, o feniletanol; ingredientes del tampón tales como cloruro sódico, borato sódico, acetato sódico, citrato sódico, o tampón gluconato; y otros ingredientes convencionales tales como monolaurato sorbitan, trietanolamina, polioxietileno sorbitan monopalmitato, ácido etilenediamina tetraacético, y similares.

La solución oftálmica o la suspensión puede ser administrada con tanta asiduidad como sea necesaria para mantener un nivel aceptable de PIO en el ojo. Está contemplada la administración a un ojo de un mamífero unas una o dos veces al día.

Para administración tópica ocular las nuevas formulaciones de esta invención puede tomar la forma de soluciones, geles, pomadas, suspensiones, o insertos sólidos,

formulados para una dosis unitaria que comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva del componente activo o alguna multiplicidad de ellos en el caso de terapia combinada.

Los siguientes Ejemplos dados a nivel informativo son demostrativos de la presente invención.

5 Las definiciones de los términos utilizados en los Ejemplos son los siguientes:

MP - Material de partida,

DMSO – dimetil sulfóxido,

CCF – cromatografía de capa fina,

CSG – cromatografía de silica gel,

10 PhMgBr – bromuro de fenilmagnesio

h = hr = hora,

THF – tetrahidrofurano,

DMF – dimetilformamida,

min – minuto,

15 CL/EM – cromatografía líquida/espectrometría de masas,

HPLC – Cromatografía líquida de alto rendimiento,

PyBOP – Benzotriazol-1-iloxitris-(dimetil amino)fosfonio hexafluorofosfato,

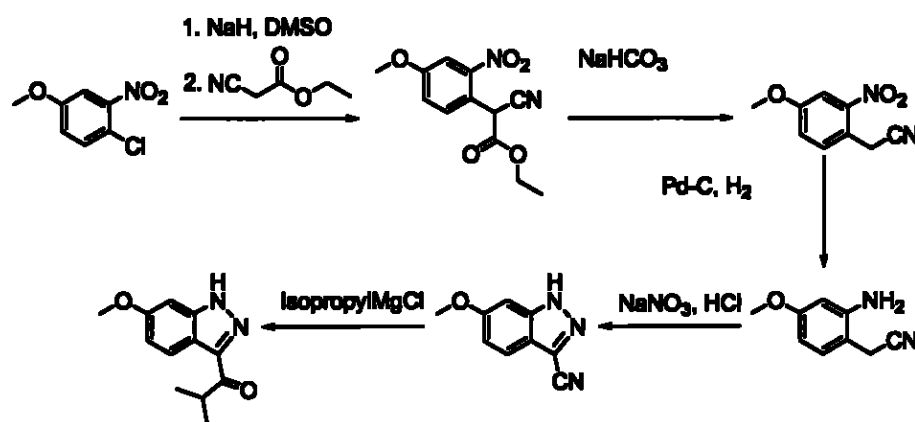
equiv = eq = equivalente,

NBS – N-Bromosuccinamida y

20 AIBN – 2,2'-azobisisobutironitrilo.

Los compuestos de esta invención puede ser realizados, con modificaciones donde sea apropiado, de acuerdo al Esquema 1. Los Ejemplos 1-3 son también producidos de acuerdo con el Esquema 1.

Scheme 1

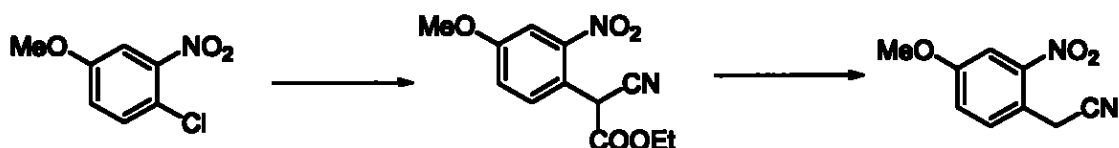


A4

En el Esquema 1 el nitroanisol es brominado utilizando NBS, AIBN y benzoyl peróxido. El tratamiento del bromonitroanisol con cianuro de potasio rindió el cianonitroanisol. La conversión del grupo nitro a una amina es realizado por hidrogenación. La amina es luego tratada con nitrito sódico y HCl para rendir el anillo de indazol. En esta reacción tan pronto como el diazonio es generado por nitrosación de la mitad de anilina es retenido intramolecularmente por el cianuro bencil ácido. La tautomerización del resultado derivado da el núcleo de indazol. El tratamiento del nitrilo con un Grignard seguido de la hidrólisis del complejo resultante imino-magnesio da la deseada alquil/aril cetona.

10

Ejemplo Preparativo 1



15

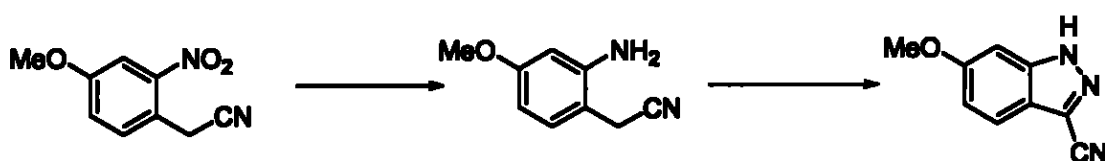
En un matraz de 500 mL se añadió 336 mmoles (13.44g; 60%) de NaH. Bajo argón se añadió 150 mL de DMSO, seguido de la adición gota a gota de 32 mL de etil cianoacetato (2.2 equiv.; 352 mmloes) a 5° C. Después de todas las adiciones la reacción se templó hasta temperatura ambiente durante 1h. 30 g del nitro benceno de partida derivado fue añadido como polvo (160 mmoles). La mezcla de reacción fue calentada en un sistema cerrado a 90°C durante 8 horas. La acidificación y el trabajo estándar dio un residuo aceitoso en bruto el cual fue purificado sobre una columna de silica gel para dar 39 g del producto cristalino deseado el cual fue decarboxilado para dar el bencil nitrilo como sigue. Treinta y ocho gramos del MP obtenido arriba se disolvieron en 400 mL de carbonato sódico 1N. La solución homogénea fue agitada a temperatura ambiente durante dos días. El análisis de CCF indicó la competencia de la reacción. La mezcla de reacción fue acidificada y extraída con etil acetato (100 mL X 4). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron y el residuo fue objeto de CSG para dar el producto deseado.

20

25

¹H RMN CDCL₃: 7.72 (1H, d, J = 3 Hz); 7.61 (1H, d, J = 8.5 Hz); 7.25 (1H, dd, J = 3 y 8.5 Hz); 4.17 (2H, s); 3.94 (3H, s). CLEM [M+H] = 193.

Ejemplo Preparativo 2



47

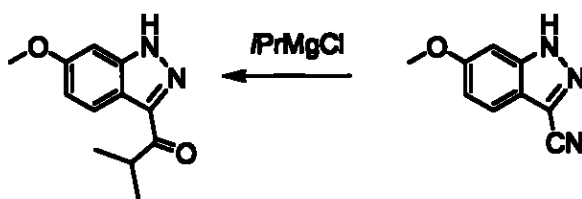
45

Se disolvieron 10g de bencilnitrilo derivado en 20 mL THF seguido de la dilución con 50 mL de metanol. La mezcla de reacción fue acogida en un tubo de presión, se añadió Pd-C (10% wt/ 10 mol %) y la mezcla de reacción se hidrogenó a 40 psi. Después de que la cantidad de hidrógeno requerida para la reducción del grupo NO₂ fue consumida la reacción fue parada. El análisis con

- 5 CCF indicó una conversión mancha a mancha. La mezcla de reacción se filtró a través del relleno de celita y el filtrado fue concentrado hasta un sólido y utilizado directamente en el siguiente paso. La anilina derivada en bruto (se disolvió en 52 mmoles /y se suspendió en HCl 2N (150 mL), enfriada a 5 °C seguida de la adición de 5.4g de nitrito sódico en 10 mL de agua. La mezcla de reacción fue agitada durante una hora calentando gradualmente a temperatura ambiente. El
- 10 análisis CCF indicó el consumo completo del MP y la formación de una nueva mancha. La mezcla de reacción fue extraída con etil acetato (100 mL X 4); la fase orgánica fue recogida, secada y concentrada. El residuo fue purificado por CSG para dar el producto deseado. CLEM [M+H] = 174

