

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N°

05-95659

54. TÍTULO

"ANALOGOS DE PROSTAGLANDINA COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR EP4"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07D 409/06

A61K31/4412

A61P27/06.

71. SOLICITANTE

MERCK FROSST CANADA LTD.

DOMICILIO

QUEBEC, CANADA

74. REPRESENTANTE LEGAL

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C.

21 SEP 2005

SS

PETITORIO

1



Radicación : 65895659 88888888
Fecha (AMD): 2005-09-21 16:29:10 Folios: 111
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 26-10-05

①

SOLICITUD DE:☒ Patente de Invención☐ Patente de Modelo de Utilidad☒ Capítulo I.☒ Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)Nombre: **MERCK FROSST CANADA LTD.**Dirección: 16711 Trans-Canada Highway,
Kirkland, Quebec H9H 3L1, Canadá.

Nacionalidad o Domicilio: Quebec, Canadá.

Lugar de Constitución: Canadá.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jlcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACIONC.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: **ALICIA LLORED RICAURTE**Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jlcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES)
(72)Nombre: **BILLOT Xavier; COLUCCI John; HAN Yongxin; WILSON Marie-Claire**
y **YOUNG Robert N.**

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

Nacionalidad o Domicilio: Canadá

⑤

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/CA2004/000471Fecha: 26/03/04Publicación Internacional No. WO 2004/085431 A1Fecha: 07/10/04

⑥

Título (54)**"ANALOGOS DE PROSTAGLANDINA COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR EP4"**

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 409/06 A61K31/4412 A61P27/06.

⑧

PrioridadSI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

US

26/03/03

60/457,700

⑨

Comprobante de Pago No. 05 - 72.408**Fecha:** 19/09/05

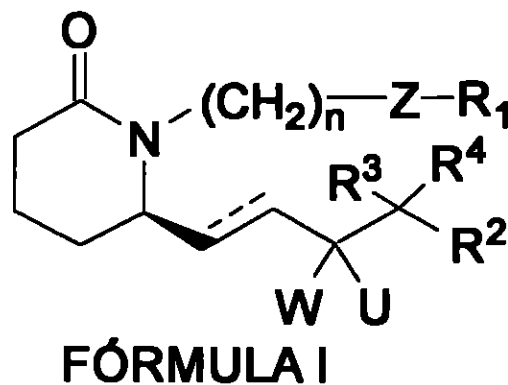
10

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, Publicación con su traducción, Solicitud de Cambio de Nombre del solicitante con su traducción, Capítulo Reivindicatorio como fue originalmente presentado en Fase Internacional con su traducción, Opinión escrita con su traducción y Anexo Explicativo de modificaciones a las reivindicaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

R.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

MIT : 800176089-2

Radicacion : 05095639 00000000 Folios: 111
Fecha (AMB): 2005-09-21 16:29:10
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 72,408
FECHA : SEPTIEMBRE 19 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLORERA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	39307498	19/09/2005	5,427,000.

***** 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. 2005-09-08-521
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

CANADA

PROVINCIA DE QUEBEC

Yo, el suscrito, Michel Poulin, Secretario de la Chambre des notaires du Québec, una orden profesional debidamente constituida en virtud de la Ley Notarial y del Código Profesional, que tiene su Oficina Principal en Montreal, mediante el presente certifico bajo mi juramento de oficina:

Que Mtre Daniel Vezina, Notario de Montreal, es un miembro de la orden Ordre des notaires du Québec desde el día 22 de junio de 1976, fecha de su entrada en el Registro de la Orden;

Que desde esa fecha, Mtre Daniel Vezina siempre ha estado registrado en el Registro de la Chambre des notaires du Québec;

Que su firma puesta en el documento adjunto corresponde con la registrada en mi oficina de acuerdo con la Ley Notarial.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he firmado el presente certificado en Montreal, este día viernes, 19 de agosto de 2005.



(firma: ilegible)

Michel Poulin, Notario

Secretario

Sello.

PODER

Legalización de un Poder de Representación Legal, documento escrito en inglés y en español.

Dado y firmado este día 18 de agosto de 2005.

(firma: ilegible)

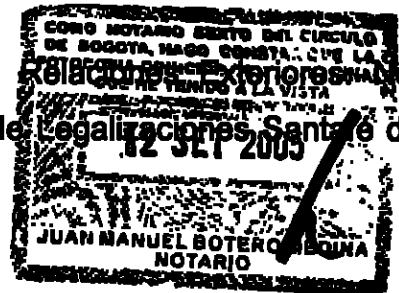
Certificado Notarial (Sociedad), documento también escrito en inglés y en español.

(firma: ilegible)

Notario Público

Legalización del documento ante el Consulado General de Colombia en Montreal, Canadá No. 899.

Legalización del documento ante el Ministerio de Relaciones Exteriores No. 156712 2005 SEP-8 A 10:51 (firma: ilegible) Jefe de Legalizaciones, Santa Fe de Bogotá.



Traducido según mi mejor saber y entender, este día 8 de septiembre 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 MINJUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 SEP -9 P 12:19

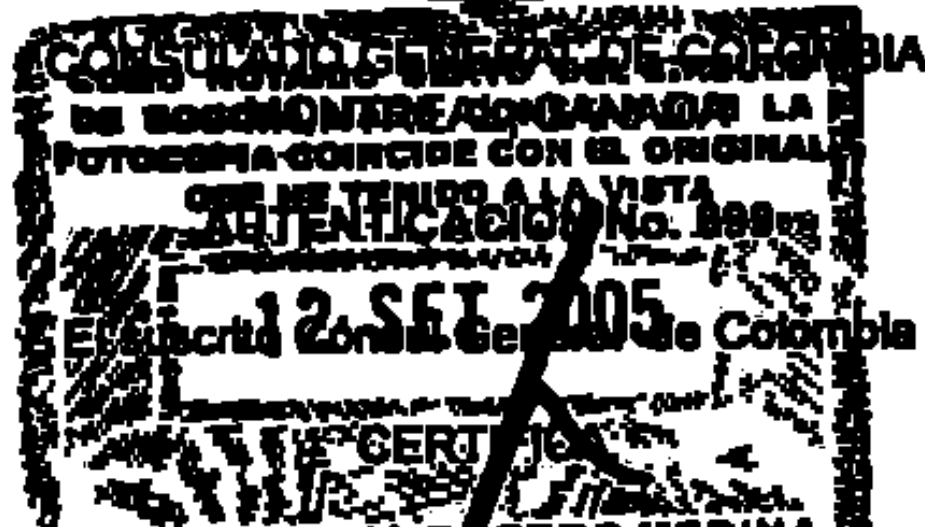
nos

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

15 JUL 10
mita Escobar
FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DE EMPLERA
EJECUTIVO DE VARIAS

COMO EN EL SEXTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
12 SET 2005
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO



Que **MICHEL POULIN NOTERO MEDINA** ^{NOTARIO} quien certifica el presente documento ^{NOTARIO} ejercía legalmente en la fecha establecida el cargo de **SECRETARIO DE LA CAMARA DE NOTARIOS DE QUEBEC** quien a su vez certifica que **DANIEL VEZINA** ejercía en la fecha establecida el cargo de **NOTARIO EN LA PROVINCIA DE QUEBEC CANADA** jurisdicción de este Consulado General, y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

El Cónsul no asume ninguna responsabilidad por el contenido del documento.

Montreal, 22 de Agosto de 2005

Derechos Pagados US\$59.00
Fondo Rotatorio. US\$50.00
Impuesto de Timbre US\$9.00

JUAN JOSE PAEZ PINZON
Cónsul de Colombia
Montreal, Canadá



COMO NOTARIO SEXTO
 DE BOGOTÁ, M.D.C.
 FOTOCOPIA C... LINEA...
 12/SEI 2005
 JUAN...
 O MEDINA

NO SE ASUME
 RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 SEP -8 A 10:51

JES
 JEFE DE EJECUTIVACIONES
 SANTAFE DE BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
 EXTERIORES

156.712
 Juan...
 CUYA FIA MITAPARE...
 NACIONAL...

CANADA
PROVINCE OF QUEBEC

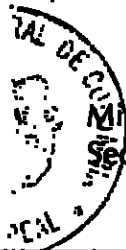
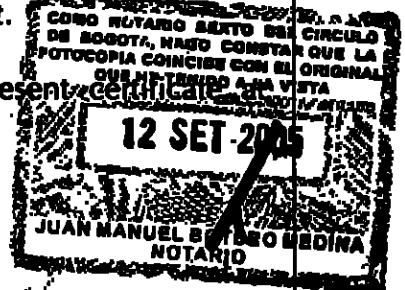
I, the undersigned, Michel Poulin, Secretary of the *Chambre des notaires du Québec*, a professional order duly constituted in virtue of the *Notarial Act* and the *Professional Code*, having its Head Office at Montreal, do hereby certify under my oath of office:

THAT Mtre Daniel Vezina, Notary at Montreal, is a member of the *Ordre des notaires du Québec* since the 22nd day of June 1976, date of his entry on the Roll of the Order ;

That since that date, Mtre Daniel Vezina has always been entered on the Roll of the *Chambre des notaires du Québec* ;

THAT his signature affixed to the attached document corresponds to that filed in my office in accordance with the *Notarial Act*.

IN WITNESS WHEREOF, I have signed the present certificate at Montreal, on this Friday, August 19, 2005.

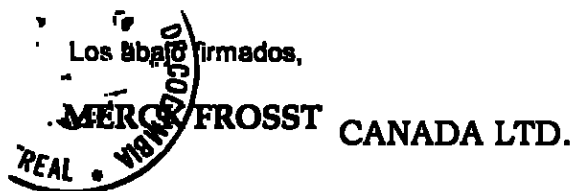


Michel Poulin, Notary
Secretary

Membre de l'Union internationale des notaires

Secrétaire, 1100, Place-Victoria, bureau 700, case postale 162 Montréal (Québec) H4Z 1L8
Téléphone : (514) 879-1793 • Télécopieur : (514) 879-1923
administr@cnq.org

74635



con domicilio en

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

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 designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, 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 creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, perclbir 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 Agosto 18/2005

The undersigned,

MERCK FROSST CANADA LTD.

domiciled at

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

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 collect all values, payments prescribed by law; to take all other measures necessary to comply with all other requirements and in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests, and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants before the competent judges, with full powers, to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on 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

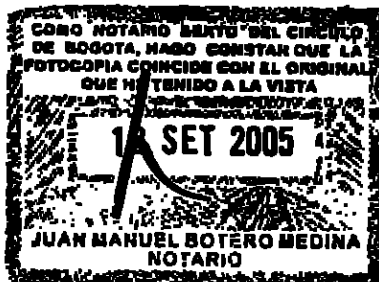
August 18/2005

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Canada
~~Estados Unidos de América~~
 Provincia de Quebec (ss)
 Condado de Vaudreuil-Soulanges
 Hoy 18 de Agosto de 2005, compareció
 Kirk Duguid, a quien conozco y
 de quien me consta que firmó el anterior documento,
 y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
 él es Director de MERCK FROSST CANADA
 LTD. la compañía nombrada en
 el documento que antecede, una sociedad
 debidamente organizada y existente conforme a las
 leyes del Estado de Canadá, Estados
 Unidos de América, domiciliada en la ciudad de
 Kirkland, Condado de Vaudreuil-Soulanges,
 Estado de Provincia de Quebec, 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
 Canadá, 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 Kirkland, Provincia,
 Estado de Quebec, con fecha Agosto 18, 2005,
 y certifica que de conformidad con la legislación de
 dicho Estado la anterior declaración juramentada es
 prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
 versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).



NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Canada
 Province of Quebec (ss)
 County of Vaudreuil-Soulanges
 On this 18 day of August, 2005,
 personally came Kirk Duguid
 to me known, and known to me to be the person who
 signed the foregoing instrument, who being by me
 duly sworn did depose and say that he is the Director
 of MERCK FROSST CANADA LTD., the company named
 within, a Corporation organized and existing under
 the laws of the Canada, domiciled at the City of
 Kirkland,
 County of Vaudreuil-Soulanges, Province of Quebec,
 Canada, legally constituted for a period of tenure not
 yet expired, which exercises its corporate purposes
 according to the federal laws of Canada; 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 and articles of Incorporation and the
 Certificates of Amendment of said Corporation
 executed at Kirkland, Province of Quebec, under date of August
 18, 2005, and hereby
 certifies that under the laws of said Province the
 foregoing acknowledgment is sufficient proof that the
 facts therein contained are true, which he attests.

Extracto de P. 9.



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



Royal
Technologies S.A.
Proyecto Ciudad del Conocimiento

Expediente No		05095659	No de Folia
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	7	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

contiene Arte final

10

**TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL**

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente 8426-1756 PCT	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/CA2004/000471	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 26/03/2004	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 26/03/2003
Solicitante MERCK FROSST CANADA & CO.		

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

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 6 hojas.

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

1. Bases del reporte

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

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

b. ☐ Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o amino revelado en la solicitud internacional, ver Recuadro No. I.

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

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

4. Respecto al título,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

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

ANALOGOS DE PROSTAGLANDINA COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR EP4

5. Respecto al resumen,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

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

6. Respecto a los dibujos,

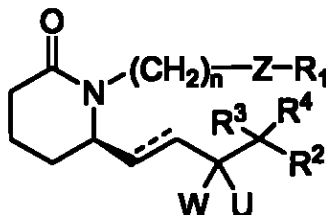
a. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No. _____

- ☐ como lo sugirió el solicitante.
☐ porque el solicitante no sugirió una figura.
☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

b. ☐ Ninguna de las figuras es para ser publicada con el resumen.

INFORMACION ADICIONAL CONTINUACIÓN DE PCT/ISA/210

Esta invención se relaciona con agonistas selectivos potentes de fórmula I del subtipo EP4 de receptores E2 de prostaglandina, su uso o una formulación de los mismos en el tratamiento de glaucoma y otras condiciones, que están relacionadas con presión intraocular elevada en el ojo de un paciente.



FÓRMULA I

12

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL		Solicitud Internacional No. PCT/CA2004/000471
A. CLASIFICACION DE MATERIA IPC 7 C07D409/06 C07D211/74 C07D401/06 A61K31/4412 A61P27/06		
Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI		
B. CAMPOS BUSCADOS Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación) IPC 7 C07D		
Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados		
Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados) EPO-Interno, Dato CHEM ABS, Dato BEILSTEIN		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	EP 0 008 186 A (BEECHAM GROUP LTD) 20 de Febrero de 1980 (1980-02-20) reivindicación 1	1-20
A	GB 1 524 818 A (BEECHAM GROUP LTD) 13 de Septiembre de 1978 (1978-09-13) reivindicación 1	1-20
☒ en el recuadro c se enumeran más documentos. ☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.		
* Categorías especiales de documentos citados: 'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular 'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional 'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica) 'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios 'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada 'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención 'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo 'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica '&' documento miembro de la misma familia de patentes		
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional	
7 de Julio de 2004	21/07/2004	
Nombre y dirección del correo de ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax No. (+31-70) 340-3016	Funcionario autorizado Grassi, D	

7A

13

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/CA2004/000471

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	BARRACLOUGH P y sus col.: "Piperazin-2,5-dionas, pirazolidin-2,5-dionas, 1,2,4-triazolidindionas, 1,3,4-oxadiazolidindionas y 1,3,4-tiadiazolidindionas" JOURNAL OF HTE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1, CHEMICAL SOCIETY LETCHWORTH, GB, vol. 7, 1980, páginas 2096-2105, XP009007522 ISSN: 0300-922X todo el documento	1-20
A	US 2002/065308 A1 (LEFKER BRUCE A Y SUS COL.) 30 de Mayo de 2002 (2002-05-30) todo el documento	1-20
T	US 6 747 037 B1 (OLD DAVID W Y SUS COL.) 8 de Junio de 2004 (2004-06-08) todo el documento	1-13

~~15~~

14

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/CA2004/000471

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
EP 0008186	A 20-02-1980	AU 4940579 A CA 1127641 A1 DK 331479 A EP 0008186 A1 ES 483253 A1 JP 55024198 A ZA 7903937 A	14-02-1980 13-07-1982 09-02-1980 20-02-1980 01-09-1980 21-02-1980 30-07-1980
GB 1524818	A 13-09-1978	AT 368128 B AT 183278 A AT 359216 B AT 898375 A AU 526356 B2 AU 3942778 A AU 496753 B2 AU 8710775 A BE 835989 A1 CA 1088062 A1 CA 1091689 A2 CH 629748 A5 CH 626325 A5 DE 2552312 A1 DK 363181 A DK 363281 A DK 363381 A DK 427278 A DK 539775 A ES 443081 A1 FI 753341 A FI 790726 A FR 2313043 A1 FR 2379510 A1 HU 174537 B HU 176752 B IE 41878 B1 IE 41877 B1 JP 51125278 A NL 7513903 A NO 753935 A NO 783765 A SE 413505 B SE 7513255 A SE 7809907 A US 4299970 A ZA 7507121 A	10-09-1982 15-01-1982 27-10-1980 15-03-1980 06-01-1983 06-03-1980 26-10-1978 02-06-1977 26-05-1976 21-10-1980 16-12-1980 14-05-1982 13-11-1981 12-08-1976 14-08-1981 14-08-1981 14-08-1981 26-09-1978 30-05-1976 01-05-1977 30-05-1976 02-03-1979 31-12-1976 01-09-1978 28-02-1980 28-05-1981 09-04-1980 09-04-1980 01-11-1976 01-06-1976 01-06-1976 01-06-1976 02-06-1980 31-05-1976 20-09-1978 10-11-1981 27-10-1976
US 2002065308	A1 30-05-2002	US 2003149086 A1 AU 1084802 A BG 107697 A BR 0115687 A CA 2429850 A1 CN 1476429 T CZ 20031257 A3 EE 200300246 A EP 1339678 A2 WO 0242268 A2 NO 20032360 A	07-08-2003 03-06-2002 30-01-2004 09-09-2003 30-05-2002 18-02-2004 14-04-2004 15-10-2003 03-09-2003 30-05-2002 23-07-2003

16

15

**Solicitud Internacional No.
PCT/CA2004/000471**

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
US 6747037 B1	08-06-2004	NINGUNA	

17

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 8426-1756PCT	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/CA2004/000471	International filing date (day/month/year) 26/03/2004	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 26/03/2003
Applicant MERCK FROSST CANADA & CO.		

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

This International Search Report consists of a total of 6 sheets.

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

1. Basis of the report

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

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

b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

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

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

4. With regard to the title,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

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

PROSTAGLANDIN ANALOGS AS EP4 RECEPTOR ANTAGONISTS

5. With regard to the abstract,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regards to the drawings,

a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

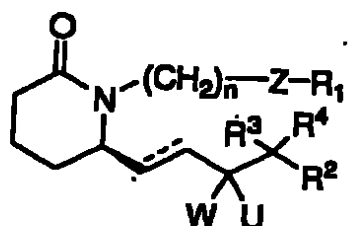
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

78

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of Item 5 of the first sheet)

This invention relates to potent selective agonists of formula I of the EP4 subtype of prostaglandin E2 receptors, their use or a formulation thereof in the treatment of glaucoma and other conditions, which are related to elevated intraocular pressure in the eye of a patient.



FORMULA I

INT NATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/CA2004/000471

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D409/06 C07D211/74 C07D401/06 A61K31/4412 A61P27/06

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A 1	EP 0 008 186 A (BEECHAM GROUP LTD) 20 February 1980 (1980-02-20) claim 1	1-20
A 2	GB 1 524 818 A (BEECHAM GROUP LTD) 13 September 1978 (1978-09-13) claim 1 ----- -/--	1-20

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 July 2004

Date of mailing of the international search report

21/07/2004

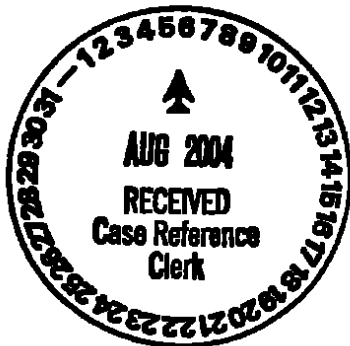
Name and mailing address of the ISA

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

Authorized officer

Grassi, D

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A 3	BARRACLOUGH P ET AL: "PIPERAZINE-2,5-DIONES, PYRAZOLIDINE-3,5-DIONES, 1,2,4,-TRIAZOLIDINEDIONES, 1,3,4-OXADIAZOLIDINE-DIONES AND 1,3,4-THIADIAZOLIDINEDIONES" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1, CHEMICAL SOCIETY. LETCHWORTH, GB, vol. 7, 1980, pages 2096-2105, XP009007522 ISSN: 0300-922X the whole document	1-20
A 4	US 2002/065308 A1 (LEFKER BRUCE A ET AL) 30 May 2002 (2002-05-30) the whole document	1-20
T 5	US 6 747 037 B1 (OLD DAVID W ET AL) 8 June 2004 (2004-06-08) the whole document	1-13



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/CA2004/000471

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
EP 0008186	A	20-02-1980	AU	4940579 A		14-02-1980
			CA	1127641 A1		13-07-1982
			DK	331479 A		09-02-1980
			EP	0008186 A1		20-02-1980
			ES	483253 A1		01-09-1980
			JP	55024198 A		21-02-1980
			ZA	7903937 A		30-07-1980
GB 1524818	A	13-09-1978	AT	368128 B		10-09-1982
			AT	183278 A		15-01-1982
			AT	359216 B		27-10-1980
			AT	898375 A		15-03-1980
			AU	526356 B2		06-01-1983
			AU	3942778 A		06-03-1980
			AU	496753 B2		26-10-1978
			AU	8710775 A		02-06-1977
			BE	835989 A1		26-05-1976
			CA	1088062 A1		21-10-1980
			CA	1091689 A2		16-12-1980
			CH	629748 A5		14-05-1982
			CH	626325 A5		13-11-1981
			DE	2552312 A1		12-08-1976
			DK	363181 A		14-08-1981
			DK	363281 A		14-08-1981
			DK	363381 A		14-08-1981
			DK	427278 A		26-09-1978
			DK	539775 A		30-05-1976
			ES	443081 A1		01-05-1977
			FI	753341 A		30-05-1976
			FI	790726 A		02-03-1979
			FR	2313043 A1		31-12-1976
			FR	2379510 A1		01-09-1978
			HU	174537 B		28-02-1980
			HU	176752 B		28-05-1981
			IE	41878 B1		09-04-1980
			IE	41877 B1		09-04-1980
			JP	51125278 A		01-11-1976
			NL	7513903 A		01-06-1976
			NO	753935 A		01-06-1976
			NO	783765 A		01-06-1976
			SE	413505 B		02-06-1980
			SE	7513255 A		31-05-1976
			SE	7809907 A		20-09-1978
			US	4299970 A		10-11-1981
			ZA	7507121 A		27-10-1976
US 2002065308	A1	30-05-2002	US	2003149086 A1		07-08-2003
			AU	1084802 A		03-06-2002
			BG	107697 A		30-01-2004
			BR	0115687 A		09-09-2003
			CA	2429850 A1		30-05-2002
			CN	1476429 T		18-02-2004
			CZ	20031257 A3		14-04-2004
			EE	200300246 A		15-10-2003
			EP	1339678 A2		03-09-2003
			WO	0242268 A2		30-05-2002
			NO	20032360 A		23-07-2003

21
INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No
PCT/CA2004/000471

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6747037	B1	08-06-2004	NONE

23

22

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

7 de Octubre de 2004 (07.10.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2004/085431 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes¹: C07D 409/06,
211/74, 401/06, A61K 31/4412, A61P 27/06

(74) Agentes: OGILVY RENAULT; Suite 1600, 1981 McGill
College Avenue, Montreal, Québec H3A 2Y3 (CA).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/CA2004/000471

(81) Estados Designados (salvo que de otro modo indicado para
cada clase de la protección nacional disponible): 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, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, 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: 26 de Marzo de 2004
(26.03.2004)

(25) Idioma de registro: INGLES

(26) Idioma de Publicación: INGLES

(30) Información de Prioridad:
60/457,700 26 de Marzo de 2003 (26.03.2003) US

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

(84) Estados Designados (salvo que de otro modo indicado para
cada clase de la protección regional disponible): patente
ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), patente euroasiática (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, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR) patente OAPI (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventores: e

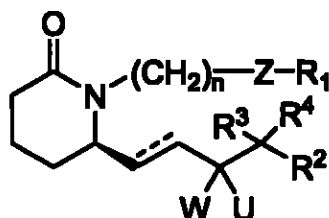
(75) Inventores/Solicitantes (para los Estados Unidos de América
únicamente): BILLOT Xavier [FR/CA]; 16711 Trans-
Canada Highway, Kirkland, Québec H9H 3L1 (CA).
COLUCCI John [CA/CA]; 16711 Trans-Canada Highway,
Kirkland, Québec H9H 3L1 (CA). HAN Yongxin [CA/CA];
16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Québec H9H 3L1
(CA). WILSON Marie-Claire [CA/CA]; 16711 Trans-
Canada Highway, Kirkland, Québec H9H 3L1 (CA).
YOUNG Robert N. [CA/CA]; 16711 Trans-Canada
Highway, Kirkland, Québec H9H 3L1 (CA).