15

Ejemplo Preparativo 3



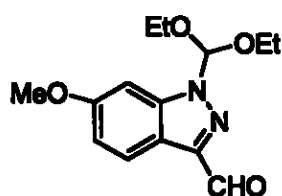
Se pesó 4.15 g de indazol y agua azeotrópica con 2 tolueno (100 ml) de lavado, retirando el tolueno azeotropo mediante rotavapor. Se secó minuciosamente bajo alto vacío y se desarrolló purgas de argón. Se disolvió en 40 ml de THF seco y 92 ml de éter seco bajo argón, Se enfrió a

20 5°C en un baño de agua helada. Se añadió 3 eq de cloruro de isopropilmagnesio ((6 ml de una solución 2M en THF) y se agitó durante 0.5 hr a temperatura ambiente. Con cuidado se añadió HCl 1N (240 ml) y se agitó durante 1 h. Se monitorizó la reacción mediante CCF. Se extrajo con EtOAc, se llevó al rotavapor y se produjo el producto deseado.

CLEM [M+H] = 219

25

Ejemplo Preparativo 4



4B

Paso A: 100 g de 2-fluoro-4-metoxi-acetofenona en 400 mL de etilen glicol fue agitado a temperatura ambiente con hidrazina (0.624 mol, 20 g) durante 4h después de la cual la mezcla de reacción fue calentada a 150 °C durante 48h. El análisis de CCF indicó la reacción completa. La mezcla de reacción se separó en diclorometano y aguas madre. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó hasta un sólido. Se re-cristalizó a partir de hexano/diclorometano para dar 6-metoxi-3-metil-1H-indazol.

¹H RMN (CDCl₃): 7.5 (1H, d, 7.5 Hz); 6.8 (2H, m); 3.8 (3H, s); 2.55 (3H, s)

CLEM [M+H] = 163

- 10 78g de 6-metoxi-3-metil-1H-indazol fue disuelto en 1L de MeCN conteniendo 1.1 equiv de tri-etil amina, 0.2 equiv de DMAP fueron enfriados a -5 °C; seguido por la adición lenta de Boc₂O (1.1 equiv) en 200 mL de MeCN. Después de agitar durante 2h la reacción a temperatura ambiente la mezcla de reacción fue evaporada a un aceite el cual fue separado entre EtOAc y aguas madre, secado sobre sulfato de sodio y evaporado. El residuo fue aplicado a una corta CSG
- 15 y eluido con 15% EtOAc en hexano. La evaporación dio el producto Boc-prottegido.

¹H RMN (CDCl₃): 7.6 (1H, bs); 7.42 (1H, d, J = 7.5 Hz); 6.85 (1H, dd); 3.8 (3H, s); 2.5 (3H, s); 1.7 (9H, s)

CLEM [M+H] = 263

20

100 g de indazol BOC-prottegido fue disuelto en 600 mL de CCl₄, seguido por la adición de 1.1 equiv de NBS y 0.2 equiv de Bz₂O. La mezcla de reacción fue purgada en vacío con argón y puesta a reflujo durante 5h en presencia de la luz de una lámpara solar. La mezcla de reacción fue filtrada sobre una pieza de SG y concentrado. El residuo de aceite fue purificado sobre una corta CSG. Se obtuvieron mono-bromuro y una mezcla de fracciones de di-bromo derivado.

25

mono-bromuro: ¹H RMN (CDCl₃): 7.7 (1H, d, 7.5 Hz); 7.6 (1H, bs); 6.95 (1H, dd); 4.7 (2H, s); 3.9 (3H, s); 1.7 (9H, s);

di-bromuro: ¹H RMN (CDCl₃): 8.05 (1H, d, J = 7.5 Hz); 7.6 (1H, bs); 7.0 (1H, dd); 6.85 (1H, s); 3.9 (3H, s); 1.7 (9H, s);

30

A una solución de dibromuro (23.2g) en ácido acético se añadió acetato de sodio (22.5g). La mezcla fue emplazada en un baño de aceite y puesta a reflujo durante un par de horas hasta que se completó la reacción. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente y luego se vertió en

47

hielo/agua para dar el compuesto deseado como un sólido blanco grisáceo. El sólido se aisló por filtración y se secó sobre atmósfera de nitrógeno.

^1H RMN (CDCl_3) : δ 10.23 (1H, s); 8.19 (1H, d); 7.02 (1H, dd); 6.96 (1H, d); 3.90 (3H, s).

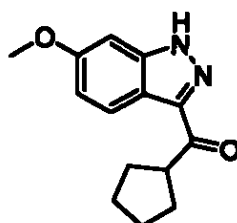
Paso B:

- 5 Al intermedio del Paso A se añadió trietil ortoformato (40ml) y se calentó a 130°C durante un par de horas. La mezcla resultante fue concentrada hasta sequedad para dar el compuesto principal como un sólido marrón.

^1H RMN (DMSO) : δ 10.08 (1H, s); 7.98 (1H, d); 7.25 (1H, d); 7.02 (1H, dd); 6.81 (1H, s); 3.82 (3H, s); 3.52 (4H, q); 1.11 (6H, t).

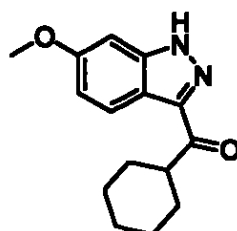
10

Ejemplo Preparativo 5



- A una solución del intermedio del Ejemplo preparativo 2 (1.00 g, 5.75 mmol) disuelta en THF (15 mL) se añadió bromuro de ciclopentil magnesio (6.32 mL, 12.65 mmol) a 0°C . Se permitió a la reacción templarse a temperatura ambiente y luego fue envejecida con NH_4Cl saturado hasta terminación. La mezcla de reacción resultante fue extraída con EtOAc y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con aguas madre, secadas sobre MgSO_4 , y concentradas *in vacuo*. El producto fue purificado vía cromatografía en gel SiO_2 para rendir 580 mg del producto deseado. ^1H RMN (CDCl_3) δ : 1.702 (2 H, m), 1.803 (2 H, m), 2.005 (4 H, m), 3.904 (3 H, s), 4.070 (1 H, m), 6.915 (1 H, s), 7.010 (1 H, d), 8.272 (1 H, d).
- 15
- 20

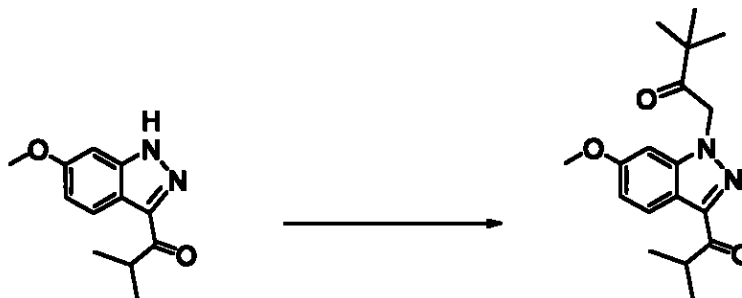
Ejemplo preparativo 6



50

El compuesto deseado fue preparado por un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo Preparativo 5, pero se utilizó bromuro de ciclohexil magnesio en vez de bromuro de ciclopentil magnesio. ^1H RMN (CDCl_3) δ : 1.327 (1 H, m), 1.479 (2 H, m), 1.604 (2 H, m), 1.781 (1 H, m), 1.861 (2 H, m), 2.000 (2 H, m), 3.641 (1 H, m), 3.902 (3 H, s), 6.923 (1 H, s), 7.008 (1 H, d), 8.259 (1 H, d).

Ejemplo 1

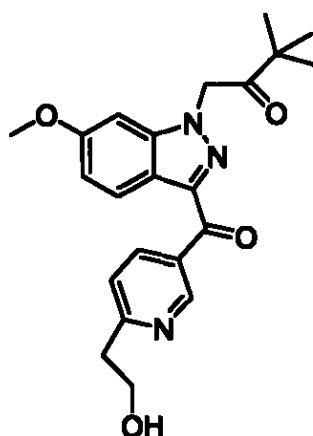


Indazol (0.60 mmoles del Ejemplo Preparativo 3) material de partida obtenido como arriba fue disuelto en DMF (3 mL) seguido de la adición de hidruro sódico (0.88 mmoles) . La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, seguido por la adición de tert-butil bromo acetato (0.669 mmoles). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 30 min. El análisis en CCF y CL-EM indicó el completo consumo del material de partida concurrente con la formación de una nueva mancha producto. La mezcla de reacción fue envejecida añadiendo agua. El trabajo estandar acuoso seguido por la purificación del producto en bruto mediante CSG dio en producto deseado en forma de sólido blanco.

^1H RMN en CDCl_3 : 8.22 (1H, d, $J = 9$ Hz); 6.97 (1H, dd, $J = 2$ and 9 Hz); 6.5 (1H, d $J = 2$ Hz); 5.4 (2H, s); 3.94 (3H, s); 2.8 (1H, m); 1.38 (9H, s); 1.27 (6H, d, $J = 6.5$ Hz).

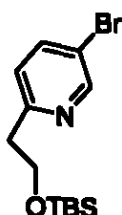
CLEM = $[\text{M}+\text{H}] = 317$

Ejemplo 2



1-(3-((6-(2 hidroxietil)piridina-3-il)carbonil)-6-metoxi-1H-indazol-1-il)-3,3-dimetilbutan-2-ona

5 Paso A:



A una solución de 2,5-dibromopiridina (2.4g) en tolueno se añadió tributilaliltin (3.4 ml) y diclorobis(trifenilfosfina) paladio (0.7g) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla fue puesta a reflujo durante un par de horas y concentrado bajo presión reducida. El residuo fue re-disuelto en "eter húmedo" y se añadió DBU (3ml) lentamente para dar una solución turbia. La mezcla se filtró a través de silica gel y se concentró. El residuo se disolvió en una solución metileno cloruro/metanol=1/1 y se enfrió a -78°C . A esta solución se burbujeó ozono hasta que la mezcla de reacción cambió a color azul. La reacción se templó a 0°C y se añadió una porción adecuada de borohidruro de sodio (0.5g). Después de agitar a 0°C durante 1 hora, la mezcla fue vertida en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con NaOH_{aq} 1N, aguas madre, secado (MgSO_4), y concentrado bajo presión reducida para proporcionar el alcohol en bruto. El alcohol fue purificado con silica gel (cloruro de metileno/ etil acetato=1/1) para dar el alcohol deseado. A una solución de alcohol en cloruro de metileno se le añadió imidazol (0.4g) y TBS-Cl (0.8g) a 0°C . La mezcla se agitó durante 1 hora. La reacción fue vertida en 0.1 N HCl_{aq} y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con aguas madre, secada (MgSO_4)

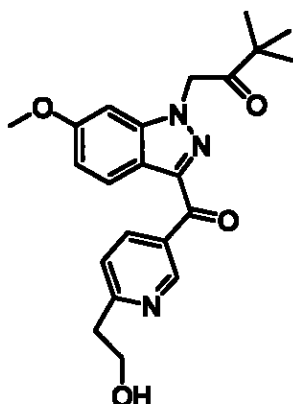
50

y evaporada. El residuo se purificó en silica gel (100% cloruro de metileno) para dar el compuesto deseado.

^1H RMN (CDCl_3) : δ 8.61 (1H, d); 7.73 (1H, dd); 7.14 (1H, d); 3.97 (2H, t); 2.96 (2H, t); 0.86 (9H, s); -0.02 (6H, s).

5

Paso B:



El compuesto deseado fue preparado mediante un procedimiento similar al descrito en, los pasos 5, 6, 7, y 8 del Ejemplo 5. Este compuesto se purificó en silica gel (hexano/ etil acetato=1/3).

10 ^1H RMN (CHCl_3) : δ 9.53 (1H, d); 8.54 (1H, dd); 8.35 (1H, d); 7.37 (1H, d); 7.07 (1H, dd); 6.56 (1H, d); 5.45 (2H, s); 4.11 (2H, t); 3.90 (3H, s); 3.18 (2H, t); 1.38 (9H, s).
CL-EM (M+H)=396.2.

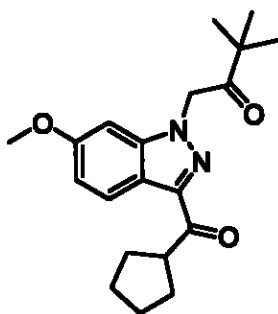
15 Los Ejemplos 3-5 como se muestra abajo fueron realizados, con alguna modificación del compuesto deseado del Ejemplo Preparativo 6, mediante alquilación del indazol como se describió en el Ejemplo 1. Adicionalmente, análogos de los Ejemplos 1 y 4 pueden ser preparados siguiendo análogos procedimientos análogos utilizando el indazol del Ejemplo Preparativo 4 o alternativamente otro indazol preparado siguiendo el procedimiento descrito aquí.

20

25

53

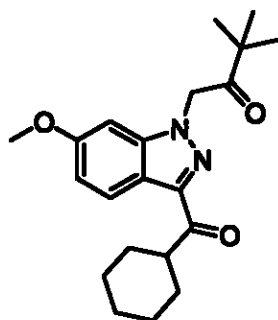
Ejemplo 3



A 195 mg de NaH (dispersión al 60 % en aceite lavada con hexano) se añadió DMF (10 mL) y el intermedio 3 (597 mg, 2.44 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min antes de añadir 1-cloropinacolona (3.81 mL, 2.92 mmol). Después de 20 min la reacción se envejeció con H₂O y se diluyó con EtOAc. La capa acuosa fue extraída con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O, aguas madre, secada en MgSO₄, y concentrada *in vacuo*. El material en bruto fue purificado via cromatografía en silica gel para rendir.

¹H RMN (CDCl₃) δ : 1.361 (9 H, s), 1.683 (2 H, m), 1.788 (2 H, m), 1.974 (4 H, m), 3.872 (3 H, s), 4.029 (1 H, m), 5.372 (2 H, s), 6.514 (1 H, s), 6.986 (1 H, d), 8.267 (1 H, d).

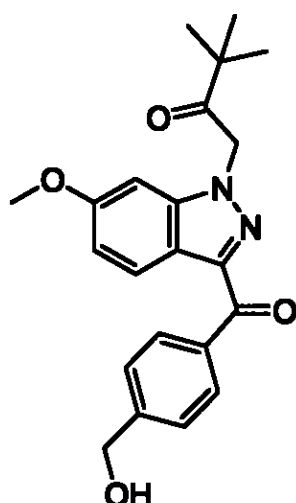
Ejemplo 4



Utilizando el Ejemplo Preparativo 8, este compuesto se preparó como se describió en el Ejemplo 3. El compuesto principal se purificó vía cromatografía de plato preparatoria SiO₂. ¹H RMN (CDCl₃) δ : 1.285-1.575 (15 H, m), 1.833 (2 H, d), 1.994 (2 H, d), 3.615 (1 H, m), 3.860 (3 H, s), 5.372 (2 H, s), 6.490 (1 H, s), 6.981 (1 H, d), 8.254 (1 H, d).

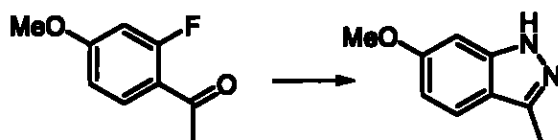
52

Ejemplo 5



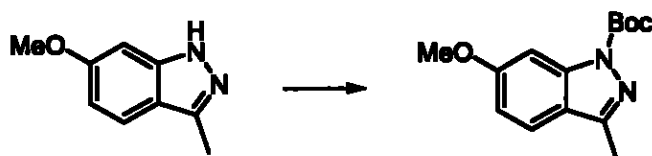
di-tert-butyl 4-([1-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-6-metoxi-1-H-indazol-3-il]carbonil)hidroxil etil bencil

5

Paso 1

100 g de fluoro-acetofenona en 400 mL de etilen glicol se agitaron a temperatura ambiente con hidrazina (0.624 mol, 20 g) durante 4h después de lo cual la mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 48h. El análisis CCF indicó que se completó la reacción. La mezcla de reacción se separó en diclorometano y aguas madre. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sólido. Se re-cristalizó desde hexano/diclorometano para dar indazol.