Publicado:

— con reporte de búsqueda internacional

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

(54) Título: "ANALOGOS DE PROSTAGLANDINA COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR EP4"



(57) Resumen: Esta invención se relaciona con agonistas
selectivos potentes de fórmula I del subtipo EP4 de receptores E2
de prostaglandina, su uso o una formulación de los mismos en el
tratamiento de glaucoma y otras condiciones, que están
relacionadas con presión intraocular elevada en el ojo de un
paciente.

2A

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
7 October 2004 (07.10.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/085431 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 409/06,
211/74, 401/06, A61K 31/4412, A61P 27/06

(74) Agent: OGILVY RENAULT; Suite 1600, 1981 McGill
College Avenue, Montreal, Québec H3A 2Y3 (CA).

(21) International Application Number:
PCT/CA2004/000471

(22) International Filing Date: 26 March 2004 (26.03.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/457,700 26 March 2003 (26.03.2003) US

(71) Applicant (for all designated States except US):
MERCK FROSST CANADA & CO. [CA/CA]; 16711
Trans-Canada Highway, Kirkland, Québec H9H 3L1 (CA).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BILLOT, Xavier
[FR/CA]; 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland,
Québec H9H 3L1 (CA). COLUCCI, John [CA/CA];
16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Québec H9H
3L1 (CA). HAN, Yongxin [CA/CA]; 16711 Trans-Canada
Highway, Kirkland, Québec H9H 3L1 (CA). WILSON,
Marie-Claire [CA/CA]; 16711 Trans-Canada Highway,
Kirkland, Québec H9H 3L1 (CA). YOUNG, Robert,
N. [CA/CA]; 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland,
Québec H9H 3L1 (CA).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): 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, NA, NL, 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.

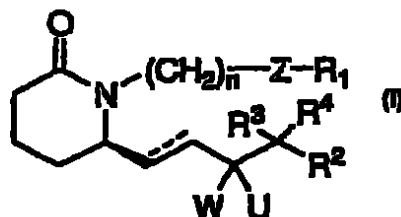
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Euro-
pean (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,
GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

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: PROSTAGLANDIN ANALOGS AS EP4 RECEPTOR ANTAGONISTS



(57) Abstract: This invention relates to potent selective agonists of formula (I) of the EP4 subtype of prostaglandin E2 receptors, their use or a formulation thereof in the treatment of glaucoma and other conditions, which are related to elevated intraocular pressure in the eye of a patient.

WO 2004/085431 A1

20

Montreal, 20 de julio de 2005

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Señor:

RE: Recordación de Cambio de Solicitante (Regla 92 bis)
Solicitud de Patente Internacional
PCT/CA2004//00471 – 26 de marzo de 2004 y otras Dieciséis (16)
Solicitante: Merck Frosst Canada & Co.
Nuestra Ref.: 8426-1101 KPM/ec

El Solicitante original, Merck Frosst Canada & Co. ha cedido sus derechos en PCT/CA2004//00471 – 26 de marzo de 2004 y otras Dieciséis (16) a Merck Frosst Canada Ltd.

Por favor registre el cambio en identidad del Solicitante para que muestre al Solicitante como

Merck Frosst Canada Ltd.
16711 Trans-Canada Highway,
Kirkland,
Quebec, Canada
H9H 3L1

Las Diecisiete (17) solicitudes contra las cuales se vá a registrar el cambio se enumeran a continuación:

Ref. No.	Fecha de Presentación	Solicitud No.
----------	-----------------------	---------------

25

MC080Y	3/26/2004	CA2004/000470
MC080YS	3/26/2004	CA2004/000471
MC054	4/27/2004	CA2004/000622
MC076	12/9/2004	CA2004/00210
MC078Y	8/23/2004	CA2004/001577
MC083Y	6/9/2004	CA2004/00833
MC086Y	5/18/2004	CA2004/000752
MC087Y	9/17/2004	CA2004/001693
MC089	8/10/2004	CA2004/001483
MC090Y	6/8/2004	CA2004/000861
MC091Y	8/19/2004	CA2004/001524
MC093Y	9/17/2004	CA2004/001694
MC094	12/13/2004	CA2004/002123
MC098Y	12/9/2001	CA2004/002101
MC099Y	1/6/2005	CA2005/000007
MC100Y	1/6/2005	CA2005/000008
MC065YY	2/5/2004	CA2004/000152

Los siguientes documentos se presentan como sustentación de esta solicitud para recordación de cambio:

- (a) Carta de Consentimiento firmada por un funcionario de Merck Frosst Canada & Co. consintiendo al cambio en identidad del Solicitante para todos los Estados excepto los E.U., y enumerando las 17 solicitudes en el Anexo C. El Solicitante para los E.U. permanece, por supuesto, siendo los inventores.
- (b) Poder General a favor del suscrito signatario en nombre del Solicitante nuevo, Merck Frosst Canada Ltd.

26

Se solicita que la Oficina proceda con la recordación de cambio y, en el debido curso, se anticipa recibo de la forma PCT/IB/306.

Respetuosamente,

OGILVY RENAULT LLP/S.E.N.C.R.L, s.r.l.

Kevin P. Murphy

Agente de Patentes

Anexos: Como lo anterior

27

Archivo No.: 8426-1101 KPM

Montreal, Canadá

EN LA OFICINA INTERNACIONAL

En re Solicitudes de

Merck Frosst Canada & Co.

S.N.: PCT/CA 2004/00471 y otras 16

The International Bureau of WIPO

34, chemin des Colombettes

1211 Geneva 20, Switzerland

**RECORDACION DE CAMBIO DE SOLICITANTE
BAJO LA REGLA 92^{BIS} - CARTA DE CONSENTIMIENTO**

Señor:

El suscrito, Merck Frosst Canada & Co., el Solicitante en las diecisiete (17) Solicitudes Internacionales identificado en el Anexo C al presente, para todos los Estados excepto los E.U., mediante el presente consiente el registro en los procedimientos Internacionales de un cambio en la identidad del Solicitante para todos los Estados excepto los E.U., para identificar al Solicitante en dichas Solicitudes Internacionales como

Merck Frosst Canada Ltd.
16711 Trans-Canada Highway,
Kirkland,
Quebec, Canada
H9H 3L1

27

28

La Propiedad de las Solicitudes Internacionales se ha transferido del presente Solicitante Merck Frosst Canada & Co. a Merck Frosst Canada Ltd. por Cesión.

FIRMADO este día 13 de julio de 2005.

Merck Frosst Canada & Co.

Por: (firma: ilegible)

Funcionario que Firma: Alanna Mysak

Competencia: Secretario Tesorero

30

El Comisionado de Patentes

Anexo C
REGLA 92^{BIS}

Las SOLICITUDES DEL PCT de Merck Frosst & Co. transferidas a Merck Frosst Canada Ltd.

Ref. No.	Fecha de Presentación	Solicitud No.
MC080Y	3/26/2004	CA2004/000470
MC080YS	3/26/2004	CA2004/000471
MC054	4/27/2004	CA2004/000622
MC076	12/9/2004	CA2004/00210
MC078Y	8/23/2004	CA2004/001577
MC083Y	6/9/2004	CA2004/00833
MC086Y	5/18/2004	CA2004/000752
MC087Y	9/17/2004	CA2004/001693
MC089	8/10/2004	CA2004/001483
MC090Y	8/8/2004	CA2004/000861
MC091Y	8/19/2004	CA2004/001524
MC093Y	9/17/2004	CA2004/001694
MC094	12/13/2004	CA2004/002123
MC098Y	12/9/2001	CA2004/002101
MC099Y	1/6/2005	CA2005/000007
MC100Y	1/6/2005	CA2005/000008
MC065YY	2/5/2004	CA2004/000152

30

**OGILVY
RENAULT**

LLP / S.E.N.C.R.L. s.r.l.

Direct Dial: (514) 847-4293
Direct Fax: (514) 288-8389
kmurphy@ogilvyrenault.com

BY FACSIMILE: (41-22) 338 8995
(Original by Registered Mail)

Montréal, July 20, 2005

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20
Switzerland

Sir:

RE : Recordal of Change of Applicant (Rule 92 bis)
International Patent Application
PCT/CA2004/00471 – March 26, 2004 and
Sixteen (16) others
Applicant: Merck Frosst Canada & Co.
Our Ref.: 8426-1101 KPM/ec

The original Applicant, Merck Frosst Canada & Co., has assigned its rights in PCT/CA2004/00471 – March 26, 2004 and Sixteen (16) others to Merck Frosst Canada Ltd.

Please record the change in identity of the Applicant to show the Applicant as

Merck Frosst Canada Ltd.
16711 Trans-Canada Highway,
Kirkland,
Quebec, Canada
H9H 3L1

The Seventeen (17) applications against which the change is to be recorded are listed below:

Ref. No.	Filing Date	Application No.
MC080Y	3/26/2004	CA2004/000470
MC080YS	3/26/2004	CA2004/000471
MC054	4/27/2004	CA2004/000622
MC076	12/9/2004	CA2004/00210

Barristers & Solicitors,
Patent Agents & Trade-mark Agents

Suite 1600
1961 McGill College Avenue

Telephone (514) 847-4747
Fax (514) 288-8385

ogilvyrenault.com

32

MC078Y	8/23/2004	CA2004/001577
MC083	6/9/2004	CA2004/000833
MC086Y	5/18/2004	CA2004/000752
MC087Y	9/17/2004	CA2004/001693
MC089	8/10/2004	CA2004/001483
MC090Y	6/8/2004	CA2004/000861
MC091Y	8/19/2004	CA2004/001524
MC093Y	9/17/2004	CA2004/001694
MC094	12/13/2004	CA2004/002123
MC098Y	12/9/2004	CA2004/002101
MC099Y	1/6/2005	CA2005/000007
MC100Y	1/6/2005	CA2005/000008
MC065YY	2/5/2004	CA2004/000152

The following documents are submitted in support of this request for recordal of change:

- (a) Letter of Consent signed by an officer of Merck Frosst Canada & Co. consenting to the change in identity of the Applicant for all States except the USA, and listing the 17 applications in Schedule C. The Applicant for the USA remains, of course, the inventors.
- (b) General Power of Attorney in favour of the undersigned signed on behalf of the new Applicant, Merck Frosst Canada Ltd.

It is requested that the Bureau proceed with recordal of the change and, in due course, receipt of form PCT/IB/306 for each application is anticipated.

Respectfully,

OGILVY RENAULT LLP/S.E.N.C.R.L., s.r.l.
Kevin P. Murphy
Patent Agent

Enclosures: As Above



File No.: 8426-1101 KPM

Montreal, Canada

IN THE INTERNATIONAL BUREAU

In re Applications of

Merck Frosst Canada & Co.

S.N.: PCT/CA 2004/00471 and 16 others

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20
Switzerland

RECORDAL OF CHANGE OF APPLICANT
UNDER RULE 92^{BIS} - LETTER OF CONSENT

Sir:

The undersigned, Merck Frosst Canada & Co., the Applicant in the seventeen (17) International Applications identified in Schedule C hereto, for all States except the USA, hereby consents to the entry in the International proceedings of a change in the identity of the Applicant for all States except the USA, to identify the Applicant in said International Applications as

Merck Frosst Canada Ltd.
16711 Trans-Canada Highway,
Kirkland,
Quebec, Canada
H9H 3L1

Ownership of the International Applications has been transferred from the present Applicant Merck Frosst Canada & Co. to Merck Frosst Canada Ltd. by Assignment.

SIGNED this 13th day of July, 2005.

Merck Frosst Canada & Co.

By:



Signing Officer: Alanna Mysak
Capacity: Secretary Treasurer

34

33

The Commissioner of Patents

Schedule C

RULE 92^{BIS}

PCT APPLICATIONS of Merck Frosst & Co. transferred to Merck Frosst Canada Ltd.

Ref. No.	Filing Date	Application No.
MC080Y	3/26/2004	CA2004/000470
MC080YS	3/26/2004	CA2004/000471
MC054	4/27/2004	CA2004/000622
MC076	12/9/2004	CA2004/00210
MC078Y	8/23/2004	CA2004/001577
MC083	6/9/2004	CA2004/000833
MC086Y	5/18/2004	CA2004/000752
MC087Y	9/17/2004	CA2004/001693
MC089	8/10/2004	CA2004/001483
MC090Y	6/8/2004	CA2004/000861
MC091Y	8/19/2004	CA2004/001524
MC093Y	9/17/2004	CA2004/001694
MC094	12/13/2004	CA2004/002123
MC098Y	12/9/2004	CA2004/002101
MC099Y	1/6/2005	CA2005/000007
MC100Y	1/6/2005	CA2005/000008
MC065YY	2/5/2004	CA2004/000152

35

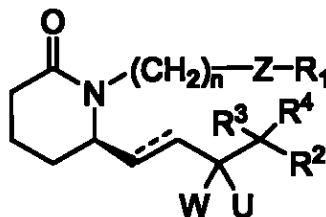
**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU
TRADUCCION**



35

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula estructural I:



o una sal, enantiómero, diastereoisómero, profármaco del mismo o mezcla de los mismos, farmacéuticamente aceptable, en el que,

5

U representa H, alquilo C₁₋₃ o no se presenta cuando W es =O;

W representa OH o =O, lo que proporciona que U no está presente cuando W es =O;

Z representa (CH₂)_n, o CH=CH;

- 15 R¹ representa (CH₂)_phidroxi, (CH₂)_pCO₂R¹⁰, o (CH₂)_nheterociclil, estando dicho heterociclilo no sustituido o sustituido con de 1 a 3 grupos de R^a y conteniendo opcionalmente un grupo hidroxilo ácido;

- 20 R² representa independientemente alquilo C₁₋₁₀, alquilo, (CH₂)_mariloC₈₋₁₀, (CH₂)_mheterocicliloC₅₋₁₀, (CH₂)_mheterocicliloC₃₋₁₀, (CH₂)_mcicloalquiloC₃₋₈, dicho alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heterociclilo no sustituido o sustituido con 1-3 grupos de R^a;

R³ y R⁴ representan independientemente hidrógeno, halógeno, o alquilo C₁₋₆;

R⁶ representa hidrógeno, o alquilo C₁₋₄;

- 25 R¹⁰ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, (CH₂)_pariloC₈₋₁₀, (CH₂)_pheterocicliloC₅₋₁₀;

R^a representa alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, CF₃, nitro, amino, clano, alquilamino C₁₋₆, halógeno, o R^a también representa arilos y heterociclilo, S alquilo C₁₋₆, S arilo C₈₋₁₀, S heterociclilo C₅₋₁₀, O arilo C₈₋₁₀, O heterociclilo C₅₋₁₀, CO₂R⁶, CH₂OalquiloC₁₋₆, CH₂SalquiloC₁₋₆, CH₂Oarilo, CH₂Sarilo;

- 30 = representa un enlace doble o simple;

p representa 0-3;

n representa 0-4; y

32

m representa 0-8.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R^1 es $(CH_2)_pCO_2R^{10}$, R^3 y R^4 son halógenos, y R^2 es $(CH_2)_m$ arilC₆₋₁₀, dicho arilo está no sustituido o sustituido con de 1 a 3 grupos de R^8 .

3. Un compuesto el cual es:
 ácido 7-[(2*R*)-2-[(1*E*,3*R*)-4,4-difluoro-3-hidroxi-4-fenilbut-1-enil]-6-oxopiperidin-1-il]heptanoico;
 10 heptanoato 7-[(2*R*)-2-[(1*E*,3*R*)-4,4-difluoro-3-hidroxi-4-fenilbut-1-enil]-6-oxopiperidin-1-il] de isopropilo;
 hept-5-enoato (5*Z*)-7-[(2*R*)-2-[(1*E*,3*R*)-4,4-difluoro-3-hidroxi-4-fenilbut-1-en-1-il]-6-oxopiperidin-1-il] de isopropilo;
 ácido (5*Z*)-7-[(2*R*)-2-[(1*E*,3*R*)-4,4-difluoro-3-hidroxi-4-fenilbut-1-en-1-il]-6-oxopiperidin-1-il]hept-5-enoico;
 15 ácido 7-[(2*R*)-2-(3*R*)-3-hidroxi-4-fenil-butil]-6-oxo-piperidin-1-il] heptanoico;
 7-[(2*R*)-2-(3*R*)-hidroxi-4-fenilbutil-1-enil]-6-oxopiperididin-1-il]heptanoato de isopropilo;
 6-[(3*R*)-3-hidroxi-4-fenil-butil]-1-[6-(1*H*-tetrazol-5-il)-hexil]-piperidin-2-ona;
 20 (6*S*)-6-[(1*E*,3*R*)-4,4-difluoro-3-hidroxi-4-fenilbut-1-enil]-1-[6-(2*H*-tetraazol-5-yl)hexil]piperazin-2-ona;
 (6*R*)-6-[(1*E*,3*R*)-4,4-difluoro-3-hidroxi-4-fenilbut-1-enil]-1-[6-(2*H*-tetraazol-5-yl)hexil]piperidin-2-ona;
 ácido 7-[(2*R*)-2-[(3*R*)-4-(3-bromofenil)-4,4-difluoro-3-hidroxi-butil]-6-oxopiperidin-1-il]heptanoico;
 25 1-il]heptanoico;
 o una sal, enantiómero, diestereoisómero, profármaco o mezcla farmacéuticamente aceptable de los mismos.

4. Un procedimiento para tratar la hipertensión ocular o el glaucoma que comprende la administración a un paciente en necesidad de tal tratamiento de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la reivindicación 1.

5. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula I, como se cuenta en

la reivindicación 1; dicha composición se administró en una formulación tópica como una disolución o suspensión.

6. La composición de acuerdo con la reivindicación 4 en la que uno o más ingredientes activos que pertenecen al grupo que consiste en: agente bloqueante -adrenérgico, agente parasimpatomimético, un agente simpatomimético, inhibidor de anhidrasa carbónica, bloqueante de canales Maxi-K, y una prostaglandina, lípido hipotensor, neuroprotector, y agonista del receptor 5-HT₂, se añadieron a la formulación tópica.

10

7. La composición de acuerdo con la reivindicación 6 en la que el agente bloqueante -adrenérgico es timolol, betaxolol, levobetaxolol, carteolol, o levobunolol; el agente parasimpatomimético es pilocarpina, el agente simpatomimético tal como epinefrina, brimonidina, lolidina, clonidina, o para-aminoclonidina, el inhibidor de anhidrasa carbónica tal como dorzolamida, acetolamida, un inhibidor de anhidrasa carbónica tal como dorzolamida, acetolamida, metazolamida o brinzolamida; COSOPT®, el Maxi-K es Penitrem A, paspalicina, carbdotoxina, iberiotoxina, Paxicilan, Aflitram, Verrocugen, 1-(1-isobutil-6-metoxi-1H-indazol-3-il)-2-metilpropan-1-ona; 1-[1-(2,2-dimetilpropil)-6-metoxi-1H-indazol-3-il]-2-metilpropan-1-ona; 1-[1-(ciclohexilmetil)-6-metoxi-1H-indazol-3-il]-2-metilpropan-1-ona; 1-(1-hexil-6-metoxi-1H-indazol-3-il)-2-metilpropan-1-ona; 1-[1-(2-etilhexil)-6-metoxi-1H-indazol-3-il]-2-metilpropan-1-ona; 1-(3-isobutiril-6-metoxi-1H-indazol-1-il)butan-2-ona; 1-(3-isobutiril-6-metoxi-1H-indazol-1-il)-3,3-dimetilbutan-2-ona; 1-(3-ciclopentilcarbonil)-6-metoxi-(1H-indazol-1-il)-3,3-dimetilbutan-2-ona; ácido 1-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-6-metoxi-1H-indazol-3-carboxílico; y 1-[3-(3-hidroxiopropanoil)-6-metoxi-1H-indazol-1-il]-3,3-dimetilbutan-2-ona, la prostaglandina es latanoprost, travaprost, unoprostone, rescula, o S1033, el lípido hipotensor es lumigan; el neuroprotector es eliprodilo, R-eliprodilo o memantina; y el agonista de los receptores 5-HT₂ es fumarato de 1-(2-aminopropil)-3-metil-1H-imdazol-6-ol o 2-(3-cloro-6-metoxi-indazol-1-il)-1-metil-etilamina.