¹H RMN (CDCl₃): 7.5 (1H, d, 7.5 Hz); 6.8 (2H, m); 3.8 (3H, s); 2.55 (3H, s)
CLEM [M+H] = 163

Paso 2

55

6-metoxi-3-metil-1-H
indazol

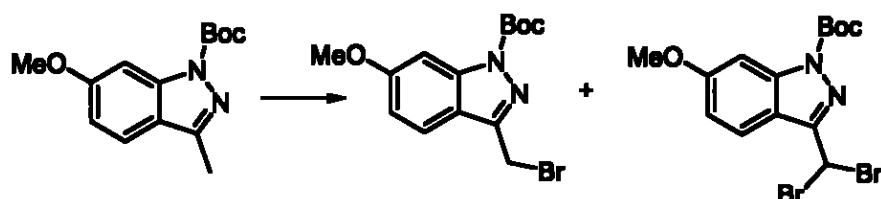
tert-butil-6-metoxi-3-metil-
1-indazol-carboxilato

78g de indazol fueron disueltos en 1L de MeCN que contiene 1.1 equiv de tri-etil amina, 0.2 equiv de DMAP se enfriaron a -5 °C; seguido por una lenta adición de Boc2O (1.1 equiv) en 200 mL de MeCN. Después de agitar durante 2h la reacción a temperatura ambiente la mezcla de reacción se evaporó a un aceite el cual fue separado entre EtOAc y aguas madre, secado sobre sulfato sódico y evaporado. El residuo se aplicó a una corta CSG y eluido con 15% EtOAc en hexano. La evaporación dio el producto.

¹H RMN (CDCl₃): 7.6 (1H, bs); 7.42 (1H, d, J = 7.5 Hz); 6.85 (1H, dd); 3.8 (3H, s); 2.5 (3H, s); 1.7 (9H, s)

CLEM [M+H] = 263

Paso 3



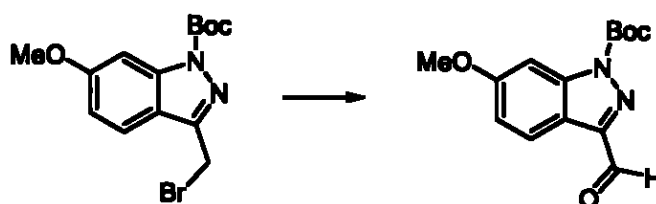
100 g de indazol se disolvieron en 600 mL de CCl₄, seguido por una adición de 1.1 equiv de NBS y 0.2 equiv de Bz₂O. La mezcla de reacción fue purgada al vacío con argón y puesta a reflujo durante 5h en presencia de luz de una lámpara solar. La mezcla de reacción fue filtrada a través de un relleno de SG y concentrada. El residuo aceitoso fue purificado en una corta CSG.

Se obtuvo 85 g de bromuro puro. Las fracciones mezcladas rindieron di-bromo derivado

mono-bromuro: ¹H RMN (CDCl₃): 7.7 (1H, d, 7.5 Hz); 7.6 (1H, bs); 6.95 (1H, dd); 4.7 (2H, s); 3.9 (3H, s); 1.7 (9H, s);

di-bromuro: ¹H RMN (CDCl₃): 8.05 (1H, d, J = 7.5 Hz); 7.6 (1H, bs); 7.0 (1H, dd); 6.85 (1H, s); 3.9 (3H, s); 1.7 (9H, s);

Paso 4



3-(bromometil)-6-metoxi-
1-H-indazol

t-butil-3-formil-6-metoxi-
1-H-indazol-1-carboxilato

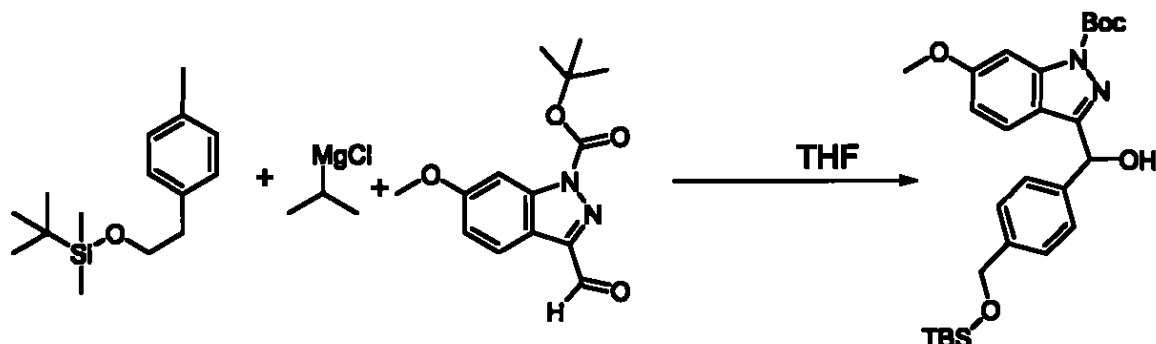
5 g de bromuro se disolvieron en 10 mL de DMSO, enfriado a 0 C seguido de la adición de 2.5 equiv de TMANO (trimetil amina N-óxido). La reacción se agitó durante 0.5h luego un trabajo

estandar y se filtró a través de un relleno de SG para dar el producto deseado cuantitativamente.

CLEM [M+H] = 277

¹H RMN (CDCl₃): 10.2 (1H, s); 8.1 (1H, d, J = 7.5 Hz); 7.6 (1H, bs); 7.0 (1H, dd); 3.9 (3H, s); 1.7 (9H, s);

Paso 5



Los artículos de cristal fueron secados a llama bajo alto vacío.

Al iodo-bencil alcohol derivado puro (3.6 g, 10 mmol) en el frasco se le añadió lentamente isopropilMgCl (5 mL, solución 2M). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 hr, se

añadió el indazol derivado (1.1g, 4 mmol) en 15 mL THF. La mezcla de reacción se agitó a

temperatura ambiente durante 2 hr. La CL-EM mostró que la reacción fue completa. Se vertió la

mezcla de reacción en 30 mL de NH₄Cl saturado, seguido de la adición de 40 mL de éter. La

capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con éter (40 mL). Las capas orgánicas

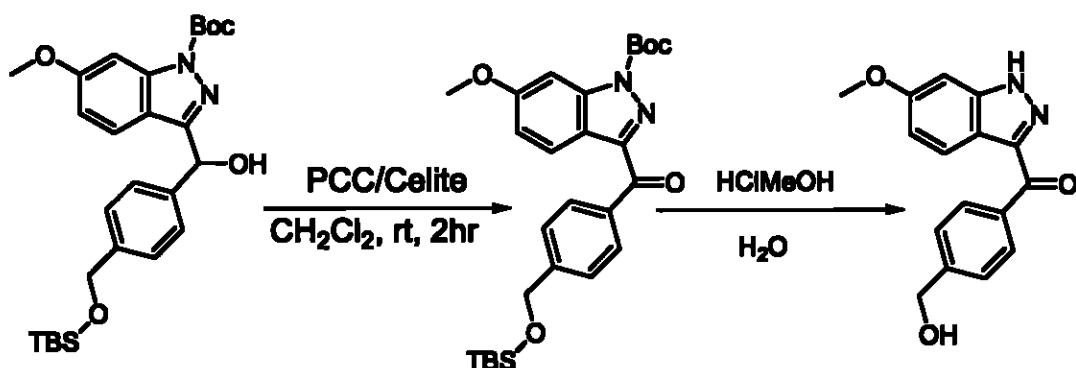
combinadas fueron lavadas con K₂CO₃ (2x30 mL) saturado, agua (40 mL) y aguas madre (20

mL). El solvente fue eliminado, el residuo fue utilizado durante el siguiente paso de reacción sin

más purificaciones. CLEM [M+H] = 499

Pasos 6 y 7

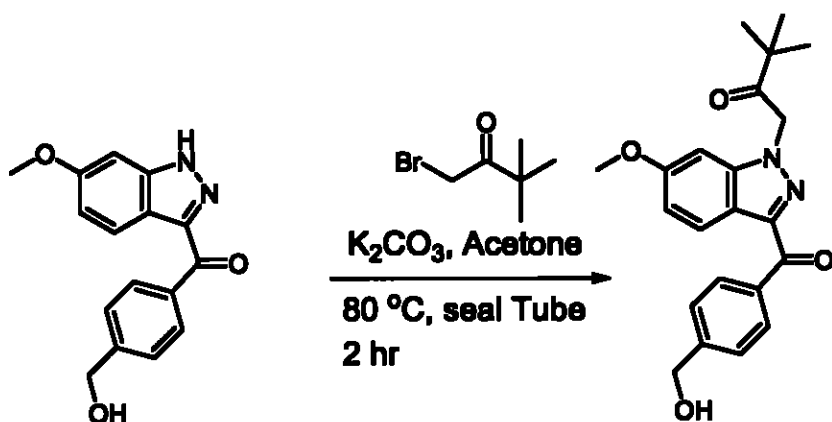
55



A una solución de indazol (en bruto desde el paso 5) en 20 mL de diclorometano se añadió 5 g de celita y 4.3 g de PCC (MW 215.56, ~2 eq). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr. La CL-EM mostró que la reacción se completó CLEM [M+H] = 497. La mezcla de reacción se filtró. El solvente se eliminó, el residuo se disolvió en 10 mL de MeOH, y se añadió 20 mL de HCl 2N. Después de agitar durante 1 hr a temperatura ambiente los análisis CLEM y CCF indicaron que la reacción fue completa. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2x30 mL). El solvente se extrajo, el residuo se utilizó para el siguiente paso de reacción sin más purificaciones. CLEM [M+H] = 283

10

Paso 8



A una solución de indazol (342 mg de producto en bruto del paso 7, ~10 mmol)) en 15 mL de acetona se añadió 1.5 g de K₂CO₃ y 1.5 mL Bromopinacolona (Mw179.06, d1.326, 2.0 g, 11mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C en un tubo sellado durante 2 hr. Después de filtrar las sales, el solvente se eliminó, el residuo se purificó por HPFC para dar el producto en forma de sólido blanco.

15

JB

56

^1H RMN (CDCl_3) = 8.3 (3H, m); 7.5 (1H, d, $J = 7.5$ Hz); 7.05 (1H, dd); 7.6 (1H, bs); 5.4 (2H, s); 4.8 (2H, bs); 3.9 (3H, s); 1.38 (9H, s)
 CLEM $[\text{M}+\text{H}] = 381$

5 ENSAYOS FUNCIONALES

A. Canal Maxi-K

La identificación de los inhibidores del canal Maxi-K puede ser efectuada utilizando tecnología Aurora Biosciences, y está basada en la habilidad de expresión de los canales Maxi-K para fijar el potencial de reposo celular después de la transfección transitoria de ambas subunidades α y β del canal en células TsA-201. En la ausencia de inhibidores, las células muestran un potencial de membrana hiperpolarizado, negativo en el interior, cercano a E_K (-80 mV) el cual es una consecuencia de la actividad del canal Maxi-K. La obstrucción del canal Maxi-K causará la despolarización de la célula. Los cambios en el potencial de membrana pueden ser determinados con transferencia de energía de resonancia fluorescente voltaje-sensitiva (FRET) los pares tintados que usan dos componentes, un donante coumarin (CC_2DMPE) y un aceptor oxanol ($\text{DiSBAC}_2(3)$). El oxanol es un anión lipofílico y distribuye a través de la membrana en función del potencial de membrana. Bajo condiciones normales, cuando el interior de la célula es negativo respecto al exterior, el oxanol es acumulado en la lámina más externa de la membrana y la excitación del coumarin será la causa para que ocurra FRET. Las condiciones que llevan a la despolarización de la membrana causarán que el oxanol se redistribuya en el interior de la célula, y, como consecuencia un decrecimiento en FRET. Así, el ratio de cambio (donor/aceptor) se incrementa después de la despolarización de la membrana.

La transfección transitoria del canal Maxi-K en células TsA-201 pueden ser llevadas a cabo como se describió previamente (Hanner et al. (1998) J. Biol. Chem. 273, 16289-16296) utilizando FUGENE6™ como reactivo de transfección. Veinticuatro horas después de la transfección, las células son recogidas en Ca^{2+} - Mg^{2+} -libre Dulbecco's fosfato-tampón salino (D-PBS), se sometió a centrifugación, se depositó en 96-pocillos poli-d-lisina de platos cubiertos a una densidad de 60,000 células/pocillo, e incubadas durante la noche. Las células son luego lavadas 1x con D-PBS, y cargadas con 100 μl de 4 μM CC_2DMPE -0.02% plurónico-127 en D-PBS. Las células son incubadas a temperatura ambiente durante 30 min en la oscuridad. Después, las células son lavadas 2x con D-PBS y cargadas con 100 μl de $\text{DiSBAC}_2(3)$ 6 μM en (mM): 140 NaCl, 0.1 KCl, 2 CaCl_2 , 1 MgCl_2 , 20 Hepes-NaOH, pH 7.4, 10 glucosa. Los compuestos test son diluido en esta solución, y añadidas al mismo tiempo. Las células son incubadas a temperatura ambiente durante 30 min en la oscuridad.

39

57

Los platos son cargados en un instrumento de sonda de lectura voltaje/i3n (VIPR), y la emisi3n fluorescente de ambos CC₂DMPE y DiSBAC₂(3) son recogidos durante 10seg. En este punto, 100 µl de soluci3n de alto-potasio (mM): 140 KCl, 2 CaCl₂, 1 MgCl₂, 20 Hepes-KOH, pH 7.4, 10 glucosa son a3adidos y la emisi3n fluorescente de ambos tintados dejados durante 10 seg. adicionales. La raz3n CC₂DMPE/DiSBAC₂(3), antes de la adici3n de la soluci3n de alto-potasio igual a 1. En ausencia de inhibidor, el radio despu3s de la adici3n de soluciones de alto-potasio varía entre 1.65-2.0. Cuando el canal Maxi-K ha sido completamente inhibido por un estandar conocido o compuesto test, la raz3n se mantiene en 1. Es posible, por tanto, titular la actividad del inhibidor del canal Maxi-K monitorizando el cambio concentraci3n-dependiente en la raz3n de fluorescencia.

Se encontr3 que los compuestos de esta invenci3n causan inhibici3n concentraci3n-dependiente de la raz3n de fluorescencia con IC₅₀'s en el rango de alrededor de 1nM a alrededor de 20 µM, m3s preferentemente de alrededor de 10 nM a alrededor de 500 nM.

15 B. Ensayos electrofisiol3gicos de los efectos del compuesto de los canales de potasio de alta-conductancia c3lcico-activados

C3lulas humanas del epitelio ciliares no pigmentadas

La actividad de los canales (maxi-K) de potasio de alta conductancia c3lcico-activados en c3lulas epiteliales ciliares no pigmentadas fue determinado utilizando m3todos electrofisiol3gicos. Las corrientes a trav3s de canales maxi-K fueron recogidos en la configuraci3n dentro-fuera en la t3cnica patch clamp, donde la soluci3n de la pipeta afronta la cara extracelular del canal y la soluci3n de ba3o afronta la cara intracelular. Los parches aislados contienen de uno a alrededor de cincuenta canales maxi-K. Los canales Maxi-K fueron identificados por su conductancia de canal 3nica larga (250-300 pS), y mediante la sensibilidad de la puerta del canal al potencial de membrana y a la concentraci3n intracelular de calcio. Las corrientes de membranas fueron recogidas utilizando t3cnicas electrofisiol3gicas estandar. Las pipetas de cristal (Garner 7052) fueron atraídas en dos estados con un atractor Kopf (modelo 750), y el electrodo de resistencia fue 1-3 megohms cuando se llen3 con salina. Las corrientes de membranas fueron recogidas con EPC9 (Instrumentos HEKA) o Axopatch 1D (Instrumentos Axon) amplificadores, y la conversi3n digital fue hecha con interfaces ITC-16 (Instrutech Corp). Las pipetas fueron rellenas con (mM); 150 KCl, 10 Hepes, 1 MgCl₂, 0.01 CaCl₂, 3.65 KOH, pH 7.20. La soluci3n de ba3o (intracelular) fue id3ntica, excepto, en algunos casos, el calcio se retir3, EGTA 1 mM fue a3adido y KCl 20 mM fueron reemplazados con KF 20 mM para

60

eliminar el calcio para testar la sensibilidad al calcio de las puertas del canal. Los medicamentos fueron aplicados a la cara intracelular del canal mediante baño de perfusión.