8. Un procedimiento para tratar edema macular o degeneración macular, tratar ojo seco, incrementar la velocidad de la sangre en la retina y en

35

la cabeza del nervio óptico, incrementar la tensión de oxígeno en la retina y en la cabeza del nervio óptico o proporcionar una neuroprotección, comprendiendo la administración a un paciente en necesidad de tal tratamiento de una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto como se cuenta en la reivindicación 1.

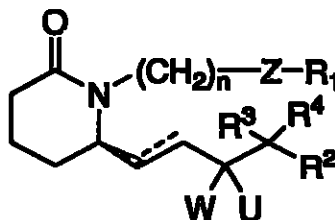
9. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4 en el que el compuesto de fórmula I se aplica a una formulación tópica y un ingrediente activo perteneciente al grupo que consiste en agente bloqueante -
10 adrenérgico, agente parasimpatomimético, agente simpatomimético, inhibidor de anhidrasa carbónica, COSOPT®, bloqueante de canales Maxi-K, y una prostaglandina, lípido hipotensor, neuroprotector, y agonista del receptor 5-HT₂, se añade a la formulación.

15 10. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6 en el cual la formulación tópica contiene opcionalmente goma xantano o goma gellan.

39

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound having the structural formula I:



FORMULA I

or a pharmaceutically acceptable salt, enantiomer, diastereomer, prodrug or mixture thereof, wherein,

- 10 U represents H, C1-3 alkyl or is not present when W is =O;

W represents OH or =O, provided that U is not present when W is =O;

15 Z represents $(CH_2)_n$ or $CH=CH$;

R^1 represents $(CH_2)_p$ hydroxy, $((CH_2)_pCO_2R^{10})$, or $(CH_2)_n$ heterocyclyl, said heterocyclyl unsubstituted or substituted with 1 to 3 groups of R^a and optionally containing an acidic hydroxyl group;

- 20 R^2 independently represents C1-10 alkyl, $(CH_2)_mC_6-10$ aryl, $(CH_2)_mC_5-10$ heterocyclyl, $(CH_2)_mC_3-10$ heterocycloalkyl, $(CH_2)_mC_3-8$ cycloalkyl, said alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, aryl or heterocyclyl unsubstituted or substituted with 1-3 groups of R^a ;

- 25 R^3 and R^4 independently represent hydrogen, halogen, or C1-6 alkyl;

R^6 represents hydrogen, or C1-4 alkyl;

41

40

R¹⁰ represents hydrogen, C₁₋₁₀ alkyl, C₃₋₁₀ cycloalkyl, (CH₂)_pC₆₋₁₀ aryl, (CH₂)_pC₅₋₁₀ heterocyclyl;

R^a represents C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkyl, CF₃, nitro, amino, cyano, C₁₋₆ alkylamino, halogen, or

5 R^a further represents for aryls and heterocyclyl, SC₁₋₆alkyl, SC₆₋₁₀aryl, SC₅₋₁₀heterocyclyl, OC₆₋₁₀aryl, OC₅₋₁₀heterocyclyl, CO₂R⁶, CH₂OC₁₋₆ alkyl, CH₂SC₁₋₆ alkyl, CH₂Oaryl, CH₂Saryl;

== represents a double or single bond;

10 p represents 0-3;

n represents 0-4; and

m represents 0-8.

2. A compound in accordance with claim 1 wherein R¹ is (CH₂)_pCO₂R¹⁰,
15 R³ and R⁴ are halogen, and R² is (CH₂)_mC₆₋₁₀aryl, said aryl unsubstituted or substituted with 1 to 3 groups of R^a.

3. A compound which is:

20 7-[(2R)-2-[(1E,3R)-4,4-difluoro-3-hydroxy-4-phenylbut-1-enyl]-6-oxopiperidin-1-yl]heptanoic acid;

isopropyl 7-[(2R)-2-[(1E,3R)-4,4-difluoro-3-hydroxy-4-phenylbut-1-enyl]-6-oxopiperidin-1-yl]heptanoate;

isopropyl (5Z)-7-[(2R)-2-[(1E,3R)-4,4-difluoro-3-hydroxy-4-phenylbut-1-en-1-yl]-6-oxopiperidin-1-yl]hept-5-enoate;

25 (5Z)-7-[(2R)-2-[(1E,3R)-4,4-difluoro-3-hydroxy-4-phenylbut-1-en-1-yl]-6-oxopiperidin-1-yl]hept-5-enoic acid;

7-[(2R)-2-(3R)-3-hydroxy-4-phenyl-butyl]-6-oxo-piperdin-1-yl] heptanoic acid;

isopropyl 7-[(2R)-2-[(1E)-4,4-difluoro-3-oxo-4-phenylbut-1-enyl]-6-oxopiperidin-1-yl]heptanoate;

30 6-[(3R)-3-hydroxy-4-phenyl-butyl]-1-[6-(1H-tetrazol-5-yl)-hexyl]-piperidin-2-one;

(6S)-6-[(1E,3R)-4,4-difluoro-3-hydroxy-4-phenylbut-1-enyl]-1-[6-(2H-tetrazol-5-yl)hexyl]piperazin-2-one;

(6R)-6-[(1E,3R)-4,4-difluoro-3-hydroxy-4-phenylbut-1-enyl]-1-[6-(2H-tetraazol-5-yl)hexyl]piperidin-2-one;

42

41

7-[(2R)-2-[(3R)-4-(3-bromophenyl)-4,4-difluoro-3-hydroxybutyl]-6-oxopiperidin-1-yl]heptanoic acid;

or a pharmaceutically acceptable salt, enantiomer, diastereomer, prodrug or mixture thereof.

4. A method for treating ocular hypertension or glaucoma comprising
5 administration to a patient in need of such treatment a therapeutically effective amount of a compound of claim 1.

5. A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier and a compound of formula I, as recited in claim 1, 2 or 3, said composition
10 administered in a topical formulation as a solution or suspension.

6. The composition according to claim 4 wherein one or more active ingredients belonging to the group consisting of: β -adrenergic blocking agent, parasympatho-
mimetic agent, sympathomimetic agent, carbonic anhydrase inhibitor, Maxi-K channel blocker,
and a prostaglandin, hypotensive lipid, neuroprotectant, and 5-HT₂ receptor agonist is added to
15 the topical formulation.

7. The composition according to claim 6 wherein the β -adrenergic blocking agent is timolol, betaxolol, levobetaxolol, carteolol, or levobunolol; the parasympathomimetic agent is pilocarpine; the sympathomimetic agent is epinephrine, brimonidine, iopidine, clonidine,
20 or para-aminoclonidine, the carbonic anhydrase inhibitor is dorzolamide, acetazolamide, metazolamide or brinzolamide; COSOPT®, the Maxi-K is Penitrem A, paspalicine, charybdotoxin, iberiotoxin, Paxicillan, Aflitram, Verroculogen, 1-(1-isobutyl-6-methoxy-1H-indazol-3-yl)-2-methylpropan-1-one; 1-[1-(2,2-dimethylpropyl)-6-methoxy-1H-indazol-3-yl]-2-methylpropan-1-one; 1-[1-(cyclohexylmethyl)-6-methoxy-1H-indazol-3-yl]-2-methylpropan-1-one; 1-(1-hexyl-6-methoxy-1H-indazol-3-yl)-2-methylpropan-1-one; 1-[1-(2-ethylhexyl)-6-methoxy-1H-indazol-3-yl]-2-methylpropan-1-one; 1-(3-isobutyryl-6-methoxy-1H-indazol-1-yl)-3,3-dimethylbutan-2-one; 1-(3-cyclopentylcarbonyl)-6-methoxy-1H-indazol-1-yl)-3,3-dimethylbutan-2-one; 1-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-6-methoxy-1H-indazole-3-carboxylic acid; and 1-[3-(3-hydroxypropanoyl)-6-methoxy-1H-indazol-1-yl]-3,3-dimethylbutan-2-one, the prostaglandin is latanoprost, travaprost, unoprostone, rescula, or S1033, the hypotensive lipid is lumigan, the neuroprotectant is eliprodil, R-eliprodil or memantine; and the 5-HT₂ receptor agonist is 1-(2-aminopropyl)-3-methyl-1H-indazol-6-ol fumarate or 2-(3-chloro-6-methoxy-indazol-1-yl)-1-methyl-ethylamine.
30

12

42

8. A method for treating macular edema or macular degeneration, treating dry eye, increasing retinal and optic nerve head blood velocity, increasing retinal and optic nerve oxygen tension or providing a neuroprotection, comprising administration to a patient in need of such treatment a pharmaceutically effective amount of a compound of a compound as recited in claim 1.

9. The method according to Claim 4 wherein the compound of formula I is applied as a topical formulation and an active ingredient belonging to the group consisting of β -adrenergic blocking agent, parasympatho-mimetic agent, sympathomimetic agent, carbonic anhydrase inhibitor, COSOPT®, Maxi-K channel blocker and a prostaglandin, hypotensive lipid, neuroprotectant, and 5-HT₂ receptor agonist is added to the formulation.

10. A method according to claim 6 in which the topical formulation optionally contains xanthan gum or gellan gum.

11. Use of a compound of formula I, as defined in claim 1, 2 or 3, or a pharmaceutically acceptable salt, enantiomer, diastereomer, prodrug or mixture thereof, in the manufacture of a medicament for treating ocular hypertension or glaucoma.

12. A compound of formula I, as defined in claim 1, 2 or 3, or a pharmaceutically acceptable salt, enantiomer, diastereomer, prodrug or mixture thereof, for use in a medicinal therapy.

13. Use of a compound of formula I, as defined in claim 1, 2 or 3, or a pharmaceutically acceptable salt, enantiomer, diastereomer, prodrug or mixture thereof, in the manufacture of a medicament for treating macular edema or macular degeneration, dry eye, increasing retinal and optic nerve head blood velocity, increasing retinal and optic nerve oxygen tension or providing neuroprotection.

~~AA~~

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

De la
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

43

Para:

PCT

ver forma PCT/ISA/220

OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Regla 43bis.1)

		Fecha de envío por correo (día/mes/año) ver forma PCT/ISA/210 (segunda página)	
Registro de referencia del solicitante o agente ver forma PCT/ISA/220		PARA FUTURAS ACCIONES Ver el párrafo 2 a continuación	
Solicitud Internacional No. PCT/CA2004/000471	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 26.03.2004	Fecha de prioridad (día/mes/año) 26.03.2003	
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D409/06, C07D211/74, C07D401/06, A61K31/4412, A61P27/06			
Solicitante MERCK FROSST CANADA & CO.			
1. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: ☒ Casilla No. I Bases del Reporte ☒ Casilla No. II Prioridad ☒ Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. ☐ Casilla No. IV Falta de unidad de invención ☒ Casilla No. V Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación. ☐ Casilla No. VI Ciertos documentos citados ☐ Casilla No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional ☐ Casilla No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional 2. ACCIONES FUTURAS Si se hace una demanda para examen preliminar internacional, esta opinión generalmente será considerada como una opinión escrita de la Autoridad Examinadora Preliminar ("IPEA"). Sin embargo, esto no aplica cuando el solicitante escoge una Autoridad diferente a ésta para que sea la IPEA y la IPEA escogida le ha notificado a la Oficina Internacional de conformidad con la Regla 66.1bis(b) que no se considerarán las opiniones escritas de esta Autoridad Examinadora Preliminar. Si esta opinión es, según se estipula anteriormente, considerada una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a presentar ante la IPEA una respuesta escrita junto, cuando sea apropiado, con modificaciones, antes de la fecha de expiración de tres meses desde la fecha de envío por correo de la Forma PCT/ISA/220 o antes de la fecha de expiración de 22 meses desde la fecha de prioridad, la que expire más tarde. Para opciones futuras, ver la Forma PCT/ISA/220 3. Para detalles adicionales, ver las notas a la Forma PCT/ISA/220			
Nombre y dirección de correo de ISA: Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		Funcionario Autorizado Grassi, D Teléfono No. +49 89 2399-8499	

Forma (PCT/ISA/237 (Carátula) (Enero de 2004)

Casilla No. I. Bases de la opinión

1. Respecto al idioma, esta opinión se ha establecido según la solicitud internacional en el idioma en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo bajo este ítem.
☐ Esta opinión se ha establecido según una traducción del idioma original al siguiente idioma, que es el idioma de una traducción proporcionada para la búsqueda internacional (bajo las Reglas 12.3 y 23.1(b)).
2. Respecto a cualquier nucleótido y/o secuencia aminoácida revelada en la solicitud internacional y necesaria para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido según:
 - a. tipo de material:
☐ un listado de secuencia
☐ tabla(s) relacionada con el listado de secuencia
 - b. formato de material:
☐ en formato escrito
☐ en formato legible por computador
 - c. tiempo de presentación/suministro:
☐ contenido en la solicitud internacional según se registró
☐ registrada junto con la solicitud internacional en formato legible por computador
☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad para la búsqueda.
3. ☐ Además, en el caso en que más de una versión o copia de un listado de secuencia y/o tabla relacionada con ello se haya registrado o proporcionado, las declaraciones requeridas de que la información en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a aquella en la solicitud según se presentó o no va más allá de la solicitud según se registró, según lo apropiado, fueron suministradas.
4. Comentarios adicionales:

**OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL**

45
Solicitud Internacional No.
PCT/CA2004/000471

Casilla No. II Prioridad

1. ☒ No se ha presentado el siguiente documento:

☒ copia de la solicitud anterior cuya prioridad se ha reivindicado (Regla 43bis.1 y 66.7(a)).

☐ traducción de la solicitud anterior cuya prioridad se ha reivindicado (Regla 43bis.1 y 66.7(b)).

Por consiguiente, no ha sido posible considerar la validez de la reivindicación de prioridad. Sin embargo, se ha establecido esta opinión sobre el supuesto de que la fecha relevante es la fecha de la prioridad reivindicada.

2. ☐ Se ha establecido esta opinión como si no se hubiese reivindicado ninguna prioridad debido al hecho de que se ha encontrado que la reivindicación de prioridad es inválida (Reglas 43bis.1 y 64.1). Por consiguiente, para los fines de esta opinión, se considera que la fecha de registro internacional indicada anteriormente es la fecha relevante.

3. Observaciones adicionales, si es necesario:

Casilla No. III . No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial

Las preguntas de si la invención reivindicada parece ser novedosa, comprender un paso inventivo (ser no obvia) o ser aplicable industrialmente no se han examinado respecto a:

- ☐ toda la solicitud internacional,
☒ reivindicaciones Nos. 4, 8-10

porque:

- ☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. (todas parcialmente) se relacionan con la siguiente materia objeto que no requiere un examen preliminar internacional (*especifique*):

ver hoja separada

- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique los elementos particulares a continuación*) de dichas reivindicaciones Nos. son tan poco claros que no se podría formar una opinión significativa (*especifique*):

- ☐ las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones Nos. 1 (parcialmente) son sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no se podría formar una opinión significativa.

- ☐ no se ha establecido ningún reporte de búsqueda internacional para toda la solicitud o para dichas reivindicaciones Nos. 1-31 en parte.

- ☐ El nucleótido y/o lista de secuencia aminoácida no cumple con el estándar proporcionado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que:

la forma escrita

- ☐ no se ha proporcionado

- ☐ no cumple con el estándar

el formato legible por computador

- ☐ no se ha proporcionado

- ☐ no cumple con el estándar

- ☐ las tablas relacionadas con el nucleótido y/o lista de secuencia aminoácida, si están en formato legible por computador únicamente, no cumplen con los requerimientos técnicos proporcionados en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.

- ☐ Ver la hoja separada para más detalles.

47

**OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL**

**Solicitud Internacional No.
PCT/CA2004/000471**

Casilla No. V Afirmación razonada bajo la Regla 43bis.1(a)(i) respecto a novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Declaración

Novedad (N)	Sí: Reivindicaciones 1-13
	No: Reivindicaciones
Nivel inventivo (IS)	Sí: Reivindicaciones 1-13
	No: Reivindicaciones
Aplicabilidad industrial (IA)	Sí: Reivindicaciones 1-3, 5-7, 11-13
	No: Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones

ver hoja separada

79

Re Item III

Las reivindicaciones 4 y 8-10 se relacionan con la materia objeto que esta Autoridad considera que está cubierta por las disposiciones de la Regla 67.1(iv) del PCT. Por consiguiente, no se formulará ninguna opinión respecto a la aplicabilidad industrial de la materia objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I) del PCT).

Re Item V

1. Se hace referencia al siguiente documento en esta comunicación:

D1: US 2002 65308

D2: US 6 747 037 (publicado el 08.06.2004)

D3: BARRACLOUGH P ET AL: "PIPERAZINE-2,5-DIONES, PYRAZOLIDINE-3,5-DIONES, 1,2,4,-TRIAZOLIDINEDIONES, 1,3,4-OXADIAZOLIDINE-DIONES AND 1,3,4-THIADIAZOLIDINEDIONES" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1, CHEMICAL SOCIETY. LETCHWORTH, GB, vol. 7, 1980, páginas 2096-2105

- 2 El documento D1, que se considera que representa el estado de la técnica más relevante, revela oxo-pirrolidinas como agonistas del receptor EP4.

De esto, la materia objeto de la reivindicación 1 difiere en que los compuestos presentes comprenden una estructura de anillo central de 6 miembros.

La materia objeto de las reivindicaciones 1 y 2 por lo tanto es novedosa (Artículo 33(2) PCT).

- 2.2 La materia objeto de la reivindicación 3 parece que se relaciona con la expresión preferida de la reivindicación 1. Por consiguiente, dicha reivindicación también es novedosa.

- 2.3 Las reivindicaciones 4-12 se relacionan con composiciones que contienen compuestos novedosos o con el uso de los mismos; estas reivindicaciones por lo tanto también son novedosas.

- 3 El problema que hay que resolver por medio de la presente invención puede considerarse que proporciona agonistas del receptor EP4 alternativos.

En la presente página 34, se expresa que la presión intro-ocular se expresa en mmHg y que la actividad de los 'compuestos de la invención para uso ocular está entre 0.01 y 100'000 nM'.

En la presente página 35 se revela un ensayo ligante del receptor prostanoide y el texto termina con la afirmación de que el 'rango de actividad de los compuestos de la invención para uso óseo está entre 0.01 y 100'000 nM'.

Estos alegatos no claros, no sustentados por resultados de pruebas específicas, no permiten decidir si el problema técnico se soluciona mediante los compuestos reivindicados o no.

Sin embargo, el documento D2 publicado subsiguientemente muestra que los compuestos que caen dentro de las presentes reivindicaciones solucionan el problema técnico (cf. columnas 15-18). Por lo tanto, parece que el problema técnico ha sido resuelto.

El documento D3 se relaciona con análogos de prostaglandina heterocíclicos adicionales y su actividad anti-agregatoria. D3 revela análogos que comprenden una estructura de anillo heterocíclico de 5 miembros (cf. compuestos 1 y 2) así como los compuestos correspondientes que comprenden una estructura de anillo heterocíclico de 6 miembros (cf. compuestos 10 a-c). Sin embargo, los análogos que comprenden un anillo de 6 miembros únicamente mostraron una actividad pobre (cf. final de la página 2096 y 2199). Por consiguiente, la combinación de D1 con D3 parece que no empuja a la persona versada en la técnica hacia los presentes compuestos y por consiguiente puede reconocerse actividad inventiva para la presente reivindicación 13.

PATENT COOPERATION TREATY

50

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/CA2004/000471

International filing date (day/month/year)
26.03.2004

Priority date (day/month/year)
26.03.2003

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07D409/06, C07D211/74, C07D401/06, A61K31/4412, A61P27/06

Applicant
MERCK FROSST CANADA & CO.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2369 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2369 - 4465

Authorized Officer

Grassi, D
Telephone No. +49 89 2369-8499



52

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/CA2004/000471

Box No. 1 Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
☐ a sequence listing
☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
☐ in written format
☐ in computer readable form
 - c. time of filing/furnishing:
☐ contained in the international application as filed.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

52
International application No.
PCT/CA2004/000471

Box No. II Priority

1. ☒ The following document has not been furnished:

☒ copy of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43bis.1 and 66.7(a)).

☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43bis.1 and 66.7(b)).

Consequently it has not been possible to consider the validity of the priority claim. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date is the claimed priority date.

2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.

3. Additional observations, if necessary:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

53
International application No.
PCT/CA2004/000471

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, Inventive step and Industrial applicability

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. 4,8-10

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. (with respect to 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 whole application or for said claims Nos.
- ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:
- | | |
|----------------------------|--|
| the written form | ☐ has not been furnished |
| | ☐ does not comply with the standard |
| the computer readable form | ☐ has not been furnished |
| | ☐ does not comply with the standard |
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

54
International application No.
PCT/CA2004/000471

**Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or
Industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-13
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-13
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-3,5-7,11-13
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item III.

Claims 4 and 8-10 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V.

- 1 The following document is referred to in this communication:
D1 : US 2002 65308
D2: US 6 747 037 (published on 08.06.2004)
D3: BARRACLOUGH P ET AL: "PIPERAZINE-2,5-DIONES, PYRAZOLIDINE-3,5-DIONES, 1,2,4,-TRIAZOLIDINEDIONES, 1,3,4-OXADIAZOLIDINEDIONES AND 1,3,4-THIADIAZOLIDINEDIONES" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1, CHEMICAL SOCIETY. LETCHWORTH, GB, vol. 7, 1980, pages 2096-2105

- 2 Document D1, which is considered to represent the most relevant state of the art, discloses oxo-pyrrolidines as EP4 receptor agonists.
From this, the subject-matter of independent claim 1 differs in that the present compounds comprise a 6-membered central ring structure.

The subject-matter of claims 1 and 2 is therefore novel (Article 33(2) PCT)

- 2.2 The subject-matter of claim 3 appears to relate to preferred embodiments of claim 1. The said claim is consequently also novel.
- 2.3 The claims 4-13 relate to compositions containing the novel compounds or to the use thereof, these claims are therefore also novel.
- 3 The problem to be solved by the present invention may be regarded as providing alternative EP4 receptor agonists.
On present page 34, it is stated that the intra-ocular pressure is expressed in mmHg and that the activity of the 'compounds of the invention for ocular use is between 0.01 and 100'000 nM'.

On present page 35 a prostanoid receptor binding assay is disclosed and the passage is ending with the statement that the 'activity range of the compounds of the invention for bone use is between 0.01 and 100'000 nM'.

These unclear allegations, not supported by specific test results, do not allow to decide whether the technical problem is solved by the claimed compounds or not.

However, the after-published document D2 shows that compounds falling within the present claims solve the technical problem (cf. columns 15-18). Therefore, the technical problem appears to be solved.