Las células epiteliales ciliares humanas no-pigmentadas crecieron en un cultivo de tejidos como se describió (Martin-Vasallo, P., Ghosh, S., y Coca-Prados, M., 1989, J. Cell. Physiol. 141, 243-252), y dispuesto en una cubierta de cristal antes de usar. Una alta resistencia de aislamiento (>1 Gohm) se formaron entre la pipeta y la cara de la célula, y los parches de dentro y fuera fueron aislados. Los canales Maxi-K en el parche fueron identificados por las propiedades de apertura y cierre, la probabilidad de abrir el canal se incrementaba en respuesta a la despolarización de membrana y al calcio intracelular elevado. En parches utilizados en análisis farmacológicos, suprimiendo el calcio intracelular se eliminaba las corrientes de voltage apertura cierre. Las corrientes Maxi-K fueron medidas después de los pasos de despolarización de voltaje o las salidas que causaron la apertura de los canales.

Los compuestos de esta invención fueron aplicados a la cara intracelular del canal en concentraciones apropiadas (0.001 to 100 μ M). Los compuestos redujeron la probabilidad de apertura de canales, y este efecto fue reversible lavando los compuestos desde una cámara experimental. El IC50 para bloquear los canales maxi-K bajo estas condiciones para los compuestos de esta invención estuvieron en los rangos desde alrededor de 0.5 nM a alrededor de 10 μ M.

20

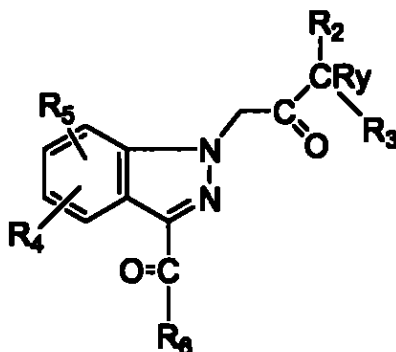
25

30

35

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de fórmula estructural I:



Formula I

5 o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero, diastereómero o mezcla de ellos:

donde,

R representa hidrógeno, o C₁₋₆ alquil;

R_Y representa H, o C₁₋₆ alquil;

10 R_w representa H, C₁₋₆ alquil, -C(O)C₁₋₆ alquil, -C(O)OC₁₋₆ alquil, -SO₂N(R)₂, -SO₂C₁₋₆ alquil, -SO₂C₆₋₁₀ aril, NO₂, CN o -C(O)N(R)₂;

R₂ representa hidrogeno, C₁₋₁₀ alquil, OH, C₂₋₆ alquenil, -(CH₂)_nO(CH₂)_mOR, -(CH₂)_nC₁₋₆ alcoxi, -(CH₂)_nC₃₋₈ cicloalquil, -(CH₂)_nC₃₋₁₀ heterociclil, o -(CH₂)_nC₆₋₁₀ aril, dicho alquil, heterociclil, o aril opcionalmente substituido con de 1 a 3 grupos seleccionados de R^a;

15 R₃ representa hidrógeno, C₁₋₁₀ alquil, -(CH₂)_nC₃₋₈ cicloalquil, -(CH₂)_nC₃₋₁₀ heterociclil, -(CH₂)_nCOOR, -(CH₂)_nC₆₋₁₀ aril, nitro, ciano o halógeno, dicho alquil, heterociclil, o aril opcionalmente substituido con de 1 a 3 grupos de R^a;

20 R₄ y R₅ independientemente representan hidrógeno, C₁₋₆ alcoxi, OH, C₁₋₆ alquil, COOR, SO₄C₁₋₆ alquil, COC₁₋₆ alquil, SO₃H, -O(CH₂)_nN(R)₂, -O(CH₂)_nCO₂R, -OPO(OH)₂, CF₃, OCF₃ -N(R)₂, nitro, ciano, C₁₋₆ alquilamino, o halogeno; y

25 R₆ representa hidrógeno, C₁₋₁₀ alquil, -(CH₂)_nC₆₋₁₀ aril, -(CH₂)_nC₃₋₁₀ heterociclil, -(CH₂)_nC₃₋₈ cicloalquil, dicho aril, heterociclil y alquil opcionalmente substituidos con de 1 a 3 grupos seleccionados de R^a, donde el R^a(s) puede estar unido a algún átomo de carbono o heteroátomo seleccionado entre N y S;

R₈ representa -(CH₂)_nC₃₋₈ cicloalquil, -(CH₂)_n 3-10 heterociclil, C₁₋₆ alcoxi o -(CH₂)_nC₅₋₁₀ heteroaril, -(CH₂)_nC₆₋₁₀ aril dicho heterociclil, aril o heteroaril opcionalmente substituido con

60

de 1 a 3 grupos seleccionados entre R^a;

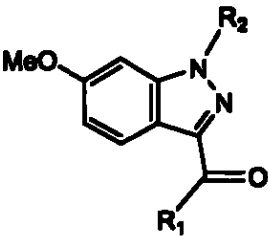
- R^a representa F, Cl, Br, I, CF₃, N(R)₂, NO₂, CN, -O-, -COR₈, -CONHR₈, -CON(R₈)₂, -O(CH₂)_nCOOR, -NH(CH₂)_nOR, -COOR, -OCF₃, CF₂CH₂OR, -NHCOR, -SO₂R, -SO₂NR₂, -SR, (C₁-C₆ alquil)O-, -(CH₂)_nO(CH₂)_mOR, -(CH₂)_nC₁₋₆ alcoxi, (aril)O-, -(CH₂)_nOH, (C₁-C₆ alquil)S(O)_m-, H₂N-C(NH)-, (C₁-C₆ alquil)C(O)-, (C₁-C₆ alquil)OC(O)NH-, -(C₁-C₆ alquil)NR_w(CH₂)_nC₃₋₁₀ heterociclil-R_w, -(C₁-C₆ alquil)O(CH₂)_nC₃₋₁₀ heterociclil-R_w, -(C₁-C₆ alquil)S(CH₂)_nC₃₋₁₀ heterociclil-R_w, -(C₁-C₆ alquil)-C₃₋₁₀ heterociclil-R_w, -(CH₂)_n-Z¹-C(=Z²)N(R)₂, -(C₂₋₆ alquenil)NR_w(CH₂)_nC₃₋₁₀ heterociclil-R_w, -(C₂₋₆ alquenil)O(CH₂)_nC₃₋₁₀ heterociclil-R_w, -(C₂₋₆ alquenil)S(CH₂)_nC₃₋₁₀ heterociclil-R_w, -(C₂₋₆ alquenil)-C₃₋₁₀ heterociclil-R_w, -(C₂₋₆ alquenil)-Z¹-C(=Z²)N(R)₂, -(CH₂)_nSO₂R, -(CH₂)_nSO₃H, -(CH₂)_nPO(OR)₂, C₃₋₁₀cicloalquil, C₆₋₁₀ aril, C₃₋₁₀ heterociclil, C₂₋₆ alquenil, y C₁-C₁₀ alquil, dicho alquil, alquenil, alcoxi, heterociclil y aril opcionalmente substituido con de 1 a 3 grupos seleccionado de C₁-C₆ alquil, halógeno, (CH₂)_nOH, CN, NO₂, CON(R)₂ y COOR;
- Z¹ y Z² independientemente representa NR_w, O, CH₂, o S;
- m es 0-3;
- n es 0-3 y
- q es 0-2.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde R₆ es C₁₋₁₀ alquil, o (CH₂)_nC₃₋₈ cicloalquil y R_y es C₁₋₆ alquil, dicho alquil, opcionalmente substituido con de 1 a 3 grupos de R^a.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde R₂ es C₁₋₁₀ alquil o -(CH₂)_nC₃₋₈ cicloalquil y R₃ es C₁₋₁₀ alquil, o (CH₂)_nC₃₋₁₀ heterociclil, dicho heterociclil y alquil opcionalmente substituido con de 1 a 3 grupos de R^a.

4. Un compuesto el cual es:

Tabla 1



30

63

61

R1	R2
$x = \text{CH}, \text{N}$ $p = 0-1;$ $n = 0-3$	
$-\text{[CH2]}_n\text{OH}$ $n = 0-3$	

64

62

o una sal farmacéuticamente aceptable , enantiómero, diastereómero o mezcla de ellos .

5 5. Un método de tratamiento de la hipertensión ocular o glaucoma que comprende la administración a un paciente con necesidad de dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula estructural I de la reivindicación 1.

10 6. Un método para el tratamiento de edema macular, degeneración macular, incremento de la velocidad sanguínea de la cabeza del nervio óptico y retinal, un incremento en la tensión de oxígeno del nervio óptico y retinal, y/o un efecto neuroprotector que comprende la administración al paciente con necesidad de este tratamiento de una cantidad farmacéuticamente efectiva del compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero, diastereómero o mezcla de ellos.

15 7. Un método para prevenir la repolarización o hiperpolarización de una célula de mamíferos que contienen un canal de potasio o un método de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, depresión, desórdenes cognitivos, y/o desórdenes de arritmias en un paciente con necesidad de ello que comprende la administración de una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero, diastereómero o mezcla de ellos.

20

8. Un método para el tratamiento de la diabetes en un paciente con necesidad de ello que comprende la administración de una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómero, diastereómero o mezcla de ellos.

25

9. Una composición que comprende el compuesto de fórmula I de la reivindicación 1 y un transportador farmacéuticamente aceptable.

30 10. La composición según la reivindicación 9 donde el compuesto de formula I es aplicado como una formulación tópica, dicha formulación tópica administrada como una solución o suspensión y opcionalmente contiene goma xantan o goma gellan.

35 11. Una composición de acuerdo con la reivindicación 9 donde el ingrediente activo pertenece al grupo consistente en : agente bloqueante β -adrenérgico, agente parasimpato-mimético, agente simpatomimético, inhibidor de la anhidrasa carbónica, agonista EP4, una

65

63

prostaglandina o derivado de ellos, lípido hipotensivo, neuroprotector, y/o es opcionalmente añadido el receptor agonista 5-HT₂.

12. Una composición de acuerdo con la reivindicación 11 donde el agente
- 5 bloqueante β -adrenérgico es timolol, betaxolol, levobetaxolol, carteolol, o levobunolol; el agente parasimpatomimético es pilocarpina; el agente simpatomimético es epinefrina, brimonidina, iopidina, clonidina, o para-aminoclonidina, el inhibidor de la anhidrasa carbónica es dorzolamida, acetazolamida, metazolamida o brinzolamida; la prostaglandina es latanoprost, travaprost, unoprostone, rescala, o S1033, el lípido hipotensivo es lumigan, el neuroprotector es
- 10 eliprodil, R-eliprodil o memantina; y el receptor agonista 5-HT₂ es 1-(2-aminopropil)-3-metil-1H-indazol-6-ol fumarato o 2-(3-cloro-6-metoxi-indazol-1-il)-1-metil-etilamina.

66

68

TRADUCCION OFICIAL No. 2005-05-04-275
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por Christine M Dona
3. actuando en su condición de Notario Público de New Jersey
4. lleva el sello/timbre de Christine M Dona, Notario

CERTIFICADO

5. en Trenton, New Jersey
6. el día 28 de abril de 2005
7. por John E McCormac, CPA, Tesorero de New Jersey
8. No. A225317
9. Sello/timbre
10. Firma: ilegible

Sello del Estado de New Jersey

TRADUCCION OFICIAL
No. 2177 / 28 MAY 2005
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2805 MAY -5 A 11:16
Jefe de Legalizaciones
RIGOBERTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
Anita Escobar
362223
CEN: FIRMA AFECTE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS

67

65

Yo, **MARGARET M. DOUGHERTY**, mediante juro que la copia adjunta de:
Cesiones y Acuerdos de los E.U., Caso No. 21281YS, llamada
"COMPOSICIONES OFTALMICAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA
HIPERTENSION OCULAR" es una copia fiel, correcta y completa del documento
original para el cual tengo responsabilidad de custodia.

(firma: ilegible)

MARGARET M. DOUGHERTY
ASOCIADA SENIOR AL PERSONAL

Suscrito y juramentado ante mí, este día 25 de febrero de 2005.

(firma: ilegible)

Notario Público

Caso Extranjero No. 21281YS

Sello seco:

CRISTY L. CRAIG
Notario Público, New Jersey

CRISTY L. CRAIG
Notario Público, Estado de New Jersey
Mi Comisión Expira el 4 de septiembre de 2006

68

68

PATENTE

Número del Acta del Apoderado 21281YS

No. Serial EE.UU. _____

Fecha de Presentación _____

CESION Y ACUERDO

Por el valor recibido, nosotros, James B. Doherty, Meng Hsin Chen, Luping Liu, Swaminathan Natarajan y Robert M. Tynebor de 1 Strawberry Hill Court, Montvale, NJ 07645; 809 Nancy Way, Westfield, NJ 07090; 9 Dogwood Drive, Plainsboro, NJ 08536; 2051 Wood Road, Scotch Plains, NJ 07076; y 405 Kings Court, Woodbridge, NJ 07095 respectivamente,

por el presente vendemos, cedemos y transferimos a MERCK & CO., INC., una corporación del Estado de New Jersey, que tiene oficinas en Lincoln Avenue, City of Rahway, Estado de New Jersey, y a sus sucesores, cesionarios y representantes legales, todo nuestro derecho, título e interés, para todos los países, en y de ciertas invenciones relacionadas con

**COMPOSICIONES OFTALMICAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA
HIPERTENSION OCULAR**

descrita en una solicitud para Patente que tiene Número de Acta del Apoderado 21281Y y en la solicitud(es) No. Serial 60/424.808 presentada el 11/08/2002; No. Serial 60/500.091 presentada el 09/04/2003; No. Serial _____ presentada el _____ (si aplica),

y todos nuestros derechos y privilegios, incluyendo cualquiera y todos los beneficios bajo la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad

67

Industrial, bajo cualquiera y todas las Patentes que puedan otorgarse para ella, y bajo cualquiera y todas las extensiones, divisionales reemisiones y continuaciones de dichas solicitudes para Patentes, incluyendo cualquier solicitud extranjera derivada de ella, equivalente a ella o que reivindica prioridad de ella.

Solicitamos que cualquiera y todas las Patentes para dichas invenciones sean otorgadas a dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios y representantes legales o a dichos nominatarios según se designen.

Acordamos que, cuando así se solicite, nosotros, sin costo alguno para dicho cesionario pero a expensas suyas, firmaremos todos los documentos, haremos todos los juramentos legales, y haremos todos los actos que puedan ser necesarios, deseables o convenientes para asegurar y mantener las Patentes para dichas invenciones en cualquiera y en todos los países y para traspasar el título de ella a dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios y representantes legales o nominatarios.

Acordamos con dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, que los derechos y propiedad por el presente transferida están libres de todo gravamen y que tenemos pleno derecho para traspasar el mismo como se expresa por el presente.

Por el presente autorizamos a nuestro apoderado, Sylvia A. Ayler o a un apoderado con Poder en esta solicitud de MERCK & CO., Inc., para insertar el N . Serial y la Fecha de Presentación de dicha solicitud cuando se conozca.