The document D3 relates to further heterocyclic prostaglandin analogs and their anti-aggregatory activity. D3 discloses analogs comprising a 5-membered heterocyclic ring structure (cf. compounds 1 and 2) as well as the corresponding compounds comprising a 6-membered heterocyclic ring structure (cf. compounds 10 a-c). However, the analogs comprising a 6-membered ring only showed poor activity (cf. end of page 2096 and 2199). Consequently, the combination of D1 with D3 appears not to prompt the skilled in the art to the present compounds and consequently inventive activity can be acknowledged for the present claims 13.

57

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito Informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

57

50

**ANALOGOS DE PROSTAGLANDINA COMO ANTAGONISTAS DEL
RECEPTOR EP4**

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5

La invención se refiere a potentes agonistas selectivos del subtipo EP4 de los receptores E2 de las prostaglandinas, su uso o el de una formulación de los mismos en el tra

10 tamiento de glaucoma y otras afecciones, las cuales se refieren a presión intraocular elevada en el ojo de un paciente.

20

ANALOGOS DE PROSTAGLANDINA COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR EP4

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

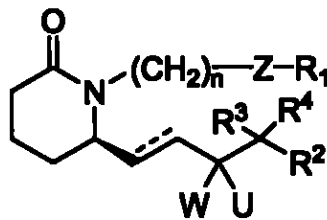
El glaucoma es una enfermedad degenerativa del ojo en la que la presión intraocular es demasiado alta para permitir la función normal del ojo. Como resultado, el daño puede ocurrir en la cabeza del nervio óptico y dar lugar a una pérdida irreversible de la función visual. Si no se trata, el glaucoma puede finalmente llevar a la ceguera. La hipertensión ocular, es decir, la condición de presión intraocular elevada sin daño de la cabeza del nervio óptico o los defectos glaucomatosos característicos del campo visual, se cree ahora por la mayoría de los oftalmólogos que representa meramente la fase más temprana en la aparición del glaucoma.

Muchos de los fármacos usados formalmente para tratar glaucoma han demostrado ser insatisfactorios. Los procedimientos actuales de tratar glaucoma incluyen el uso de agentes terapéuticos tales como pilocarpina, inhibidores de anhidrasa carbónica, beta-bloqueantes, prostaglandinas y similares. Sin embargo, estas terapias a menudo producen efectos locales indeseables. Como se puede ver, hay varias terapias actuales para tratar glaucoma y elevada presión intraocular, pero la eficacia y los perfiles de efectos secundarios de estos agentes no son ideales. Por lo tanto, aún existe la necesidad de terapias nuevas y efectivas con pocos o ningún efecto secundario.

SUMARIO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a agonistas del subtipo EP4 de los receptores de prostaglandina E2 y su uso, o el de una formulación de los mismos, en el tratamiento de glaucoma y otras afecciones que se refieren a presión intraocular elevada en el ojo de un paciente. En particular, esta invención se refiere a una serie de derivados de piperidin-2-ona 1,6-disustituida, 1,3-oxazinan-2-ona 3,4-disustituida, 1,3-tiacinan-2-ona 3,4-disustituida y morfolina-3-ona 4,5-disustituida y su uso para tratar enfermedades oculares y para proporcionar un efecto neuroprotector al ojo de las especies de mamífero, en particular seres humanos.

Más particularmente, esta invención se refiere a agonistas novedosos de EP4 que tienen la fórmula estructural I:



FÓRMULA I

5 o una sal, enantiómero, diestereómero, profármaco o mezcla farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

U representa H, alquilo C₁₋₃ o no se presenta cuando W es =O;

W representa OH o =O, lo que proporciona que U no está presente cuando W es =O;

10 Z representa (CH₂)_n, o CH=CH;

R¹ representa (CH₂)_phidroxi, (CH₂)_pCO₂R¹⁰, o (CH₂)_nheterociclilo, estando dicho heterociclilo no sustituido o sustituido con de 1 a 3 grupos de R^a y conteniendo opcionalmente un grupo hidroxilo ácido;

15 R² representa independientemente alquilo C₁₋₁₀, alquilo, (CH₂)_mariloC₈₋₁₀, (CH₂)_mheterocicliloC₅₋₁₀, (CH₂)_mheterocicliloC₃₋₁₀, (CH₂)_mcicloalquiloC₃₋₈, dicho alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heterociclilo no sustituido o sustituido con 1-3 grupos de R^a;

R³ y R⁴ representan independientemente hidrógeno, halógeno, o alquilo C₁₋₆;

R⁶ representa hidrógeno, o alquilo C₁₋₄;

20 R¹⁰ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, (CH₂)_pariloC₈₋₁₀, (CH₂)_mheterocicliloC₅₋₁₀;

R^a representa alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, CF₃, nitro, amino, ciano, alquilamino C₁₋₆, halógeno, o R^a también representa arilos y heterociclilo, S-alquilo C₁₋₆, S-arilo C₈₋₁₀, S-heterociclilo C₅₋₁₀, O-arilo C₈₋₁₀, O-heterociclilo C₅₋₁₀, CO₂R⁶,

25 CH₂OalquiloC₁₋₆, CH₂SalquiloC₁₋₆, CH₂Oarilo, CH₂Sarilo;

== representa un enlace doble o simple;

p representa 0-3;

n representa 0-4; y

m representa 0-8.

30 Este y otros aspectos de la invención se realizarán tras la inspección de la invención en su conjunto.

61

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La invención se describe con detalle en el presente documento usando los términos definidos más adelante en el presente documento a menos que se
5 indique lo contrario.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" como se usa en el presente documento, significa la cantidad del agonista de formula I del subtipo de receptor EP₄, u otros agentes activos de la presente invención, que
10 facilitarán el efecto terapéutico deseado o la respuesta o proporcionarán el beneficio deseado cuando se administren de acuerdo con el régimen de tratamiento deseado. Una cantidad terapéuticamente efectiva preferida relativa al tratamiento de la resorción ósea anormal es una cantidad estimuladora de formación ósea. Asimismo, una cantidad terapéuticamente efectiva relativa al
15 tratamiento de la hipertensión ocular o glaucoma es una cantidad efectiva para reducir la presión intraocular y/o tratar la hipertensión ocular y/o el glaucoma.

"Farmacéuticamente aceptable" como se usa en el presente documento, significa generalmente adecuado para administración a un mamífero, incluyendo humanos, desde un punto de vista de toxicidad o seguridad.

El término "profármaco" se refiere a compuestos los cuales son
20 precursores de fármacos los cuales, siguiendo a la administración y absorción, liberan *in vivo* el fármaco reivindicado por medio de algún proceso metabólico. Un ejemplo no limitante de profármaco de los compuestos de esta invención podría ser un ácido del grupo pirrolidinona, donde la funcionalidad del ácido tiene una estructura que lo hace fácilmente hidrolizable tras la
25 administración a un paciente. Los profármacos ejemplares incluyen derivados de ácido acético que son no narcóticos, analgésicos/no esteroideos, fármacos antiinflamatorios que tienen un grupo CH₂COOH libre (el cual puede estar opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo -CH₂COO-Na⁺), anclada típicamente a un sistema anillo, preferiblemente a un
30 sistema anillo aromático o heteroaromático.

El término "alquilo" se refiere a un derivado radical alcano monovalente (hidrocarburo) que contiene de 1 a 10 átomos de carbono a menos que se defina lo contrario. Puede ser lineal, ramificado o cíclico. Los grupos alquilo preferidos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, ciclopentilo y
35 ciclohexilo. Cuando se dice que el grupo alquilo se sustituye con un grupo

43

alquilo, esto se usa de forma intercambiable con "grupo alquilo ramificado".

El cicloalquilo es una especie química de alquilo que contiene de 3 a 15 átomos de carbono, sin dobles enlaces alternantes o resonantes entre átomos de carbono. Puede contener de 1 a 4 anillos, los cuales están condensados.

5 Ejemplos de grupos cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo.

Alcoxi se refiere a alquilo C_1-C_6-O- , con el grupo alquilo opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento. Ejemplos de grupos alcoxi son metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y grupos isómeros de los mismos.

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

Arilo se refiere a anillos aromáticos, por ejemplo, fenilo, fenilo sustituido y similares, igual que anillos que están condensados, por ejemplo, naftilo, fenantrenilo y similares. Así, un grupo arilo contiene al menos un anillo que tiene al menos 6 átomos, con hasta cinco de tales anillos estando presentes, 15 conteniendo hasta 22 átomos en ellos, con dobles enlaces alternantes (resonantes) entre átomos de carbono adyacentes o heteroátomos adecuados. Los grupos arilo preferidos son fenilo, naftilo, y fenantrenilo. Los grupos arilo pueden asimismo sustituirse como se ha definido. Los arilos sustituidos preferidos incluyen fenilo y naftilo.

20 El término "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo (no aromático) que tiene de 3 a 10 átomos de carbono en los cuales uno de los carbonos en el anillo se reemplaza por un heteroátomo seleccionado de O, S, o N, y en el cual hasta tres átomos de carbono adicionales se puede reemplazar por heteroátomos.

25 El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo alquilo cíclico (no aromático) que tiene de 3 a 10 átomos de carbono.

El termino "heteroátomo" significa O, S, o N, seleccionado de una forma independiente.

30 El término "heteroarilo" se refiere a un hidrocarburo aromático monocíclico que tiene de 5 a 6 átomos de carbono, o un grupo aromático bicíclico que tiene de 8 a 10 átomos de carbono, que contiene al menos un heteroátomo, O, S o N, en los cuales un átomo de carbono o nitrógeno es el punto de anclaje, y en el cual uno o dos átomos de carbono adicionales opcionalmente se reemplaza por un heteroátomo seleccionado de O o S, y en 35 el cual de 1 a 3 átomos de carbono adicionales están opcionalmente

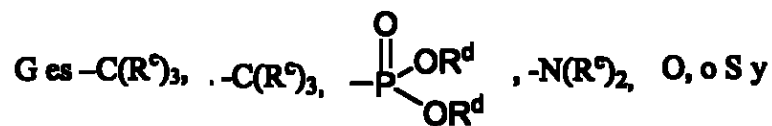
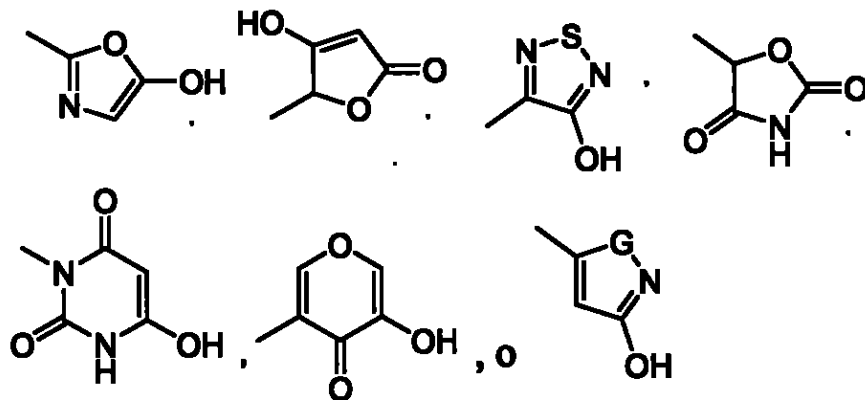
reemplazados por heteroátomos de nitrógeno, estando dicho grupo heteroarilo sustituido opcionalmente como se describe en el presente documento. Ejemplos de este tipo son pirrol, pirdina, oxazol, tiazol, tetrazol, y oxacina. Para los propósitos de la invención el tetrazol incluye todas las formas tautoméricas.

- 5 Los átomos de nitrógeno adicionales pueden estar presentes juntos con el primer nitrógeno y oxígeno o azufre, dando, por ejemplo, tiadiazol.

El término heterociclilo o heterocíclico, como se usa en el presente documento, representa un anillo monocíclico estable de 5 a 7 miembros o un anillo bicíclico estable de 8 a 11 miembros el cual puede estar bien saturado o
10 insaturado, y que consta de átomos de carbono y de uno a cuatro heteroátomos seleccionado del grupo consistente de N, O, y S, y que incluye cualquier grupo bicíclico en el cual cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente en este documento está condensado a un anillo benceno. El anillo heterocíclico puede anclarse a cualquier heteroátomo o
15 átomo de carbono, el cual resulta en la creación de una estructura estable. Un sistema anillo heterocíclico condensado puede incluir anillos carbocíclicos y necesita incluir sólo un anillo heterocíclico. El término heterociclo o heterocíclico incluye motivos heteroarilo. Ejemplos de tales elementos heterocíclicos incluyen, pero no están limitados a, azepinilo, bencimidazolilo, bencisoxazolilo, benzofurazanilo, benzopiranilo, benzotipiranilo, benzofurilo,
20 benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, cromanilo, cinnolinilo, dihidrobenzofurilo, dihidrobenzotienilo, dihidrobenzotipiranilo, dihidrobenzotipiranilsulfona, 1,3-dioxolanilo, furilo, Imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, Isocromanilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, isotiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, morfolinilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperdinilo, 2-oxopirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, piridilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pimolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo,
25 tetrazolilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinil sulfóxido, tiazolilo, tiazolinilo, tienofurilo, tienotienilo, tienilo, y triazolilo.

Para los propósitos de esta invención, los heterociclilos que contienen grupos ácidos hidroxilo son aquellos grupos heterociclilo que tienen un átomo hidroxilo ácido y pueden tener un pKa en el intervalo de 3 a 7. Ejemplos no
35 limitantes de los heterocíclicos contienen hidroxilo ácido

los grupos son:



cada R^c es independientemente H, flúor, ciano o alquilo C_{1-4} ; cada R^d es independientemente H, alquilo C_{1-4} , o un catión farmacéuticamente aceptable; cada R^e es independientemente H, $-C(=O)-R^f$, o $-SO_2R^f$ en el que R^f es alquilo lineal C_{1-4} o fenilo.

5

El término "agonista" como se usa en el presente documento significa compuestos de subtipo EP_4 de fórmula I que interactúan con el receptor de EP_4 receptor para producir efectos máximos, supermáximos o submáximos comparados con el agonista natural, PGE₂. Véase Goodman y Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9ª edición, 1996, capítulo 2.

Una realización de esta invención se realiza cuando R^1 es $(CH_2)_pCO_2R^{10}$, o heterociclil $(CH_2)_m$, dicho heterociclilo está no sustituido o sustituido con de 1 a 3 grupos de R^a y otras variables son como se describen originalmente.

Otra realización de esta invención se realiza cuando R^1 es $(CH_2)_m$ heterociclil C_{5-10} , dicho heterociclilo está no sustituido o sustituido con de 1 a 3 grupos de R^a y otras variables son como se describe originalmente. Otra

27

realización de esta invención se realiza cuando R^1 es $(CH_2)_m$ arilC₈₋₁₀, dicho arilo está no sustituido o sustituido con de 1 a 3 grupos de R^a y todas las otras variables son como se describe originalmente.

Una subrealización de esta invención se realiza cuando R^1 es
 5 $(CH_2)_p$ CO₂R¹⁰, o $(CH_2)_p$ -tetrazolilo, dicho tetrazolilo está no sustituido o sustituido con un grupo R^a , y todas las otras variables son como se describe originalmente. Otra realización aún de esta invención se realiza cuando R^2 es un fenilo no sustituido o sustituido con de 1 a 3 grupos de R^a y todas las otras variables son como se describe originalmente.

10 Otra realización más aún de esta invención se realiza cuando R^1 es $(CH_2)_p$ -tetrazolil y R^2 es fenilo, dicho tetrazolilo está no sustituido o sustituido con un grupo R^a y el fenilo está no sustituido o sustituido con 1-3 grupos de R^a , y todas las otras variables son como se describe originalmente.

Otra realización aún de esta invención se realiza cuando U es H y W es
 15 OH.

Otra realización aún de esta invención se realizó cuando U es alquilo C₁₋₃ y W es OH.

Compuestos de esta invención son:

ácido 7-[(2R)-2-[(1E,3R)-4,4-difluoro-3-hidroxi-4-fenilbut-1-enil]-6-oxopiperidin-
 20 1-il]heptanoico;

heptanoato 7-[(2R)-2-[(1E,3R)-4,4-difluoro-3-hidroxi-4-fenilbut-1-enil]-6-oxopiperidin-1-il] de isopropilo;

hept-5-enoato (5Z)-7-[(2R)-2-[(1E,3R)-4,4-difluoro-3-hidroxi-4-fenilbut-1-en-1-il]-6-oxopiperidin-1-il] de isopropilo;

25 ácido (5Z)-7-[(2R)-2-[(1E,3R)-4,4-difluoro-3-hidroxi-4-fenilbut-1-en-1-il]-6-oxopiperidin-1-il]hept-5-enoico;

ácido 7-[(2R)-2-(3R)-3-hidroxi-4-fenil-butil]-6-oxo-piperidin-1-il] heptanoico;

7-[(2R)-2-(3R)-hidroxi-4-fenilbutil-1-enil]-6-oxopiperididin-1-il]heptanoato de isopropilo;

30 6-[(3R)-3-hidroxi-4-fenil-butil]-1-[6-(1H-tetrazol-5-il)-hexil]-piperidin-2-ona;

ácido 7-[(2R)-2-(3R)-3-hidroxi-4-fenil-butil]-6-oxo-piperidin-1-il] heptanoico;

isopropil 7-[(2R)-2-[(1E)-4,4-difluoro-3-oxo-4-fenilbut-1-enil]-6-oxopiperidin-1-il];

6-[(3R)-3-hidroxi-4-fenil-butil]-1-[6-(1H-tetrazol-5-il)-hexil]-piperidin-2-ona;

(6S)-6-[(1E,3R)-4,4-difluoro-3-hidroxi-4-fenilbut-1-enil]-1-[6-(2H-tetraazol-5-

35 yl)hexil]piperazin-2-ona;

(6*R*)-6-[(1*E*,3*R*)-4,4-difluoro-3-hidroxi-4-fenilbut-1-enil]-1-[6-(2*H*-tetraazol-5-yl)hexil]piperidin-2-ona;

ácido 7-[(2*R*)-2-[(3*R*)-4-(3-bromofenil)-4,4-difluoro-3-hidroxibutil]-6-oxopiperidin-1-yl]heptanoico;

- 5 o una sal, enantiómero, diestereisómero, profármaco o mezcla farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra realización de esta invención se dirige a una composición que contiene un agonista EP₄ de fórmula I y opcionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 10 Aún otra realización de esta invención se dirige a un procedimiento para disminuir la presión intraocular elevada o tratar glaucoma mediante la administración, preferiblemente administración tópica o intracraneal, de una composición que contiene un agonista EP₄ de fórmula I y opcionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable. También se incluye en esta invención el
- 15 uso de los compuestos de fórmula I para la fabricación de un medicamento para tratar la presión intraocular elevada de los compuestos de fórmula I para la fabricación de un medicamento para tratar la presión intraocular elevada o glaucoma o una combinación de los mismos.

- Esta invención se preocupa también de un proceso para fabricar una
- 20 composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I.

Esta invención se preocupa también de un proceso para fabricar una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- Los compuestos reivindicados se unen fuertemente y actúan sobre el
- 25 receptor PGE₂, particularmente sobre el subtipo de receptor EP₄ y por lo tanto son útiles para prevenir y/o tratar el glaucoma y la hipertensión ocular.

- El ojo seco es una enfermedad ocular común que aflige a millones de personas. Aunque parece que el ojo seco puede resultar de un número de causas patógenas indeterminadas, el final común da como resultado el colapso
- 30 de la película lacrimal, lo que resulta en la deshidratación de la superficie externa expuesta del ojo. (Lemp, Report of the Nation Eye Institute/Industry Workshop on Clinical Trials in Dry Eyes, The CLAO Journal, 21(4):221-231 (1995)). Los receptores EP₄ funcionales se han encontrado en las células epiteliales de la conjuntiva humana (véase la patente de los Estados Unidos
- 35 6.344.477, incorporada mediante referencia en su totalidad) y se aprecia que

tanto las células epiteliales de la córnea humana (Progress in Retinal and Eye Research, 16:81-98(1997)) como las células de la conjuntiva (Dartt *et al.* Localization of nerves adjacent to goblet cells in rat conjuntiva. Current Eye Research, 14:993-1000 (1995)) son capaces de segregar mucinas. Así, los
5 compuestos de fórmula I son útiles para tratar el ojo seco.

El edema macular es una hinchazón dentro de la retina en la zona central visual críticamente importante en el polo posterior del ojo. Se cree que el agonista de EP₄ que tiene IOP más bajo es útil para tratar enfermedades de la mácula tales como edema macular o degeneración macular. Así otro aspecto
10 de esta invención es un procedimiento para tratar edema macular o degeneración macular.

El glaucoma se caracteriza por atrofia progresiva del nervio óptico y se asocia frecuentemente con presión intraocular elevada (abreviadamente en inglés IOP). Es posible, sin embargo, tratar el glaucoma, sin afectar
15 necesariamente la IOP usando fármacos que transmite un efecto neuroprotector. Véase Arch. Ophthalmol. Vol. 112, enero 1994, pp. 37-44; Investigative Ophthalmol. & Visual Science, 32, 5, April 1991, páginas 1593-99. Se cree que el agonista de EP₄ que tiene IOP más baja es útil para proporcionar un efecto neuroprotector. También se cree que es efectivo para
20 incrementar la velocidad de la circulación sanguínea retinal y del nervio óptico retinal e incrementar el oxígeno retinal y del nervio óptico bajando IOP, lo cual conjuntamente acoplado beneficia la salud del nervio óptico. Como un resultado, esta invención se refiere adicionalmente a un procedimiento para incrementar la velocidad retinal y en el nervio óptico de la sangre retina, o
25 incrementar la tensión de oxígeno retinal y del nervio óptico o proporcionar un efecto neuroprotector o una combinación de los mismos usando un agonista EP₄ de fórmula I.

Los compuestos producidos en la presente invención se combinan fácilmente con excipientes adecuados y conocidos farmacéuticamente
30 aceptables para producir composiciones las cuales pueden administrarse a mamíferos, incluyendo humanos, para conseguir bajada efectiva de IOP. Así esta invención se ocupa también con las composiciones y procedimientos de tratar hipertensión ocular, glaucoma, edema macular, degeneración macular, para incrementar la velocidad de la sangre en la retina y la cabeza del nervio
35 óptico, para incrementar la tensión de oxígeno en la retina y el nervio óptico,

para proporcionar un efecto neuroprotector o para una combinación de los mismos administrando a un paciente en necesidad del mismo uno de los compuestos de formula I solo o en combinación con uno o más de los siguientes ingredientes activos, un agente bloqueante -adrenérgico tal timolol,

5 betaxolol, levobetaxolol, carteolol, levobunolol, un agente parasimpatomimético tal como pilocarpina, un agente simpatomimético tal como epinefrina, iopidina, brimonidina, clonidina, para-aminoclonidina, un inhibidor de anhidrasa carbónica tal como dorzolamida, acetolamida, un inhibidor de anhidrasa carbónica tal como dorzolamida, acetolamida, metazolamida o brinzolamida;

10 COSOPT®, un bloqueante de canales Maxi-K tal como Penitrem A, paspalicina, caribdotoxina, iberiotoxina, Paxicilan, Aflitram, Verroculogen, y como se describe en los documentos WO 03/105868 (USSN 60/389.205), WO 03/105724 (60/389.222), WO 03/105.847 (60/458.981), el documento 60/424808, presentado el 8 de noviembre de 2.002 (número de expediente

15 21281PV), el documento 09/765716, presentado el 17 de enero de 2.001, el documento 09/764738, presentado el 17 de enero de 2.001 y las publicaciones PCT WO 02/077168 y WO 02/02060863, todos incorporados mediante referencia en su totalidad en el presente documento y en particular los bloqueantes de canales Maxi-K tal como 1-(1-isobutil-6-metoxi-1H-indazol-3-il)-

20 2-metilpropan-1-ona; 1-[1-(2,2-dimetilpropil)-6-metoxi-1H-indazol-3-il]-2-metilpropan-1-ona; 1-[1-(ciclohexilmetil)-6-metoxi-1H-indazol-3-il]-2-metilpropan-1-ona; 1-(1-hexil-6-metoxi-1H-indazol-3-il)-2-metilpropan-1-ona; 1-[1-(2-etilhexil)-6-metoxi-1H-indazol-3-il]-2-metilpropan-1-ona; 1-(3-isobutiril-6-metoxi-1H-indazol-1-il)butan-2-ona; 1-(3-isobutiril-6-metoxi-1H-indazol-1-il)-3,3-

25 dimetilbutan-2-ona; 1-(3-ciclopentilcarbonil)-6-metoxi-(1H-indazol-1-il)-3,3-dimetilbutan-2-ona; ácido 1-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-6-metoxi-1H-indazol-3-carboxílico; y 1-[3-(3-hidroxiopropanoil)-6-metoxi-1H-indazol-1-il]-3,3-dimetilbutan-2-ona, una prostaglandina tal como latanoprost, travaprost, unoprostona, rescula, S1033 (compuestos expuestos en las patentes de los

30 Estados Unidos N°. 5.889.052; 5.296.504; 5.422.368; y 5.151.444); un lípido hipotensor tal como lumigan y los compuestos expuestos en la patente de los Estados Unidos N°. 5,352,708; un neuroprotector descrito en la patente de los Estados Unidos N°. 4,690,931, particularmente eliprodilo y R-eliprodilo como se describen en el documento WO 94/13275, incluyendo memantina; y/o un

35 agonista de los receptores 5-HT2 como se describen en el documento

PCT/US00/31247, particularmente fumarato 1-(2-aminopropil)-3-metil-1H-imidazol-6-ol y 2-(3-cloro-6-metoxi-Indazol-1-il)-1-metil-etilamina.

También se incluye en esta invención el uso de los compuestos de formula I para la elaboración de un medicamento para tratar hipertensión ocular, glaucoma, edema macular, degeneración macular, para incrementar la velocidad de la sangre en la retina y en la cabeza del nervio óptico, para incrementar la tensión de oxígeno en la retina y en la cabeza del nervio óptico, para proporcionar un efecto neuroprotector o para una combinación de los mismos.

El agonista EP₄ usado en la presente invención puede administrarse en una cantidad terapéuticamente efectiva intravenosamente, subcutáneamente, tópicamente, transdérmicamente, parenteralmente, o por cualquier otro procedimiento conocido por aquellos expertos en la técnica. Las composiciones oftálmicas farmacéuticas se adaptan preferiblemente para la administración tópica al ojo en forma de disoluciones, suspensiones, pomadas, cremas o como un inserto sólido. Las formulaciones oftálmicas de estos compuestos pueden contener del 0,001 al 5%, y especialmente del 0,001 al 0,1% de medicamento. Las dosis más altas como, por ejemplo, dosificaciones de hasta aproximadamente 10% o menores se pueden emplear proporcionando la dosis que es efectiva en reducir la presión intraocular, tratar el glaucoma, incrementar la velocidad de flujo sanguíneo o la tensión de oxígeno. Para una dosis única, se pueden aplicar al ojo humano desde aproximadamente 0,001 hasta 5,0 mg, preferiblemente 0,005 a 2,0 mg, y especialmente desde 0,005 hasta 1,0 mg del compuesto.

La composición farmacéutica que contiene el compuesto puede mezclarse convenientemente con un vehículo farmacéutico no tóxico orgánico, o con un vehículo farmacéutico no tóxico inorgánico. Vehículos farmacéuticamente aceptables típicos son, por ejemplo, agua, mezclas de agua y disolventes solubles en agua tales como alcanoles inferiores o aralcanoles, aceites vegetales, aceite de cacahuete, polialquilenglicoles, gelatina basada en el petróleo, etilcelulosa, oleato de etilo, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, miristato de isopropilo y otros vehículos aceptables empleados convencionalmente. La preparación farmacéutica puede contener también sustancias no tóxicas auxiliares tales como agentes emulsificantes, preservantes, humidificadores, que dan cuerpo y similares, como por ejemplo,

polietilenglicoles de 200, 300, 400 y 600, ceras carbónicas 1.000, 1.500, 4.000, 6.000 y 10.000, componentes antibacterianos tales como compuestos cuaternarios de amonio, sales fenilmercúricas conocidas por tener propiedades esterilizantes en frío y las cuales no son dañinas en su uso, timerosal, metil y propilparabeno, alcohol bencílico, feniletanol, ingredientes tamponantes tales como borato de sodio, acetatos de sodio, tampones de gluconato, y otros ingredientes convencionales tales como monolaurato de sorbitán, trietanolamina, oleato, monopalmitato de polioxietileno sorbitán, sulfosuccinato de dioctil sodio, monotioglicerol, tiosorbitol, ácido etilendiamina tetraacético, y similares. Adicionalmente, los portadores oftálmicos adecuados se pueden usar como un medio vehículo para el presente propósito incluyendo sistemas portadores convencionales tampón fosfato, portadores de ácido bórico isotónico, portadores de cloruro sódico isotónico, portadores de borato de sodio isotónico y similares. La preparación farmacéutica puede estar también en la forma de una formulación de micropartículas. La preparación farmacéutica puede estar también en la forma de un inserto sólido. Por ejemplo, uno puede usar un polímero sólido soluble en agua como el vehículo para el medicamento. El polímero usado para formar el inserto puede ser cualquier polímero no tóxico soluble en agua, por ejemplo, derivados de celulosa tales como metilcelulosa, carboximetil celulosa de sodio, (hidroxialquilo inferior celulosa), hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa; acrilatos tales como sales de ácido poliacrílico, etilacrilatos, poliacrilamidas; productos naturales tales como gelatina, alginatos, pectinas, tragacanto, karaya, carragenina, agar, goma arábiga; los derivados de almidón tales como acetato de almidón, éteres de hidroximetil almidón, hidroxipropil almidón, igual que otros derivados sintéticos tales como polivinilalcohol, polivinilpirrolidona, polivinilmetiléter, óxido de polietileno, carbopol neutralizado y goma xantana, goma gellan, y mezclas de dichos polímeros.

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

La preparación farmacéutica puede contener sustancias auxiliares no tóxicas tales como componentes antibacterianos los cuales no son dañinos en su uso, por ejemplo, timerosal, cloruro de benzalconio, metil y propilparabeno,

bromuro de bencildodecinio, alcohol bencílico o feniletanol; ingredientes de tamponamiento tales como cloruro de sodio, borato de sodio, acetato de sodio, citrato de sodio, o tampones de gluconato; y otros ingredientes convencionales tales como monolaurato de sorbitán, trietanolamina, monopalmitato de sorbitán polioxietileno, ácido etilendiamina tetraacético, y similares.

La disolución o suspensión oftálmica puede administrarse tan a menudo como sea necesario para mantener un nivel aceptable de IOP en el ojo. Se contempla que la administración al ojo de mamífero será desde una vez hasta tres veces al día.

Para aplicación tópica ocular las formulaciones novedosas de esta invención pueden tomar la forma de disoluciones, geles, pomadas, suspensiones o insertos sólidos, formulados de tal forma que una unidad de dosificación comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del componente activo o algunos de ellos en el caso de una terapia combinada.

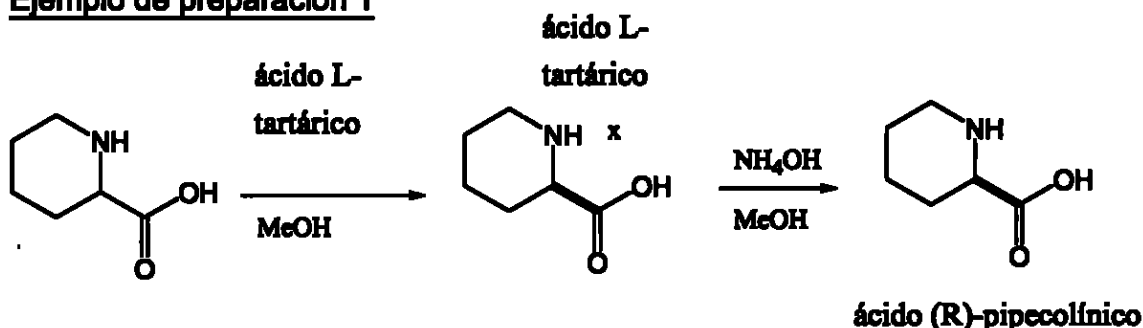
Teniendo en cuenta el tratamiento de afecciones oculares, los agonistas de fórmula I tienen generalmente un valor de EC_{50} (abreviatura en inglés de dosis efectiva media) de aproximadamente 0,001 nM a aproximadamente 100 microM, aunque los agonistas con actividades fuera de este intervalo pueden ser útiles dependiendo de la dosificación y ruta de administración. En una subclase de la presente invención, los agonistas tienen un valor EC_{50} desde aproximadamente 0,01 microM hasta aproximadamente 10 microM. En una subclase adicional de la presente invención, los agonistas tienen un valor EC_{50} desde aproximadamente 0,1 microM hasta aproximadamente 10 microM. EC_{50} es una medida común de actividad agonista bien conocida para aquellos de habilidad ordinaria en la técnica y se define como la concentración o dosis de un agonista que se necesita para producir la mitad, es decir el 50%, del efecto máximo. Véase también, Goodman y Gilman's, *The Pharmacologic Basis of Therapeutics*, 9ª edición, 1996, capítulo 2, E. M. Ross, *Pharmacodynamics, Mechanisms of Drug Action and the Relationship Between Drug Concentration and Effect*, y PCT US99/23757, presentados el 12 de octubre 12 de 1999, los cuales se incorporan por referencia en este documento en su totalidad.

Los ejemplos del presente documento ilustran pero no limitan la invención reivindicada. Cada uno de los componentes reivindicados es agonista de EP_4 y es útil para un número de trastornos fisiológicos oculares y óseos.

Los compuestos de esta invención pueden fabricarse, con alguna modificación, en concordancia con la patente de los Estados Unidos N°. 6.043.275, el documento EP0855389, el documento WO 03/047417 (USSN 60/337228), el documento WO 03/047513 (USSN 60/338.117), el documento
 5 USSN 60/406.530 (Merck Docket No. MC060) y el documento WO 01/46140, todos los cuales se incorporan aquí mediante referencia en su totalidad. Los siguientes esquemas no limitantes y ejemplos dados por medio de ilustración son demostrativos de la presente invención.

Ejemplo de preparación 1

10



1

A una suspensión de ácido (+/-)-pipecolínico (395 g, 3,06 mol) en MeOH
 15 (1,8 l) a 60°C se añadió ácido L-tartárico (459 g, 3,06 mol). La suspensión se calentó a reflujo y se envejeció durante 1 h (abreviatura de hora). La suspensión se enfrió a 23°C, se filtró, y la deseada torta de filtro ácido (R)-pipecolínico/ácido L-tartárico se lavó con MeOH (200 ml). La torta de filtro se secó al aire, se aisló un sólido blanco. La sal tartrato de ácido pipecolínico se
 20 ensayó a 85-89% de ee.

Una suspensión de sal (383 g) en 2:1 H₂O/acetona (380 ml/190 ml) se calentó a reflujo (60-65°C) hasta que todos los sólidos se han disuelto. La acetona (1330 mL) se añadió por más de 2 horas mientras se mantenía un reflujo. Se permitió a la suspensión enfriarse a 15-20°C por más de 1 hora y
 25 entonces se filtró, se lavó con 4:1 acetona/H₂O (380 ml) y después se secó al aire al vacío. 313 gr aislados de sal tartrato de ácido pipecolínico (>99 % de ee).

A una suspensión de sal tartrato de ácido pipecolínico (312 g) en MeOH (3,0 l) se añadió un 28% de NH₄OH (83 ml, 1,1 eq) durante 0,5 h. La
 30 suspensión blanca se envejeció 0,5 horas a temperatura ambiente y entonces

72

Ejemplo de preparación 2



ácido (R)-pipecolínico 1

2

Ejemplo de preparación 3

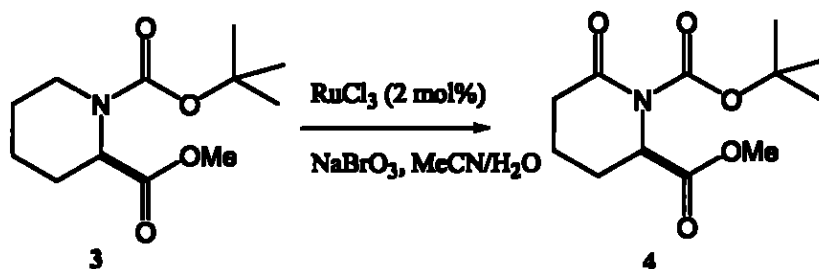


75

74

orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a un aceite (3).

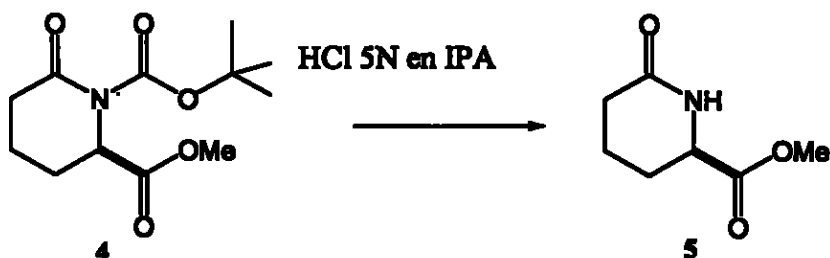
Ejemplo de preparación 4



5

A una disolución de éster butoxicarbonil (Boc)-Me (152,6 g, 627 mmol) en MeCN (305 mL) se añadió RuCl_3 (2,6 g, 12,5 mmol). Se añadió una disolución de NaBrO_3 (142,0 g, 941 mmol) en H_2O (760 ml) durante 2 h. La disolución se envejeció 12 horas a temperatura ambiente. Se añadió EtOAc (760 ml) y se suprimió la fase acuosa. La fase orgánica oscura se lavó con Na_2SO_3 al 10% (305 ml) mientras la fase orgánica se volvió clara y la fase acuosa se volvió de color gris turbio. La fase orgánica se lavó con salmuera concentrada (150 ml) y entonces se secó sobre Na_2SO_4 para dar aceite (4).

15 Ejemplo de preparación 5



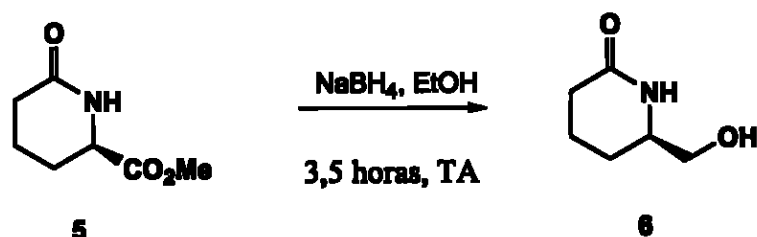
A una disolución de BOC-Lactama (135,4 g, 526 mmol) en 135 ml de alcohol isopropílico (abreviadamente en inglés IPA) se añadió HCl 5N en 263 ml/1.316 mmol de alcohol isopropílico (IPA) durante 15 minutos. La evolución enérgica del gas ocurrió durante 15 minutos y entonces la disolución se envejeció 2,5 horas a temperatura ambiente. Se añadió EtOAc (800 ml) y se lavó con un 15% de Na_2CO_3 (350 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (400 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se

76

75

concentraron a aceite (5). La pureza enantiomérica se ensayó a >99% de ee.

Ejemplo de preparación 6

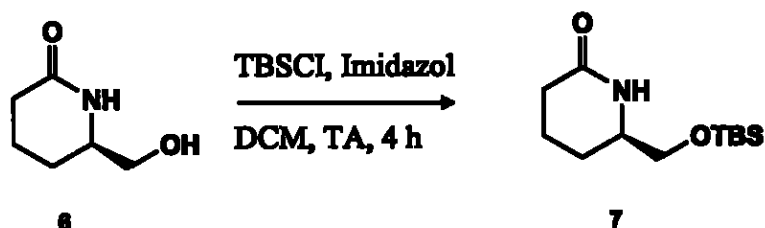


5

A una disolución de éster de lactama (8,10 g, 51,7 mmol) en etanol anhidro (500 ml) se añadió borohidruro de sodio (2,5 g, 1,2 eq.) en incrementos de 0,5 gramos durante 30 minutos. La disolución se agitó durante 3,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla se trató entonces con ácido acético glacial (2,8 equiv.) y el precipitado se eliminó mediante filtración a través de un tamiz de celite. El filtrado se concentró después *in vacuo* y el aceite resultante se solidificó tras permanecer al vacío. El producto crudo se disolvió en CH₂Cl₂ (50 ml), se trató con KHCO₃ (1,5 equiv.), se envejeció durante 1 h, se filtró a través de un tamiz de celite y el filtrado resultante se concentró *in vacuo* para dar el

15

Ejemplo de preparación 7



20

A una disolución del alcohol lactama (10g, 77,5 mmol, 1,0 equiv) en CH₂Cl₂ anhidro (50 ml) a 0°C bajo una atmósfera de N₂ se añadieron imidazol (6,9 g, 100,8 mmol, 1,3 equiv), (la cantidad de imidazol se ajustó para neutralizar cualquier AcOH de la etapa previa) y 14 g/93,0 mmol/1,2 equiv. de cloruro de *tert*-butildimetilsilil (abreviadamente en inglés TBSCl). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente (abreviadamente en inglés RT) y se envejeció durante 4 horas. Una vez se juzga la reacción completa, se

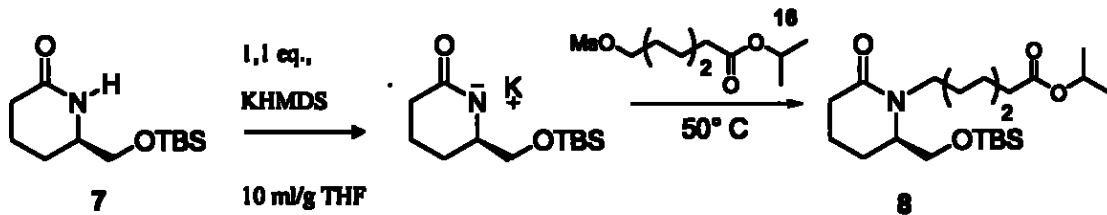
25

77

añadió CH_2Cl_2 (100 ml), seguido por una disolución HCl 1N (30 mL). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se retro-extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con una disolución al 20% de NaHCO_3 (40 ml), salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y concentró *in vacuo* para dar el compuesto deseado como un sólido blanco. Los subproductos que contienen silicona se pueden eliminar lavando el sólido con heptano frío (3ml/g) a -78°C para dar el compuesto título 7.

Ejemplo de preparación 8

10

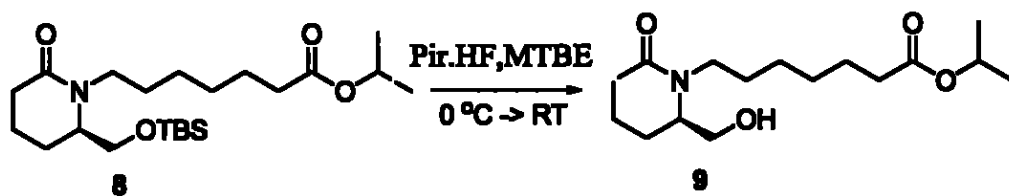


A una disolución a 15°C de lactama 7 (2,0 g, 8,22 mmol) en THF (KF < 200 ppm) se añadieron 1,90 g/9,04 mmol de bis[trimetilsilil]amida potasio sólida (abreviadamente en inglés KHMDS) en 20 ml de tetrahidrofurano (abreviadamente THF) y se envejeció durante 10 minutos a temperatura ambiente (rt). Se añadió mesilato recién preparado (0,93 g, 8,22 mmol, KF < 800 ppm) a la disolución como un aceite puro y la reacción se calentó a 50°C y se envejeció durante 2,5-3,5 horas. La reacción se enfrió a rt y se diluyó con MTBE (20 ml) y agua (20 ml). La fase acuosa (abreviadamente en inglés aq.) se eliminó y las orgánicas se lavaron con salmuera saturada (10 ml). Tras secar sobre Na_2SO_4 , el disolvente se eliminó para producir aceite amarillo en bruto 8.

20

Ejemplo de preparación 9

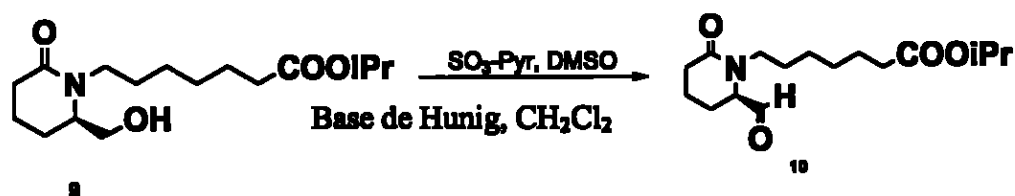
25



A una disolución de la lactama protegida por *tert*-butildimetilsilil (abreviadamente en inglés TBS) (10g, 24,2 mmol, 1 equiv.) en MTBE seco (40

ml) a 0°C bajo una atmósfera de N₂ se añadió una disolución al 70% de HF·piridina (4,84g, 169 mmol, 7 equiv.) durante 15 minutos. Se permitió calentarse a la mezcla resultante a RT y se la envejeció durante 12 horas, a lo cual la reacción se juzgó completa por análisis con HPLC y ¹HNMR. La mezcla se diluyó después con MTBE (100 ml) y se lavó con H₂O fría (30 ml). La fase orgánica se trató después con Na₂CO₃ saturado (25 ml), salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró *in vacuo*. El aceite en bruto resultante (9) se usó directamente en la siguiente etapa. Si se desea, el alcohol se pudo purificar mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de SiO₂ (40:1 CH₂Cl₂:MeOH).

Ejemplo de preparación 10



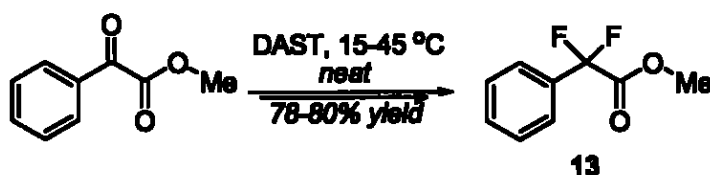
A una disolución fría (0°C) de alcohol 9 (9,46 g, 31,6 mmol), DMSO (237,3 mmol, 16,9 mL, 7,5 equiv.), y base de Hunig (16,5 ml, 94,9 mmol, 3 equiv.) en diclorometano (95 ml) se añadió SO₃·Piridina (15 g, 94,9 mmol, 3 equiv.) como un sólido durante 15 minutos. La disolución resultante se envejeció a 0°C durante 1,5 h, a lo cual se observó el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se diluyó entonces con EtOAc (150 ml) y se lavó con HCl (35 ml) frío acuoso 4N. La fase orgánica se separó y se trató sucesivamente con una disolución saturada de NaHCO₃ y salmuera. La disolución se secó entonces sobre MgSO₄, se filtró y concentró *in vacuo* para dar el aldehído correspondiente (7,8 g, 83% rendimiento del ensayo), el cual se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Ejemplo de preparación 11

Preparación de fosfonato de sodio 14

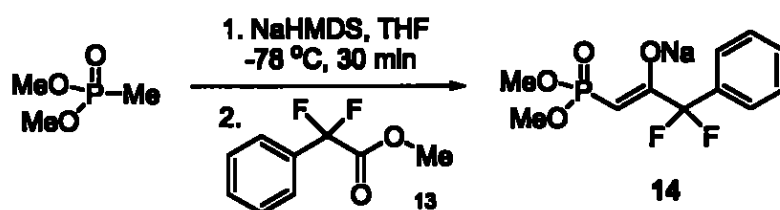
Etapas 1

DAST
15-45°C
puro
producción 78-80%



A una disolución pura de benzoilformato de metilo (PhCOCO₂Me, 25 g, 0,15 mol, 1 equiv.) a 15°C bajo atmósfera de N₂ se añadió trifluoruro dietilaminosulfato puro (abreviadamente en inglés DAST, 34,4 g, 0,21 mol, 1,4 equiv.) en un intervalo tal que la temperatura interna se mantuvo por debajo de los 45°C. Al final de la adición, se permitió a la disolución marrón resultante enfriarse a RT y envejecer durante 3 horas más, tiempo al cual se observó un consumo completo del material de partida mediante cromatografía líquida de alta resolución (abreviadamente en inglés HPLC) y cromatografía de gases/espectroscopía de masas (GC/MS). La mezcla de reacción se vertió después *lentamente* dentro de una mezcla de hielo/agua (NOTA: *exotérmica*) y el producto se extrajo con MTBE (3x). La fase orgánica combinada se neutralizó lentamente a un pH de 7 con una disolución fría de Na₂CO₃ acuoso al 20% (NOTA: *evolución del gas*), se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró *in vacuo*. El producto en bruto se purificó mediante destilación al vacío (bp = 103-105°C a 24-25 torr (3.199,2-3.332,5 pascales)) para dar el producto deseado (13) como aceite amarillo claro.

Etapa 2



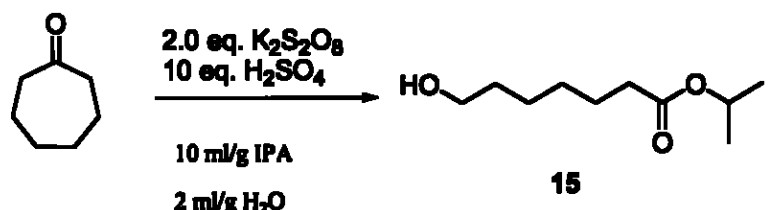
A una disolución de metilfosfonato de dimetilo (28g, 0,23 mol, 1,05 equiv) en THF seco (400 ml, KF= 30 ppm) bajo una atmósfera de N₂ a -78°C se añadió lentamente una disolución de bis(trimetilsilil)amida sodio en THF (115 ml, 0,23 mol, 1,05 equiv.) durante 15 min. La disolución resultante se envejeció durante 30 minutos y después se trató con difluoroéster metilo (PhCF₂CO₂Me, 40g, 0,22 mol, 1,0 equiv.) durante 15 minutos. La mezcla de reacción se envejeció a -78°C durante 1 h, se calentó lentamente a RT y se concentró a aproximadamente un

cuarto de su volumen original y se añadió MTBE (400 ml) durante 0,5 h. La suspensión resultante se envejeció adicionalmente a RT durante 0,5 h y se filtró. La torta húmeda se lavó con MTBE (100 ml) y se secó *in vacuo* bajo una corriente de N₂. El producto se aisló como un sólido blanco (14).

5 Ejemplo de preparación 12

Preparación del compuesto 16

Etapas 1

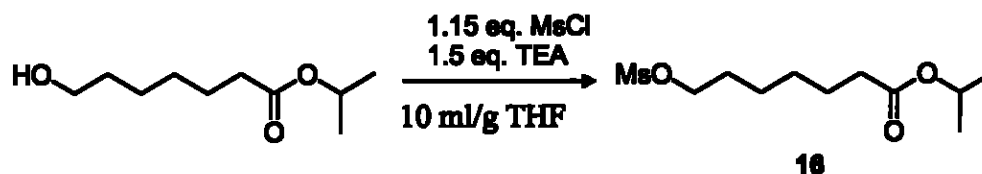


10

A una disolución a 10°C de agua (250 ml), IPA (1250 ml) and ácido sulfúrico concentrado (600 ml, 11,1 mol) se añadió persulfato de potasio sólido (600 g, 2,22 mol) en una parte. A un volumen total de 250 ml se diluyó cicloheptanona (131,5 ml) con IPA y esta disolución se añadió mediante embudo de adición a la suspensión de persulfato durante 15 minutos con la temperatura manteniéndose <15° C durante toda la adición. La reacción se envejeció a 15°C durante 16-20 h. Una vez todo el ciclopentano ha reaccionado, la reacción se filtró para eliminar las sales, guardando el filtrado en frío. El filtrado se diluyó con MTBE (1250 ml), salmuera saturada (1 l), y agua (500 ml), con la temperatura manteniéndose <30°C. Tras transferir a un embudo de separación, se permitió a las fases reposar durante 1 h y se eliminó la fase acuosa. La capa orgánica se lavó con Na₂CO₃ saturado (2 x 1 l), o hasta que la fase acuosa eliminada permanezca básica. La disolución se diluyó con hexanos (1,25 l) y se secaron sobre Na₂SO₄ durante 1 h. El disolvente se eliminó al vacío y el aceite se destiló al vacío para producir un éster puro (16). (bp 125°C @ 4 mm Hg (533,2 pascales)).

25

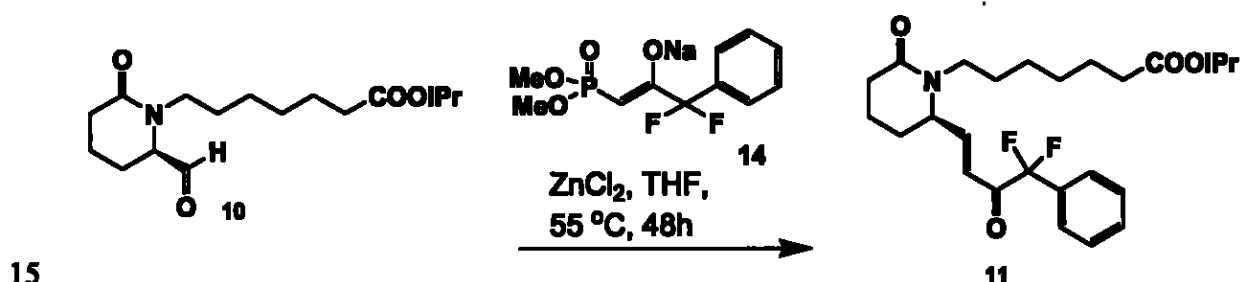
Etapas 2



A una disolución a -10°C de éster (10 g, 0,05 mol) y trietilamina (11,1 ml, 0,08 mol) en THF seco (100 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (MsCl – 4,75 ml, 0,06 mol) (diluido 1:1 en THF) con la temperatura manteniéndose $<10^{\circ}\text{C}$ durante toda la adición. La reacción se envejeció durante 30 minutos @ $0-5^{\circ}\text{C}$. Tras la finalización, la reacción se diluyó con hexanos (100 ml) y se enfrió sumergiendo en agua (50 ml). la fase acuosa se eliminó y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 durante 30 min. El disolvente se eliminó al vacío y dio un aceite amarillo (16). El mesitato debería prepararse fresco previamente a la alquilación de lactama con el fin de minimizar impurezas.

Ejemplo 1

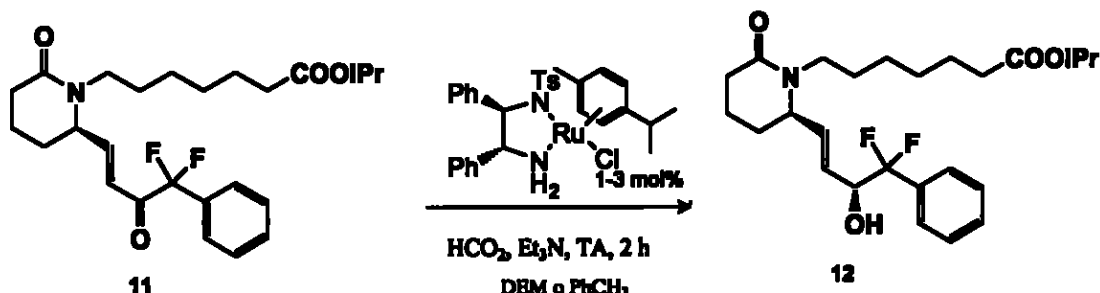
7-[(2R)-2-[(1E)-4,4-difluoro-3-oxo-4-fenilbut-1-en-1-il]-6-oxopiperidin-1-il]heptanoato de isopropilo



A una disolución de fosfonato sódico 14 (13,7 g, 45,7 mmol, 1,4 equiv.) en THF (130 ml) a 0°C bajo nitrógeno se añadió ZnCl_2 (3,33 g, 24,5 mmol, 0,75 equiv.). La mezcla resultante se agitó a rt durante 15 minutos y entonces se trató con una disolución de aldehído 10 (9,7g, 32,66 mmol, 1 equiv.) en THF (10 ml). La suspensión resultante se calentó entonces a 50°C durante 50 horas, a las cuales se observó una conversión del 94-97%. La mezcla se concentró entonces a aproximadamente un tercio de su volumen, se diluyó con EtOAc (130 ml), se lavó con H_2O (30 ml) y salmuera. La capa orgánica se secó entonces sobre MgSO_4 , se filtró y concentró para dar aceite amarillo (11), el cual se pudo purificar por cromatografía ultrarrápida en gel de SiO_2 (19:1 $\rightarrow$ 9:1 tolueno:acetona).

Ejemplo 2

7-[(2R)-2-[(1E,3R)-4,4-difluoro-3-hidroxi-4-fenilbut-1-en-1-il]-6-oxopiperidin-1-il]heptanoato (12)



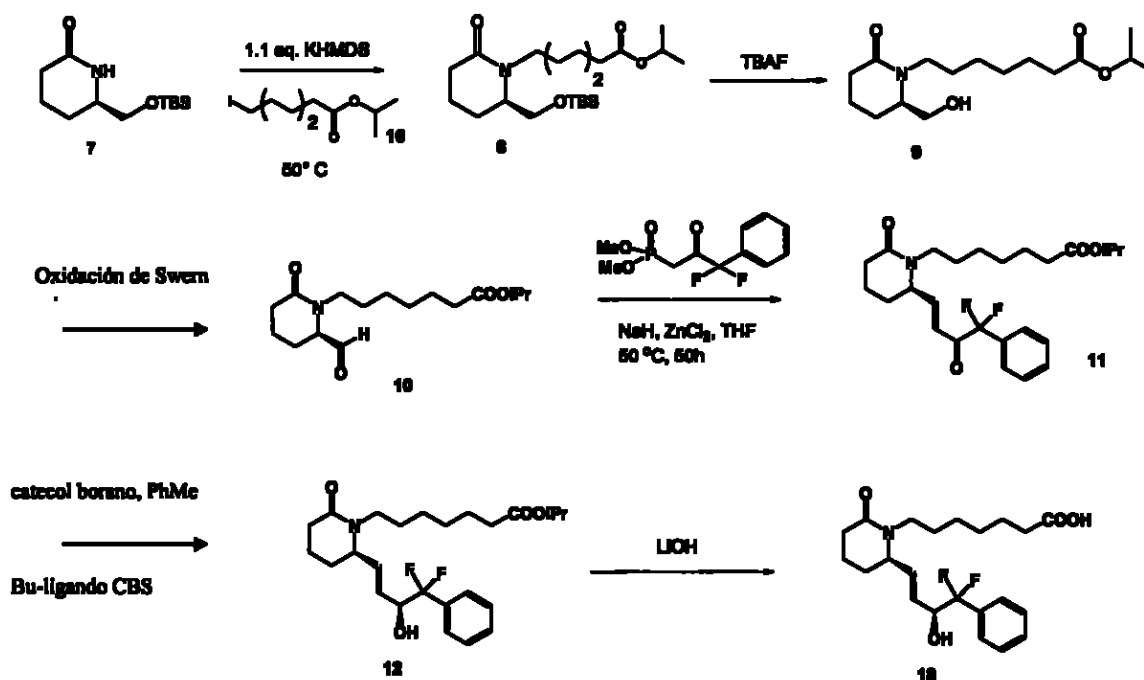
A una disolución de la enona (450 mg, 1 mmol, 1,0 equiv.) en 0.5 M/4.5 mL/g de PhCH_3 anhidro o diclorometano (DCM) bajo atmósfera de N_2 se añadió Et_3N (0,14 ml, 1 mmol, 1,0 equiv.) y HCO_2H (0,05 ml, 1,2 mmol, 1,2 equiv.) a temperatura ambiente (RT). La disolución resultante se agitó durante 10 minutos y después se trató de repente con complejo¹ (R,R)-(-)-Ru-TsDPEN-cimeno (19 mg, 0,03 mmol, 0.03 equiv.) sólido. La mezcla de reacción se envejeció entonces a RT durante 2 h, a las cuales se observó un consumo completo del material de partida. Se añadió el éter metilo de *tert*-butilo – abreviadamente en inglés MTBE (5 mL) seguido por HCl 1N (2 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con Na_2CO_3 saturado, salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y concentró *in vacuo* para dar el compuesto final en forma de un aceite viscoso (40–60:1 razón diastereoisomérica, 83–85% de rendimiento del ensayo).

El catalizador también puede generarse *in situ* mezclando 0,02 mol. equiv. de $[\text{RuCl}_2(p\text{-cimeno})_2]$ y 0,04 mol. equiv. de la (R,R)-N-Tosil-1,2-difeniletleno-1,2-diamina en DCM (abreviatura de diclorometano) en presencia de 0,04 mol. equiv. de una disolución 1M de KOtBu en THF (abreviatura de tetrahidrofurano). Después de envejecer durante 10 minutos a RT, se añadió Et_3N seguido por HCO_2H y una disolución de la enona en DCM).

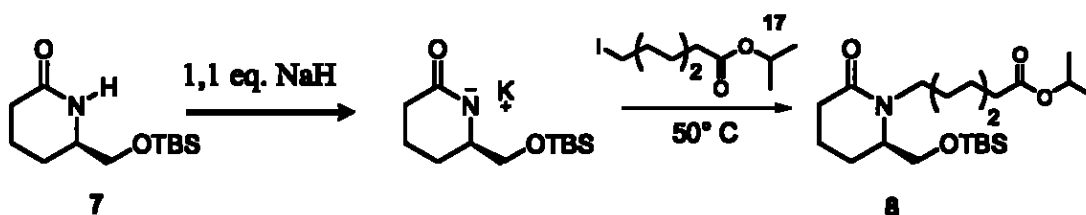
El catalizador se preparó mezclando 1 mol. equiv. de $[\text{RuCl}_2(p\text{-cimeno})_2]$, 2 mol. equiv. de (R,R)-N-tosil-1,2-difeniletleno-1,2-diamina y 4,2 mol. equiv. de Et_3N en $i\text{PrOH}$ a 80°C durante 1 h (abreviadamente hora). Después de la eliminación del disolvente, el sólido se lavó con H_2O fría y se recrystalizó de a partir de MeOH para dar el catalizador en forma de un sólido naranja. (65–75% de rendimiento).

Ejemplo 3: ácido 7-[(2R)-2-[(1E, 3R)-4,4-difluoro-3-hidroxi-4-fenilbut-1-en-1-il]-6-oxopiperidin-1-il]heptanoico

Esquema 1



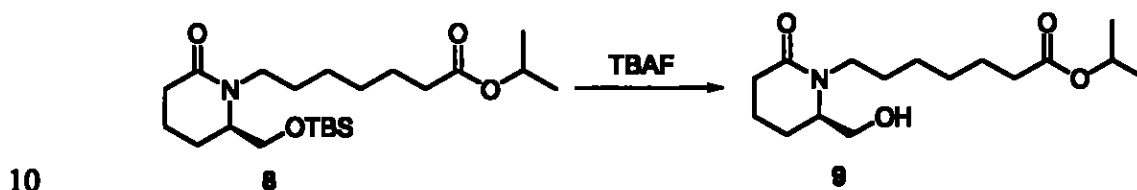
5 Etapa 1: 7-[(2*R*)-2-([*tert*-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-6-oxopiperidin-1-il]heptanoato de isopropilo



- 10 A una disolución de 7 (1,0 g, 4,1 mmol, sintetizado en siete etapas de acuerdo con el procedimiento de la literatura *Synthesis* 1998, 1141-1144.) en 12 ml de DMF (abreviatura de dimetilformamida) se añadió hidruro de sodio al 60% (172 mg, 4,3 mmol) y la disolución resultante se agitó durante 30 minutos a 50°C, después de lo cual se añadieron isopropil-7-yodoheptanoato, 17, (1,9 g, 1,6 ml, 8,2 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (50 mg). La disolución se agitó a 50°C durante toda una noche después de lo cual se enfrió a temperatura ambiente, se vertió lentamente dentro de la disolución saturada de cloruro de amonio acuoso y se extrajo con éter. Las fases orgánicas se

combinaron y se lavaron secuencialmente después con H₂O, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró *in vacuo*. El compuesto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo/hexanos al 75-100% para producir **9** en forma de un aceite incoloro. ¹H RMN (500 MHz, Acetona-d₆): 4,95 (m, 1H), 3,75 (m, 3H), 3,50 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,25 (t, 4H), 2,00 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,70-1,56 (m, 4H), 1,52 (m, 1H), 1,40-1,28 (m, 4H), 1,22 (2s, 6H), 0,93 (s, 9H), 0,11 (s, 6H).

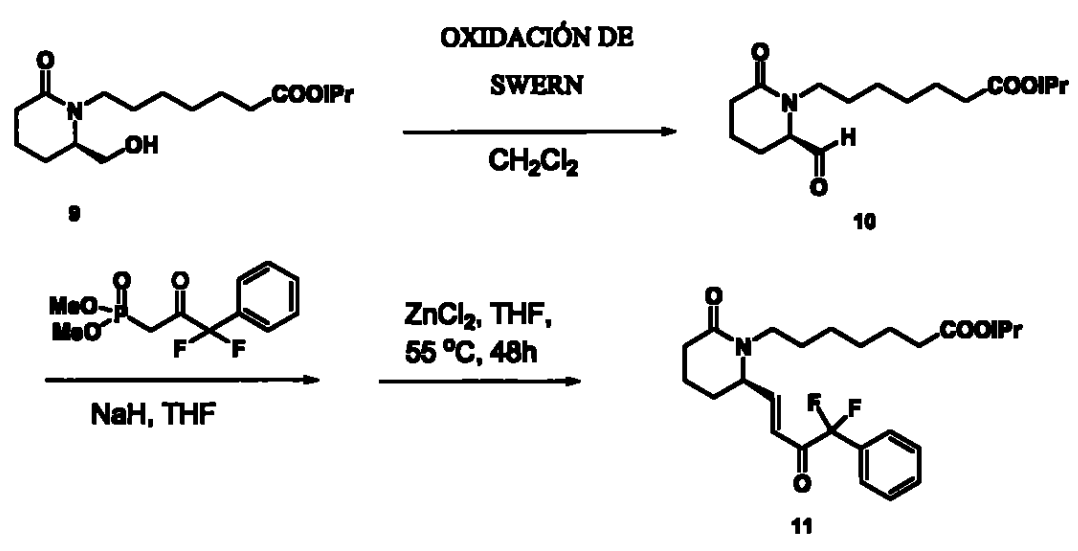
Etapas 2: 7-[(2*R*)-2-(hidroximetil)-6-oxopiperidin-1-il]heptanoato de isopropilo



A una disolución de **8** (0,80 g, 2,3 mmol) en 10 ml se añadió TBAF – abreviatura en inglés de fluoruro de tetrabutilamonio (0,25 ml de una disolución 1M en THF) a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Después, la disolución se desactivó con NaHCO₃ saturado (abreviadamente en inglés sat'd) y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y lavaron con agua y después con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron al vacío para producir **9** como un sólido incoloro. ¹H RMN (500 MHz, acetona-d₆): 4,95 (m, 6H), 3,97 (t, 1H, OH), 3,76 (m, 1H), 3,66 (m, 2H), 3,48 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,24 (m, 4H), 2,08 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,70-1,56 (m, 4H), 1,50 (m, 1H), 1,40-1,27 (m, 4H), 1,22 (2s, 6H).

Etapas 3: 7-[(2*R*)-2-[(1*E*)-4,4-difluoro-3-oxo-4-fenilbut-1-en-1-il]-6-oxopiperidin-1-il]heptanoato de isopropilo

84

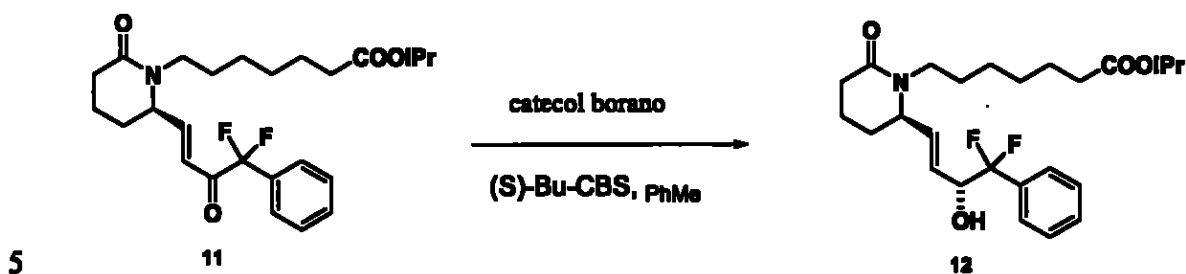


A un matraz depurado con N_2 (g) se añadió CH_2Cl_2 (40 ml) a lo cual se añadió después dimetilsulfóxido (0,115 g, 0,10 ml, 1,48 mmol). La disolución se enfrió entonces a -78°C y mientras se agita vigorosamente se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (0,17 g, 0,12 ml, 1,3 mmol). Después de 30 minutos se añadió una disolución de 9 (0,35 g, 1,2 mmol) en 5 ml de CH_2Cl_2 por medio de una cánula. La agitación se continuó durante otros 30 minutos a -78°C . La trietilamina (0,31 g, 0,43 ml, 3,1 mmol) se añadió gota a gota y después de 15 minutos de agitación se concentró *in vacuo* sin el uso del baño. Una disolución de éter dietilo/acetato de etilo 1:1 (100 ml) se usó para filtrar las sales de trietilamina y la disolución se concentró al vacío. El aldehído en bruto, 10, se diluyó después en 5 ml de THF y se añadió a una disolución de éster dimetilo del ácido (2-oxo-3-fenilpropil)-fosfónico (0,34 g, 1,4 mmol) y 60% de hidruro de sodio (52 mg, 1,3 mmol) en 15 ml de THF a 0°C los cuales se han premezclado 1 hora. El cloruro de cinc (se añadieron x ml de una disolución 1M en THF) y la mezcla de reacción se agitó durante toda una noche a 50°C . La disolución se desactivó con una disolución saturada de cloruro de amonio acuoso y se extrajo con acetato de etilo. Después, se combinaron las fases orgánicas, y se lavaron secuencialmente con H_2O , salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron *in vacuo*. El compuesto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando 50-80% de acetato de etilo/hexanos para producir 11 como un aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, acetona- d_6): 7,65-7,55 (m, 5H), 7,11 (dd, 1H), 6,67 (d, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,25 (m, 4H), 2,02 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,68 (m, 2H), 1,53-

86

1,36 (m, 4H), 1,35-1,17 (m, 10H).

Etapla 4: 7-[(2*R*)-2-[(1*E*,3*R*)-4,4-difluoro-3-hidroxi-4-fenilbut-1-en-1-il]-6-oxopiperidin-1-il]heptanoato de isopropilo



A. Síntesis de (*S*)-CBS-butilo en tolueno: a una disolución de (*S*)-CBS ligando (11,53 g, 45,5 mmol) en tolueno (110 ml) se añadió ácido butilborónico (5,1 g, 47,8 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante toda una noche con Dean sin refinar. Esta disolución final fue 0,48 M y se usó directamente.

B. Reducción: se añadieron 68 ml (32,6 mmol) de una disolución (*S*)-2-butil-CBS oxazaborolidina bajo nitrógeno a una disolución de catecolborano (3,35 ml, 31,4 mmol) en tolueno (400 ml) enfriado a -78°C y la mezcla se agitó a la temperatura durante 1 hora (h). Se añadió gota a gota cetona 11 (7 g, 15,6 mmol) en tolueno (420 ml) en 1 h bajo nitrógeno, y la mezcla se agitó a la temperatura hasta que todo el material de partida desapareció (usualmente en 30 minutos). Se añadieron entonces a la mezcla 200 ml de HCl 1 N y se permitió a la mezcla calentarse a temperatura ambiente con agitación enérgica. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (la emulsión desarrollada durante la extracción y la suspensión se filtró a través de celite par eliminar la emulsión). El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida. Eluyendo con EA/hexanos (70-100%) dio el alcohol deseado en forma de una mezcla de dos diastereoisómeros en una razón de 12:1. La mezcla se separó fácilmente mediante la HPLC (cromatografía líquida de alta resolución) usando una columna quiral Pak AD® usando un 50% de iPrOH en hexanos como eluyentes (supervisando a λ 214 nm). El isómero no deseado se mostró primero seguido por el isómero deseado 12.

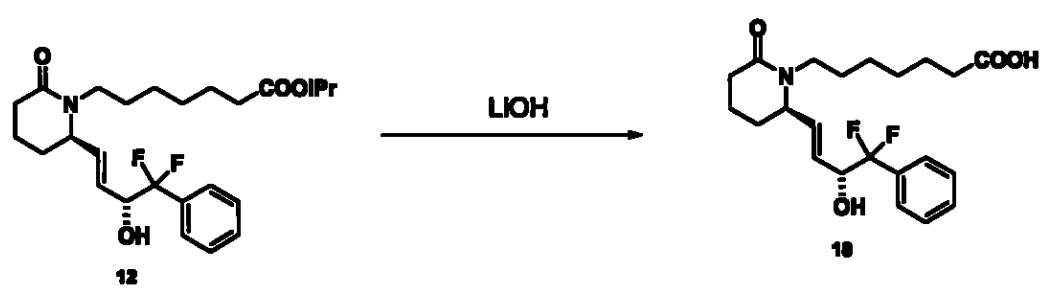
¹H RMN (400 MHz, acetona-d₆): δ 7,6-7,5 (m, 2H), 7,5-7,4 (m, 3H), 5,80 (dd, 1H), 5,6 (dd, 1H), 5,0-4,9 (m, 2H), 4,7-4,6 (m, 1H), 4,1-4,0 (m, 1H), 3,8-3,7 (m, 1H), 2,6-2,5 (m, 1H), 2,3-2,2 (m, 4H), 1,9-1,8 (m, 1H), 1,75-1,55 (m, 5H), 1,55-

26

1,4(m, 2H), 1,4-1,22 (m, 4H), 1,22 (d, 6H).

Etapa 5: ácido 7-[(2R)-2-[(1E, 3R)-4,4-difluoro-3-hidroxi-4-fenilbut-1-en-1-il]-6-oxopiperidin-1-il] heptanoico

5



A una disolución de 12 (39 mg, 0,089 mmol) en 2,75 ml 2.5:2.5:1 THF:MeOH:agua, a 0°C, y se añadió hidróxido de litio (145 µl de una disolución 2 M en agua) y se permitió a la disolución resultante calentarse a temperatura ambiente y agitarse durante toda una noche. Se añadieron a la disolución una disolución acuosa 1 M de HCl (1 ml) y la disolución se extrajo con acetato de etilo. Después, las fases orgánicas se combinan, lavan con salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran y se concentran *in vacuo*. El compuesto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando una gota de 49-45%/1-5%/1 de CH₂Cl₂/metanol/ácido acético para producir 18 en forma de sólido incoloro. 1H RMN (500 MHz, acetona-d₆): 7,6-7,5 (m, 5H), 5,8 (dd, 1H), 5,6 (dd, 1H), 5,6 (bs, 1H), 4,6 (m, 1H), 4,1 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 2,6 (m, 1H), 2,4-2,2 (m, 4H), 1,9-1,2 (m, 12H).

Los siguientes ejemplos del 4 al 13 pueden hacerse en concordancia con los ejemplos 1-3 con las modificaciones adecuadas.

Ejemplo 4

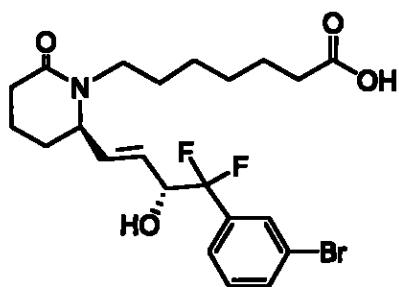
ácido 7-[(2R)-2-[(3R)-4-(3-bromofenil)-4,4-difluoro-3-hidroxibutil]-6-oxopiperidin-1-il]heptanoico

MS (+ESI): M/Z 490,1 (M+1)⁺.

25

88

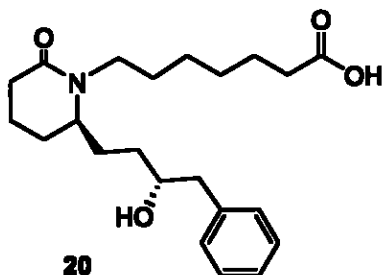
29



19

Ejemplo 5ácido 7-[[[(2*R*)-2-(3*R*)-3-hidroxi-4-fenil-butil]-6-oxo-piperdin-1-il] heptanoico

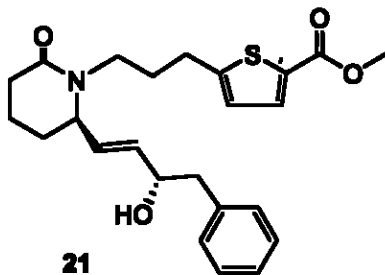
- 5 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7,3-7,1 (M, 5H), 3,8-3,7 (M, 2H), 3,4 (M, 1H), 2,9-2,7 (M, 3H), 2,3 (M, 4H), 1,9-1,3 (M, 16H); MS (-ESI): M/Z 374,2 (M-1).



20

10 **Ejemplo 6**5-{3-[[[(2*R*)-2-((1*E*)-(3*S*)-3-hidroxi-4-fenil-but-1-enil)-6-oxo-piperidin-1-il]-propil]-tiofeno-2-carboxilato de metilo

- ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,6 (d, 1H), 7,2-7,1 (m, 5H), 6,7 (d, 1H), 5,5 (m, 2H), 4,3 (m, 1H), 3,8-3,7 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 2,8-2,6 (m, 6H), 2,3-2,2 (m, 2H),
15 1,9-1,2 (m, 6H).

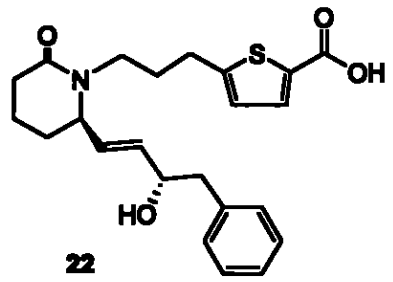


21

Ejemplo 7

ácido 5-{3-[(2*R*)-2-((1*E*)-(3*S*) 3-hidroxi-4-fenil-but-1-enil)-6-oxo-piperidin-1-il]-propil}-tiofeno-2-carboxílico

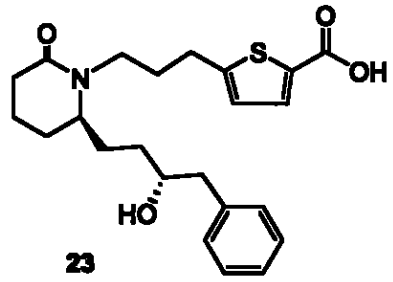
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7,6 (D, 1H), 7,2-7,1 (M, 5H), 6,9 (D, 1H), 5,5 (M, 2H), 4,3 (M, 1H), 3,9 (M, 1H), 3,7 (M, 1H), 2,9-2,6 (M, 5H), 2,2 (M, 2H), 1,9-1,5 (M, 6H); MS (-ESI): M/Z 412,1 (M-1)⁻.



Ejemplo 8

ácido 5-{3-[(2*R*)-2-((3*S*) 3-hidroxi-4-fenil-butil)-6-oxo-piperidin-1-il]-propil}-tiofeno-2-carboxílico

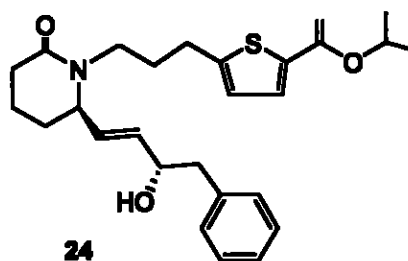
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7,6 (D, 1H), 7,3-7,1 (M, 5H), 6,9 (D, 1H), 3,8 (M, 2H), 3,4 (M, 1H), 3,0-2,9 (M, 1H), 2,8-2,5 (M, 4H), 2,3 (M, 2H), 2,0-1,3 (M, 10H); MS (-ESI): M/Z 414,1 (M-1)⁻.



Ejemplo 9

5-{3-[(2*R*)-2-((1*E*)-(3*S*) 3-hidroxi-4-fenil-but-1-enil)-6-oxo-piperidin-1-il]-propil}-tiofeno-2-carboxilato de isopropilo

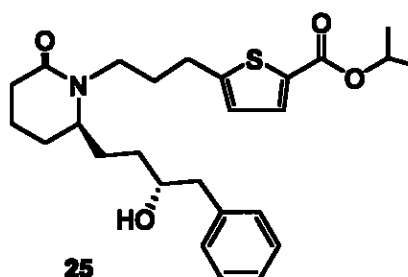
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,6 (d, 1H), 7,3-7,1 (m, 5H), 6,8 (d, 1H), 5,5 (m, 2H), 5,1 (m, 1H), 4,4 (m, 1H), 3,9-3,8 (m, 2H), 3,3 (s a, 1H), 2,8 (m, 4H), 2,7 (m, 1H), 2,3 (m, 2H), 1,9-1,6 (m, 6H), 1,3 (dd, 6H); MS (+ESI): M/Z 456,4 (M+1)⁺.



Ejemplo 10

5 5-{3-[(2*R*)-2-[(3*S*)-3-hidroxi-4-fenil-butil]-6-oxo-piperidin-1-il]-propil}-tiofeno-2-carboxilato de isopropilo

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,6 (d, 1H), 7,3-7,1 (m, 5H), 6,8 (d, 1H), 5,2 (m, 1H), 3,9-3,8 (m, 2H), 3,3 (m, 1H), 2,9-2,8 (m, 4H), 2,7-2,6 (m, 1H), 2,4-2,3 (m, 3H), 2,0-1,2 (m, 10H), 1,3 (d, 6H); MS (+ESI): M/Z 458,2 (M+1)⁺.

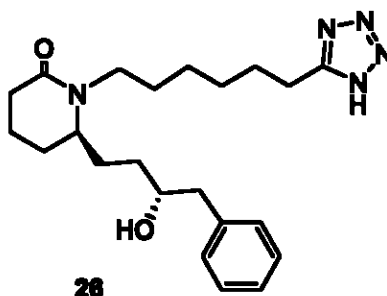


10

Ejemplo 11

6-[(3*R*)-3-hidroxi-4-fenil-butil]-1-[6-(1*H*-tetrazol-5-il)-hexil]-piperidin-2-ona

15 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7,3-7,1 (m, 5H), 3,8-3,7 (m, 2H), 3,3 (m, 1H), 2,9-2,7 (m, 5H), 2,3 (m, 2H), 1,9-1,3 (m, 16H); MS (+ESI): M/Z 400,3 (M+1)⁺.

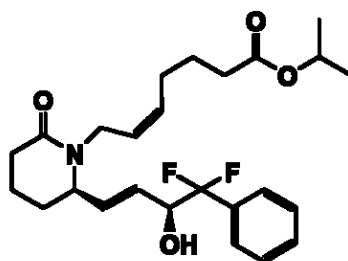


Ejemplo 12

20 (5*Z*)-7-{(2*R*)-2-[(1*E*,3*R*)-4,4-difluoro-3-hidroxi-4-fenilbut-1-en-1-il]-6-

oxopiperidin-1-il}hept-5-enoato de isopropilo

MS (+ESI): M/Z 450,3 (M+1)⁺.



27

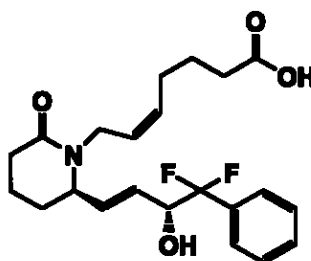
5

Ejemplo 13

ácido (5Z)-7-((2R)-2-[(1E,3R)-4,4-difluoro-3-hidroxi-4-fenilbut-1-en-1-il]-6-oxopiperidin-1-il}hept-5-enoico.

MS (-ESI): m/z 406,1 (M-1)⁻.

10



28

I. Efectos de un agonista de EP₄ en la presión intraocular (IOP) en conejos y monos.

15 Animales

En este estudio se usaron conejos holandeses belted machos y monos cynomolgus hembra sin contacto previo con fármacos. El cuidado y tratamiento animal en esta investigación están en conformidad con las directrices del National Institute of Health (abreviadamente NIH) y la resolución en el uso de animales para investigación de la Association for Research in Vision and Ophthalmology (abreviadamente ARVO). Todos los procedimientos experimentales se aprobaron por el Institutional Animal Care and Use Committee de Merck and Company.

20

Preparación y administración de fármacos

Las concentraciones de fármacos se expresaron en términos del ingrediente activo (base). Los compuestos de esta invención se disolvieron en medio salino fisiológico al 0,01, 0,001, 0,0001% para el estudio con conejos y al 0,05, 0,005% para el estudio con monos. El fármaco o las alícuotas del portador (25 ul) se administran tópicamente unilateralmente o bilateralmente. En las aplicaciones unilaterales, los ojos contralaterales recibieron igual volumen de medio salino. La proparacalna (0,5%) se aplica a la cornea previamente a la tonometría para minimizar la incomodidad. La presión intraocular (IOP) se registró usando un tonómetro neumático (neumatónógrafo de aplanación de Alcon) o equivalente.

Análisis

Los resultados se expresan como los cambios en IOP a partir del nivel basal medido justo antes de la administración de fármaco o portador y representan la media, más o menos la desviación estándar. Las comparaciones estadísticas se hacen usando la prueba t de Student para los datos no emparejados entre las respuestas de los animales tratados con fármaco y tratados con portador y para los datos emparejados entre los ojos ipsilaterales y contralaterales a intervalos temporales comparables. La significancia de los datos también se determina como la diferencia del valor "t-0" usando la prueba "t" de Dunnett. Los asteriscos representan un nivel significativo de $p < 0.05$.

A. Medida de presión intraocular en conejos

Los conejos holandeses belted machos, que pesaban 2,5-4,0 kg, se mantienen en un ciclo de 12 horas de luz y oscuridad y comida para conejos. Todos los experimentos se llevaron a cabo al mismo tiempo del día para minimizar la variabilidad relativa al ritmo diurno. IOP se midió previamente al tratamiento en el que los compuestos de esta invención o el portador se instilaron (una gota de 25 ul) dentro de uno o ambos ojos, e IOP se midió a 30, 60, 120, 180, 240, 300, y 360 minutos tras la instilación. En algunos casos, un número igual de animales tratados bilateralmente sólo con el portador se evalúan y comparan a los animales tratados como controles paralelos.

B. Medidas de presión intraocular en monos.

La hipertensión ocular unilateral del ojo derecho se indujo en monos cynomolgus hembras que pesaban entre 2 y 3 kilos mediante fotocoagulación de la red trabecular con un sistema de láser argón (coherente NOVUS 2000,

Palo Alto, EE.UU) usando el procedimiento de Lee *et al.* (1985). El incremento prolongado en la presión intraocular (IOP) resultó en cambios en la cabeza del nervio óptico que son similares a aquellos hallados en pacientes de glaucoma.

5 Para las medidas de IOP, los monos se mantienen en una posición sentada en sillas de control durante la duración del experimento. Los animales se anestesiaron ligeramente mediante la inyección intramuscular de clorhidrato de ketamina (3-5 mg/kg) aproximadamente cinco minutos antes de cada medida de IOP y antes de registrar la IOP se instiló una gota de proparacaina al 0,5%. IOP se midió usando un tonómetro neumático (tonómetro de aplanación de Alcon) o un neumatónmetro de Digilab (División Oftálmica de 10 Bio-Rad, Cambridge, MA, USA).

IOP se midió antes del tratamiento y generalmente a 30, 60, 124, 180, 300, y 360 minutos después del tratamiento. Los valores de línea de base se obtienen también en estos momentos, generalmente dos o tres días antes del 15 tratamiento. El tratamiento consiste en la instilación de una gota de 25 μ l de los compuestos de esta invención (0,05 y 0,005 %) o portador (medio salino). Al menos una semana de periodo suspendido se emplea antes de probar en el mismo animal. El ojo normotensivo (contralateral al hipertensivo) se trata en una forma exactamente similar que el ojo hipertensivo. Las medidas de IOP 20 para ambos ojos se compararon con los valores de línea base correspondientes en el mismo momento. Los resultados se expresaron como media más o menos desviación estándar en mm de Hg. El intervalo de actividad de los compuestos de esta invención para uso ocular está entre 0,01 y 100.000 nM.

25 II. Los ensayos de unión a ligando radiactivo:

Los ensayos usados para probar estos compuestos se llevaron a cabo esencialmente como se describe en: Abramovitz M, Adam M, Boie Y, Carriere M, Denis D, Godbout C, Lamontagne S, Rochette C, Sawyer N, Tremblay NM, Belley M, Gallant M, Dufresne C, Gareau Y, Ruel R, Juteau H, Labelle M, 30 Ouimet N, Metters KM. El uso de receptores prostanoïdes recombinantes para determinar las afinidades y selectividades de prostaglandinas y análogos relacionados. *Biochim Biophys Acta*, 17 de enero de 2.000; 1483(2): 285-293 y se trata más adelante en este documento:

Expresión estable de receptores prostanoïdes en la línea celular del riñón 35 embrionario humano (HEK) 293(EBNA)

Los cDNAs del receptor prostanoide (abreviadamente PG), correspondientes a las secuencias codificantes en toda su longitud, se subclonaron en los sitios apropiados del vector de expresión de mamíferos pCEP4 (Invitrogen), el plásmido de DNA pCEP4PG se preparó usando el kit de
5 preparación de plásmidos de Qiagen (QIAGEN) y se transfectó en células HEK 293(EBNA) usando LipofectAMINA® (GIBCO-BRL) de acuerdo con las instrucciones de los fabricantes. Las células HEK 293(EBNA) que expresan el cDNA conjuntamente con el gen de resistencia a higromicina se seleccionaron en el medio Modified Eagle de Dulbecco suplementado con un 10% de suero
10 fetal bovino inactivado, 1 mM de piruvato de sodio, 100 u/ml de penicilina-G, 100 µg/ml de sulfato de estreptomicina, 250 µg/ml de GENETICIN™ (abreviadamente G418) activa (todo ello procedente de Life Technologies, Inc./BRL) y 200 µg/ml de higromicina (Calbiochem). Las colonias individuales se aislaron después de 2-3 semanas de crecimiento bajo selección usando el
15 procedimiento del anillo de clonación y expandiéndose subsiguientemente dentro de las líneas celulares clonales. La expresión del receptor de cDNA se evaluó mediante ensayos de unión a receptor.

Las células HEK 293(EBNA) se dejaron crecer en medio DMEM suplementado completo a 37°C en una atmósfera humidificada de 6% de CO₂
20 en el aire, después se cosechan y se preparan las membranas por centrifugación diferencial (1.000 x g durante 10 minutos, después 160.000 x g durante 30 minutos, todo a 4°C) siguiendo la lisis de las células por cavitación con nitrógeno a 800 psi (5.516.000 pascales) durante 30 minutos en hielo en presencia de inhibidores de proteasa (2 mM de fenilmetilsulfonilfluoruro, 10 µM
25 de E-64, 100 µM de leupeptina y 0,05 mg/ml de pepstatina). Los sedimentos a 160,000 x g se resuspendieron en 10 mM de HEPES/KOH (pH 7,4) que contienen 1 mM de EDTA a aproximadamente 5-10 mg/ml de proteína por homogenización de Dounce (Dounce A; 10 pulsos), se congelaron en nitrógeno líquido y se almacenaron a -80°C.

30 Ensayos de unión a receptor prostanoide

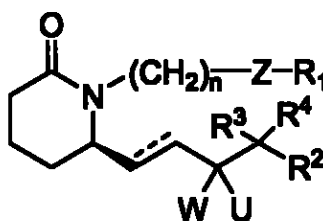
Los ensayos de unión a receptor prostanoide se llevaron a cabo en un volumen de incubación final de 0,2 ml en 10 mM de MES/KOH (pH 6,0) (subtipos de EP; FP y TP) o 10 mM HEPES/KOH (pH 7,4) (DP e IP),
35 conteniendo 1 mM de EDTA, 10 mM de MgCl₂ (subtipos de EP) o 10 mM de MnCl₂ (DP, FP, IP y TP) y radioligando [0,5-1,0 nM [³H]PGE₂ (181 Ci/mmol)

para los subtipos EP, 0,7 nM de [^3H]PGD₂ (115 Ci/mmol) para DP, 0,95 nM de [^3H]PGF₂ (170 Ci/mmol) para FP, 5 nM de [^3H]iloprost (16 Ci/mmol) para IP y 1,8 nM de [^3H]SQ 29548 (46 Ci/mmol) para TP]. Los ensayos EP₃ también contenían 100 μM de GTP S. La reacción se inició por la adición de proteína de membrana (aproximadamente 30 μg para EP₁, 20 μg para EP₂, 2 μg para EP₃, 10 μg para EP₄, 60 μg para FP, 30 μg para DP, 10 μg para IP y 10 μg para TP) a partir de la fracción 160,000 x g. Se añadieron los ligandos en dimetilsulfóxido (Me₂SO) el cual se mantuvo constante al 1% (v/v) en todas las incubaciones. La unión inespecífica se determinó en presencia de 1 μM del prostanóide no radiactivo correspondiente. Las incubaciones se dirigieron durante 60 minutos (subtipos de EP; FP e IP) o 30 minutos (DP y TP) a 30°C (subtipos de EP; DP, FP y TP) o temperatura ambiente (IP) y terminó por filtración rápida a través de un Unifiltro GF/C (Canberra Packard) de 96 pocillos prehumedecido en un tampón de incubación de ensayo sin EDTA (a 4°C) y usando un cosechador celular semiautomático de 96 pocillos Tomtec Mach III. Los filtros se lavaron con 3-4 ml del mismo tampón, se secaron durante 90 minutos a 55°C y la radioactividad residual unida a los filtros individuales se determinó mediante conteo de centelleo con adición de 50 μl de Ultima Gold F (Canberra Packard) usando un 1450 MicroBeta (Wallac). La unión específica se calculó restando la unión no específica de la unión total. La unión específica representó el 90-95% de la unión total y fue lineal con respecto a las concentraciones usadas de radioligando y proteína. La unión total representó el 5-10% del radioligando añadido a los medios de incubación.

El intervalo de actividad de los compuestos de esta invención para uso óseo está entre 0,01 y 100.000 nM.

Reivindicaciones

1. Un compuesto que tiene la fórmula estructural I:



FÓRMULA I

o una sal, enantiómero, diastereoisómero, profármaco del mismo o mezcla de los mismos, farmacéuticamente aceptable, en el que,

10

U representa H, alquilo C₁₋₃ o no se presenta cuando W es =O;

W representa OH o =O, lo que proporciona que U no está presente cuando W es =O;

Z representa (CH₂)_n, o CH=CH;

- 15 R¹ representa (CH₂)_phidroxi, (CH₂)_pCO₂R¹⁰, o (CH₂)_nheterociclil, estando dicho heterociclilo no sustituido o sustituido con de 1 a 3 grupos de R^a y conteniendo opcionalmente un grupo hidroxilo ácido;

- 20 R² representa independientemente alquilo C₁₋₁₀, alquilo, (CH₂)_mariloC₆₋₁₀, (CH₂)_mheterocicliloC₅₋₁₀, (CH₂)_mheterocicliloC₃₋₁₀, (CH₂)_mcicloalquiloC₃₋₈, dicho alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heterociclilo no sustituido o sustituido con 1-3 grupos de R^a;

R³ y R⁴ representan independientemente hidrógeno, halógeno, o alquilo C₁₋₈;

R⁶ representa hidrógeno, o alquilo C₁₋₄;

- 25 R¹⁰ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, (CH₂)_pariloC₆₋₁₀, (CH₂)_pheterocicliloC₅₋₁₀;

R^a representa alcoxi C₁₋₈, alquilo C₁₋₈, CF₃, nitro, amino, clano, alquilamino C₁₋₈, halógeno, o R^a también representa arilos y heterociclilo, S alquilo C₁₋₈, S arilo C₆₋₁₀, S heterociclilo C₅₋₁₀, O arilo C₆₋₁₀, O heterociclilo C₅₋₁₀, CO₂R⁶, CH₂OalquiloC₁₋₈, CH₂SalquiloC₁₋₈, CH₂Oarilo, CH₂Sarilo;

- 30 = representa un enlace doble o simple;

p representa 0-3;

n representa 0-4; y

m representa 0-8.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R^1 es $(CH_2)_pCO_2R^{10}$, R^3 y R^4 son halógenos, y R^2 es $(CH_2)_m$ aril C_{6-10} , dicho arilo está no sustituido o sustituido con de 1 a 3 grupos de R^8 .

3. Un compuesto el cual es:

- ácido 7-[(2R)-2-[(1E,3R)-4,4-difluoro-3-hidroxi-4-fenilbut-1-enil]-6-oxopiperidin-1-il]heptanoico;
 heptanoato 7-[(2R)-2-[(1E,3R)-4,4-difluoro-3-hidroxi-4-fenilbut-1-enil]-6-oxopiperidin-1-il] de isopropilo;
 hept-5-enoato (5Z)-7-[(2R)-2-[(1E,3R)-4,4-difluoro-3-hidroxi-4-fenilbut-1-en-1-il]-6-oxopiperidin-1-il] de isopropilo;
 ácido (5Z)-7-[(2R)-2-[(1E,3R)-4,4-difluoro-3-hidroxi-4-fenilbut-1-en-1-il]-6-oxopiperidin-1-il]hept-5-enoico;
 ácido 7-[[[(2R)-2-(3R)-3-hidroxi-4-fenil-butil]-6-oxo-piperidin-1-il] heptanoico;
 7-[[[(2R)-2-(3R)-hidroxi-4-fenilbutil-1-enil]-6-oxopiperididin-1-il]heptanoato de isopropilo;
 6-[(3R)-3-hidroxi-4-fenil-butil]-1-[6-(1H-tetrazol-5-il)-hexil]-piperidin-2-ona;
 (6S)-6-[(1E,3R)-4,4-difluoro-3-hidroxi-4-fenilbut-1-enil]-1-[6-(2H-tetraazol-5-yl)hexil]piperazín-2-ona;
 (6R)-6-[(1E,3R)-4,4-difluoro-3-hidroxi-4-fenilbut-1-enil]-1-[6-(2H-tetraazol-5-yl)hexil]piperidin-2-ona;
 ácido 7-[(2R)-2-[(3R)-4-(3-bromofenil)-4,4-difluoro-3-hidroxibutil]-6-oxopiperidin-1-il]heptanoico;
 o una sal, enantiómero, diestereoisómero, profármaco o mezcla farmacéuticamente aceptable de los mismos.

4. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula I, como se cuenta en la reivindicación 1; dicha composición se administró en una formulación tópica como una disolución o suspensión.

5. La composición de acuerdo con la reivindicación 4 en la que uno

97

o más ingredientes activos que pertenecen al grupo que consiste en: agente bloqueante β -adrenérgico, agente parasimpatomimético, un agente simpatomimético, inhibidor de anhidrasa carbónica, bloqueante de canales Maxi-K, y una prostaglandina, lípido hipotensor, neuroprotector, y agonista del receptor 5-HT₂, se añadieron a la formulación tópica.

6. La composición de acuerdo con la reivindicación 6 en la que el agente bloqueante β -adrenérgico es timolol, betaxolol, levobetaxolol, carteolol, o levobunolol; el agente parasimpatomimético es pilocarpina, el agente simpatomimético tal como epinefrina, brimonidina, lolidina, clonidina, o para-aminoclonidina, el inhibidor de anhidrasa carbónica tal como dorzolamida, acetolamida, un inhibidor de anhidrasa carbónica tal como dorzolamida, acetolamida, metazolamida o brinzolamida; COSOPT®, el Maxi-K es Penitrem A, paspalicina, caribdotoxina, iberiotoxina, Paxicilan, Aflitram, Veroculogen, 1-(1-isobutil-6-metoxi-1H-indazol-3-il)-2-metilpropan-1-ona; 1-[1-(2,2-dimetilpropil)-6-metoxi-1H-indazol-3-il]-2-metilpropan-1-ona; 1-[1-(ciclohexilmetil)-6-metoxi-1H-indazol-3-il]-2-metilpropan-1-ona; 1-(1-hexil-6-metoxi-1H-indazol-3-il)-2-metilpropan-1-ona; 1-[1-(2-etilhexil)-6-metoxi-1H-indazol-3-il]-2-metilpropan-1-ona; 1-(3-isobutiril-6-metoxi-1H-indazol-1-il)butan-2-ona; 1-(3-isobutiril-6-metoxi-1H-indazol-1-il)-3,3-dimetilbutan-2-ona; 1-(3-ciclopentilcarbonil)-6-metoxi-(1H-indazol-1-il)-3,3-dimetilbutan-2-ona; ácido 1-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-6-metoxi-1H-indazol-3-carboxílico; y 1-[3-(3-hidroxipropanoil)-6-metoxi-1H-indazol-1-il]-3,3-dimetilbutan-2-ona, la prostaglandina es latanoprost, travaprost, unoprostona, rescula, o S1033, el lípido hipotensor es lumigan; el neuroprotector es eliprodilo, R-eliprodilo o memantina; y el agonista de los receptores 5-HT₂ es fumarato de 1-(2-aminopropil)-3-metil-1H-imdazol-6-ol o 2-(3-cloro-6-metoxi-indazol-1-il)-1-metil-etilamina.

7. Un compuesto de fórmula I, tal como se definió en la reivindicación 1, 2 ó 3, o una sal, enantiómero, diestereoisómero, profármaco o mezcla de los mismos, farmacéuticamente aceptable, útil en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de hipertensión ocular o glaucoma.

97

2

10

D

106

99

TRADUCCION OFICIAL No. 2005-09-12-526
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 Christy L Craig
3. actuando en su condición de Notario Público de New Jersey
4. lleva el sello/timbre de Christy L Craig, Notario

CERTIFICADO

5. en Trenton, New Jersey
 6. el día 31 de agosto de 2005
 7. por John E McCormac, CPA, Tesorero de New Jersey
 8. No. A237209
 9. Sello/timbre
 10. Firma: ilegible
- Sello del Estado de New Jersey

TRADUCCION OFICIAL
Nº. 5177/05 MIN. JUSTICIA
036
ANTIA ESCOBAR DE TAMAYO

104

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

158596
Anita Escobar
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO REPRESENTA
LAS FUNCIONES INDICADAS

2005 SEP 13 A 10:57

ues
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

100
COLOMBIA

Yo, **MARGARET M. DOUGHERTY**, mediante el presente juro que la fotocopia adjunta de: Cesión y Acuerdo de los E.U., Caso No. MC080YS, llamada "AGONISTA DEL RECEPTOR EP4, COMPOSICIONES Y METODOS DEL MISMO", 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 11 de julio de 2005.

(firma: ilegible)

Notario Público

Caso Extranjero No. MC080YS

Hay un sello repujado.

Christy L Craig

Notario Público de New Jersey

Mi Comisión Expira el 4 de septiembre de 2006

101

PATENTE

Caso Conjunto Merck Frosst: MC080YS

No. Serial E.U. _____

Fecha de Presentación _____

CESION Y ACUERDO

Por el valor recibido, nosotros, Xavier Billot, John Colucci, Yongxin Han, Marie-Claire Wilson, Robert N. Young

residentes en 5287 Maruette, Montreal, Quebec H2J-3Z4; 19011 Rue Poitiers, Kirkland, Quebec H9K 1S2; 11 Bridgewood Court, Kirkland, Quebec H9J 2T8, 5450 Ninth Line Road, Carlsbad Springs, Ontario K0A 1K0; y 216 Senneville Road, Quebec, Canada H9X 3X2 respectivamente,

por el presente vendemos, cedemos y transferimos respectivamente a MERCK FROSST CANADA & CO., una corporación de la Provincia de Nova Scotia, Canadá, que tiene una oficina en 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Quebec, Canadá H9H 3L1, 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

AGONISTA DEL RECEPTOR EP4, COMPOSICIONES Y METODOS DEL MISMO,

descrita en una solicitud de Patente de Invención que tiene Número de Agenda del Apoderado MC080YS y en la solicitud(es) No. Serial 60/457.700 presentada el
; No. Serial presentada el ; No. Serial presentada el

101

102

(si aplica), y todos nuestros derechos y privilegios, incluyendo cualquiera y todos los beneficios bajo la Convención Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, bajo cualquiera y todas las Patentes de Invención que puedan otorgarse para ello, y bajo cualquiera y todas las extensiones, divisionales, reemisiones y continuaciones de dicha solicitud de Patentes de Invención, incluyendo cualquier solicitud extranjera derivada de ello, equivalente a ello o que reivindique prioridad sobre ello.

Solicitamos que cualquiera y todas las Patentes para dichas invenciones sean otorgadas a dicho cesionario, o a 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, tomaremos todos los juramentos legales, y haremos todos los actos que sean necesarios, deseables o convenientes para asegurar y mantener las Patentes para dichas invenciones en cualquiera y todos los países y para traspasar el título de ello en 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 transferidos están libres de todo gravamen y que tenemos todo el derecho de traspasar los mismos como se expresa por el presente.

Por el presente autorizamos a nuestro apoderado/agente, Sylvia A. Ayler, o a un apoderado con Poder en esta solicitud, de MERCK FROSST CANADA &

CO., Inc., para insertar el No. Serial y la Fecha de Presentación de dicha solicitud cuando se conozca.

Firmado en Kirkland, este día 12 de febrero de 2004.

(firma: ilegible)
John Colucci
(firma: ilegible)
Robert N. Young

(firma: ilegible)
Yongxin Han
(firma: ilegible)
12 de febrero de 2004

PATENTE
Caso Conjunto Merck Frosst: MC080YS
No. Serial E.U. _____
Fecha de Presentación _____

CESION Y ACUERDO

Firmado en Montreal, este día 12 de febrero de 2004.

(firma: ilegible)	_____
Xavier Billot	_____
_____	_____
_____	_____

Provincia de Quebec
Villa de Kirkland

Ante mí comparecieron personalmente las personas anteriormente nombradas John Colucci Robert N. Young Yongxin Han a quienes conozco y quien sé que son las personas que ejecutaron el instrumento anterior y reconocieron que dicho instrumento era su propio acto y acción, este día 12 de febrero de 2004.

104

Comisionada para Juramentos
Elizabeth Jacinto
146 305
Todos los distritos judiciales de Quebec

(firma: ilegible)
Notario Público

Provincia de Quebec
Villa de Montreal

Ante mí compareció personalmente la persona anteriormente nombrada Xavier Billot a quien conozco y quien sé que es la persona que ejecutó el instrumento anterior y reconoció que dicho instrumento era su propio acto y acción, este día 12 de febrero de 2004.

Comisionada para Juramentos
Allegra Mascisch
146 305
Todos los distritos judiciales de Quebec

(firma: ilegible)
Notario Público

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 12 de septiembre 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 MIN. JUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

106

105

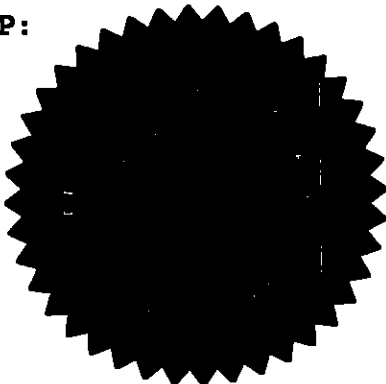
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

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

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 31ST DAY OF AUGUST 2005
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A237209
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



John E McCormac

107

106

I, **MARGARET M. DOUGHERTY**, hereby swear that the attached photocopy of:
U.S. Assignment and Agreement, Case No. MC080YS, entitled "EP4 RECEPTOR AGONIST,
COMPOSITIONS AND METHODS THEREOF", 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 11th day of July, 2005.

Cristy L. Craig

NOTARY PUBLIC

-Foreign Case No.: MC080YS

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

Restricted
Confidential
Excluded access

108

ASSIGNMENT AND AGREEMENT

U.S. Serial No. _____

Filing Date _____

For value received, we, Xavier Billot, John Colucci, Yongxin Han, Marie-Claire Wilson, Robert N. Young

residing at: 5287 Maruette, Montreal, Quebec H2J-3Z4; 19011 Rue Poitiers, Kirkland Quebec H9K 1S2; 11 Bridgewood Court, Kirkland, Quebec H9J 2T8, 5450 Ninth Line Road, Carlsbad Springs, Ontario K0A 1K0; and 216 Senneville Road, Quebec, Canada H9X 3X2 respectively,

respectively, hereby sell, assign and transfer to MERCK FROSST CANADA & CO., a corporation of the Province of Nova Scotia, Canada, having an office at 16711 Trans-Canada Highway, Kirkland, Quebec, Canada H9H 3L1, and its successors, assigns and legal representatives, our entire right, title and interest, for all countries, in and to certain inventions relating to
EP4 RECEPTOR AGONIST, COMPOSITIONS AND METHODS THEREOF

described in an application for Patents having Attorney Docket Number MC080Y and in application(s) Serial No. 60/457,700
filed on _____; Serial No. _____ filed on _____; Serial No. _____ 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, or to its successors, 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/agent, Sylvia A. Ayler
or an attorney with Power of Attorney in this application, of the said MERCK FROSST CANADA & CO., to insert the Serial No., (s) and Filing Date(s) of said application(s) when known.

Signed at KIRKLAND this 12 day of FEBRUARY, 2004

John Colucci

Yongxin Han

Robert N. Young

109

100

PATENT

JOINT Merck Frosst Case MQ80YS

ASSIGNMENT AND AGREEMENT

U.S. Serial No. _____

Filing Date _____

Signed at MONTREAL this 12 day of FEBRUARY, 2004.



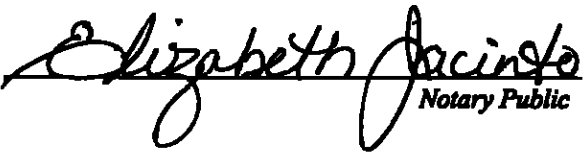
Xavier Billot

Province of QUEBEC
Ville of KIRKLAND

Personally appeared before me the above-named John Colucci Robert N. Young Yongxin Han

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 12 day of FEBRUARY, 2004.

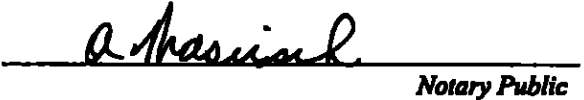



Notary Public

Province of QUEBEC
Ville of MONTREAL

Personally appeared before me the above-named Xavier Billot

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 12 day of FEBRUARY, 2004.


Notary Public



172

1091

PATENT

JOINT Merck Frost Case MC80YS

ASSIGNMENT AND AGREEMENT

U.S. Serial No. _____

Filing Date _____

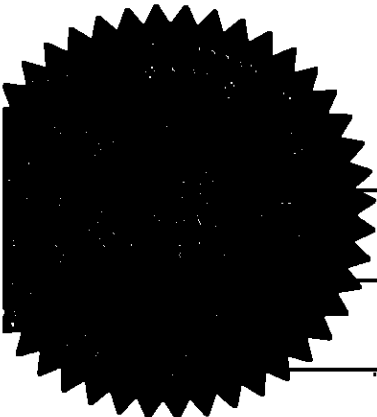
Signed at Gatineau QC this 9th day of February, 2004

Marie-Claire Wilson
Marie-Claire Wilson

Province of Quebec
Ville of Gatineau

Personally appeared before me the above-named Marie-Claire Wilson

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 9th day of February, 2004



Sylvie Pichette
Me SYLVIE PICHETTE NOTAIRE
177 PROMENADE DU PORTAGE
GATINEAU, QUÉBEC J8X 2K4
Notary Public

Province of _____
Ville of _____

Personally appeared before me the above-named

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

Notary Public
Page 3 of 2

411

110 *HH*

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 85893659 00000000 Folios: 111
Fecha (MM): 2005-09-21 16:29:10
Tramite : 811 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



**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]
- ◆ 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 []

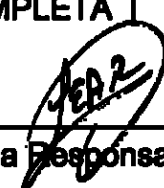
INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado I []
- ◆ 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 sept 21 de 2005

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

111
112

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
MERCK FROSST CANADA

REFERENCIA	Radicación No.	5 95659
	Solicitud internacional	CA2004/000471
	Fecha inicio fase nacional	26/10/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	11089

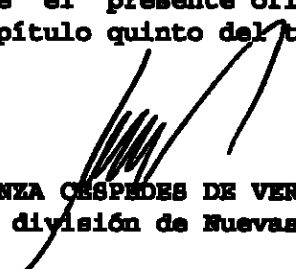
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la traducción de las reivindicaciones tal como fueron presentadas. (Numeral 5.2.5, capítulo quinto del título décimo de la Circular Única de la SIC).

2. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMONA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 25 NOV. 2005
adpal