Firmado en Rahway, este día 2 de agosto de 2004.

70

(firma: ilegible)

Meng Hsin Chen

(firma: ilegible)

Luping Liu

(firma: ilegible)

Swaminathan Natarajan

(firma: ilegible)

Robert M. Tynebor

PATENTE

Número del Acta del Apoderado 21281YS

No. Serial EE.UU. _____

Fecha de Presentación _____

CESION Y ACUERDO

Estado de New Jersey)
) ss:
Condado de Union)

Compareció personalmente ante mí, los anteriormente nombrados Meng Hsin Chen Luping Liu Swaminathan Natarajan Robert M. Tynebor a quienes conozco y quien sé que es la(s) persona(s) que ejecutó el documento anterior y reconoció que dicho instrumento era su acto y acción libre, este día 2 de agosto de 2004.

Christine M. Dona
Notario Público de New Jersey
Mi Comisión Expira el 06/17/2008

(firma: ilegible)
Christine Dona Notario Público

71
72

61

Firmado en Rahway, este día 2 de agosto de 2004.

(firma: ilegible)

James B. Doherty

Christine M. Dona
Notario Público de New Jersey
Mi Comisión Expira el 06/17/2008

(firma: ilegible)
Christine Dona Notario Público

Estado de New Jersey)
) ss:
Condado de Union)

Compareció personalmente ante mí, el anteriormente nombrado James B. Doherty a quien conozco y quien sé que es la(s) persona(s) que ejecutó el documento anterior y reconoció que dicho instrumento era su propio acto y acción libre, este día 2 de agosto de 2004.

Christine M. Dona
Notario Público de New Jersey
Mi Comisión Expira el 06/17/2008

(firma: ilegible)
Christine Dona Notario Público

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 4 de mayo de 2005, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINISTERIO DE JUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA E. ESCOBAR DE TAMAYO

70

APOSTILLE

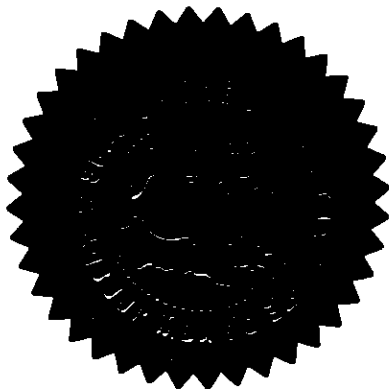
(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 28TH DAY OF APRIL * 2005
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A225317
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE

John E McCormac



I, **MARGARET M. DOUGHERTY**, hereby swear that the attached photocopy of:
**U.S. Assignment and Agreement, Case No. 21281YS, entitled "OPHTHALMIC COMPOSITIONS FOR
TREATING OCULAR HYPERTENSION", is a true, correct, and complete copy of the original document
for which I have custodial responsibility.**

Margaret M. Dougherty
MARGARET M. DOUGHERTY
SENIOR STAFF ASSOCIATE

Subscribed and sworn to before me this 25th day of February, 2005.

Cristy L. Craig
NOTARY PUBLIC

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

Foreign Case No.: 21281YS

Restricted
Confidential
Controlled access

ASSIGNMENT AND AGREEMENT

For value received, we, James B. Doherty, Meng Hsin Chen, Luping Liu, Swaminathan Natarajan, and Robert M. Tynebor

of 1 Strawberry Hill Court, Montvale, NJ 07645; 809 Nancy Way, Westfield, NJ 07090; 9 Dogwood Drive, Plainsboro, NJ 08536; 2051 Wood Road, Scotch Plains, NJ 07076; and 405 Kings Court, Woodbridge, NJ 07095 respectively,

hereby sell, assign and transfer to MERCK & CO., Inc., a corporation of the State of New Jersey, having an office at Lincoln Avenue, City of Rahway, State of New Jersey, and its successors, assigns and legal representatives, our entire right, title and interest, for all countries, in and to certain inventions relating to

OPHTHALMIC COMPOSITIONS FOR TREATING OCULAR HYPERTENSION

described in an application for Patents having Attorney Docket Number 21281Y
filed on 11/08/2002 ; Serial No. 60/500,091 filed on 09/04/2003 ; Serial No.

and in application(s) Serial No. 60/424,808
filed on (if applicable),

all our rights and privileges, including any and all benefits under the International Convention for the Protection of Industrial Property, under any and all Patents which may be granted therefor, and under any and all extensions, divisionals, reissues and continuations of said application for Patents, including any foreign applications derived therefrom, equivalent thereto or claiming priority thereof.

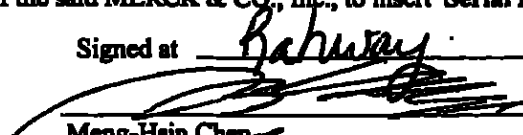
We request that any and all Patents for said inventions be issued to said assignee, its successor, assigns and legal representatives, or to such nominees as it may designate.

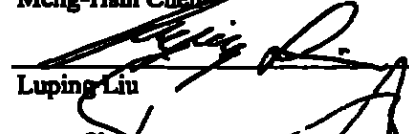
We agree that, when requested, we will, without charge to said assignee but at its expense, sign all papers, take all rightful oaths, and do all acts which may be necessary, desirable or convenient for securing and maintaining Patents for said inventions in any and all countries and for vesting title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

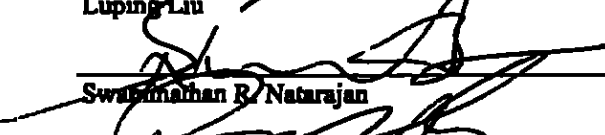
We covenant with said assignee, its successors, assigns and legal representatives, that the rights and property herein conveyed are free and clear of any encumbrance, and that we have full right to convey the same as herein expressed.

We hereby authorize our attorney, Sylvia A. Ayler or an attorney with Power of Attorney in this application, of the said MERCK & CO., Inc., to insert Serial No., (s) and Filing Date(s) of said application(s) when known.

Signed at Baharaj this 2nd day of August, 2004


Meng-Hsin Chen


Luping Liu


Swaminathan R. Natarajan


Robert M. Tynebor

ASSIGNMENT AND AGREEMENT

U.S. Serial No. _____

Filing Date _____

State of New Jersey }
County of Union } SS.

Personally appeared before me the above-named Meng-Hsin Chen Luping Liu Swaminathan R. Natarajan Robert M. Tynebor

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 2nd day of August, 2004.

CHRISTINE M. DONA
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires 08/17/2008

Christine Dona
Christine Dona Notary Public

Signed at Rahway this 2nd day of August, 2004

CHRISTINE M. DONA
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires 08/17/2008

James B. Doherty
James B. Doherty

State of New Jersey }
County of Union } SS.

Personally appeared before me the above-named James B. Doherty

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 2nd day of August, 2004.

CHRISTINE M. DONA
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
My Commission Expires 08/17/2008

Christina Dona
Christine Dona Notary Public



**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- ◆ Descripción de la invención [x] 32
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x]

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 []

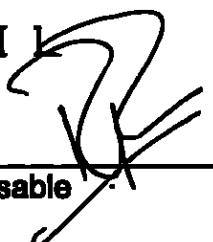
INCOMPLETA []

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 trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []



Firma Responsable

Fecha _____

Camara 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

75

Folio ~~76~~

2020
Bogotá DC

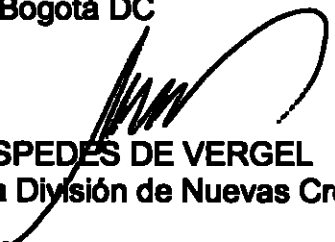
Doctor(a)
ALICIA LLOREDA RICAURTE
Representante y/o Apoderado(a)
MERCK & CO., INC.

REFERENCIA:	Radicación No.	05 – 43409
	Solicitud Internacional	PCT/US2003/035080
	Fecha límite inicio fase Nacional	08 – 06 - 2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	423
	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 Única 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

22 JUN. 2005


ALIX CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Al contestar favor Indique el número de
radicación consignado en el sticker

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Commutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia