



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

06-19902

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO "COMPOSICIONES OFTALMICAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSION
OCULAR"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 231/56, 42/12, A61K 31/416, A61P 27/06

71. SOLICITANTE MERCK & CO., INC.

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

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

22. BOGOTÁ, D.C. 28 FEB 2006

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
 Radicación: 6015942 / 6000000 Folios: 83
 Fecha (AMO): 2006-02-28 17:05:12
 Trámite: 011 PCT-PAISEN 3/8 FASE N°1 411 PRESENIA
 Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

04.04.2006

①

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I



Capítulo II.

②

**SOLICITANTE
 (71)**

Nombre. **MERCK & CO., INC.**

Dirección: 126 East Lincoln Avenue, Rahway,
 Estado de New Jersey 07065-0907, Estados
 Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio Rahway, Estado de
 New Jersey, Estados Unidos de América

Lugar de Constitución Estado de New Jersey,
 Estados Unidos de América.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C C



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

③

**REPRESENTANTE
 O APODERADO**

Nombre. **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

Dirección Calle 72 No 5-83 Piso 5º,
 Bogotá- Colombia

Teléfono: 3264270 Fax 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C C



NIT



C E



Otro



Cual

Número 39 690 713 TP 53.215

④

**INVENTOR(ES)
 (72)**

Nombre: CHEN, Meng, Hsin, DOHERTY, James, B; LIU, Luping,
 NATARAJAN, Swaminathan y TYNEBOR, Robert, M

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

Nacionalidad o Domicilio Estados Unidos de América

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No PCT/US2004/028266

Fecha 31/08/04

Publicación Internacional No WO 2005/026128 A1

Fecha 24/03/05

⑥

Título (54)

"COMPOSICIONES OFTÁLMICAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA
 HIPERTENSIÓN OCULAR"

⑦

Clasificación Internacional (51)

C07D 231/56, 401/12, A61K 31/416, A61P 27/06

⑧

Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

US

(32) Fecha

04/09/03

(31) Número de Solicitud

60/500,095

⑨

Comprobante de Pago No. 06-14,341

Fecha: 21 de Febrero de 2006

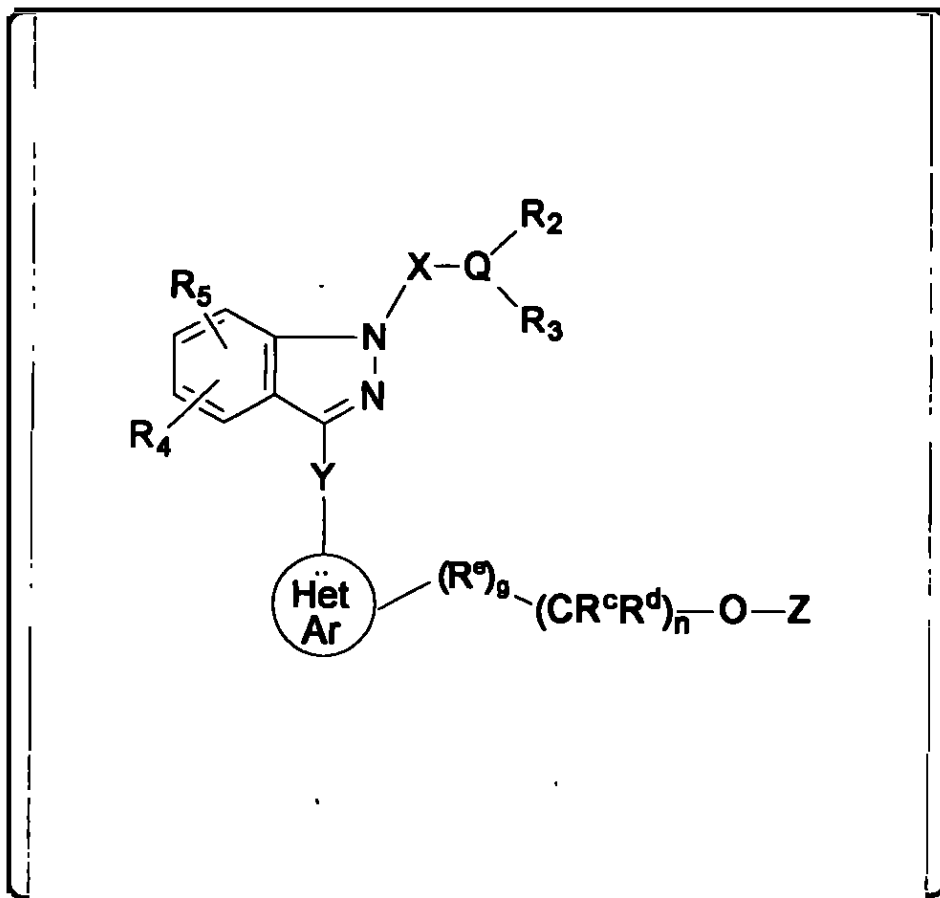
⑩

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que 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 y opinión escrita de la autoridad de búsqueda internacional con su traducción

⑪

FIGURA CARACTERISTICA:



⑫

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53 215

2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 86019962 00000000 Folio: 83
Fecha (AMD): 2006-02-28 17:05:12
Tramite : 011 PLI-PATENT S/O FASE NAL. A11 PRESENCIAL
(Dependencia: Lema DIVISION DE NUEVAS CREACIONES)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 14.341
FECHA : FEBRERO 21 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDY Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	39309442	21/02/2006	13,533,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____
2

m

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

3

4

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

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

Dado y firmado el 4 de octubre del 2004

Por

Donna L. Margiotto, Gerente Senior, Administración de Patente

SE DEBE LEGALIZAR AL OTRO LADO

Barbara Ann Cozzi

Notaria Pública de New Jersey

Mi Comisión vence el 30 de Noviembre del 2008

CERTIFICADO NOTARIAL (CORPORACIÓN)

Legalización de la firma precedente

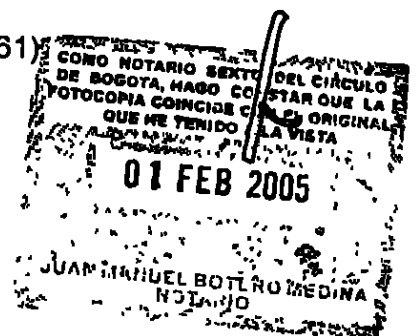
Barbara Ann Cozzi

Notaria Pública de New Jersey

APOSTILLA

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

1 Pais Estados Unidos de América



4

Este documento público

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

CERTIFICADO

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

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

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
OCT 26 P 10:58
JCS
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
U56655
Martha Arciniegas
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES DE NOTARIO

MARtha Lucia Arciniegas
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUST CIA

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

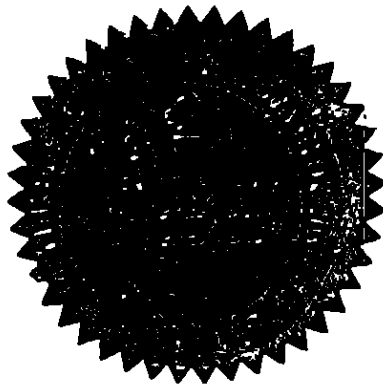
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

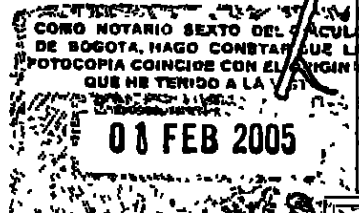
1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
BARBARA ANN COZZI
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
BARBARA ANN COZZI, NOTARY

CERTIFIED

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



John E McCormac



Los abajo firmados,
MERCK & CO., INC.

sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de New Jersey, Estados Unidos de América

con domicilio en

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

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del Artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos 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, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned,
MERCK & CO., INC.

a corporation organized and existing under the laws of The State of New Jersey, United States of America

domiciled at

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

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of Article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants 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 in good faith that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property

Given and signed this 4th day of October, 2004

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

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

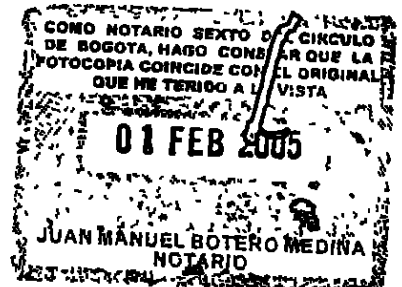
Estados Unidos de América
Estado de New Jersey (ss)
Condado de Union
Hoy 4 de Octubre de 2004, compareció
Donna L. Margiotto, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es Gerente Senior, Administración
de Patentes de Merck & Co., Inc
la compañía nombrada en
el documento que antecede, una sociedad
debidamente organizada y existente conforme a las
leyes del Estado de Nueva Jersey, Estados
Unidos de América, domiciliada en la ciudad de
Rahway, Condado de Union,
Estado de Nueva Jersey Estados Unidos de
América, legalmente constituida para un período de
duración que aún no ha terminado, que ejerce su
objeto social; conforme a las leyes del Estado de
New Jersey, Estados Unidos de América;
que el declarante está autorizado por dicha
Compañía para conferir este poder; que el sello
estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro
del de la sociedad.
El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en
Estado de New Jersey, con fecha 28 Abril 1959,
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

United States of America
State of New Jersey (ss)
County of Union
On this 4th day of October, 2004,
personally
Came Donna L. Margiotto,
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that she is the Senior
Manager, Patent Administration of Merck & Co., Inc.,
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of the State of New
Jersey, United States of America, domiciled at the
City of Rahway,
County of Union, State of New Jersey,
United States of America, legally constituted for a
period of tenure not yet expired, which exercises its
corporate purposes according to the laws of the
State of New Jersey, United States of America, that
the deponent is authorized by said Company to
confer this power of attorney; that the seal affixed
hereunto by the deponent in the name and on behalf
of said Corporation is the corporate seal thereof; and
that the purpose for which this instrument is granted
is included within the corporate purposes of the
Company.
The undersigned Notary Public has seen the
Certificate of Incorporation of said Corporation filed
and recorded at State of New Jersey, under date of
April 28, 1959, and hereby certifies that under the
laws of said State the foregoing acknowledgment is
sufficient proof that the facts therein contained are
true, which he attests.

Notary Public (Notario Público).

Barbara Ann Cozzi

BARBARA ANN COZZI
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires Nov. 30, 2003



B

Retiro folio 10 para Publicar. y folios 11 y 12
para Tarjetazo.

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

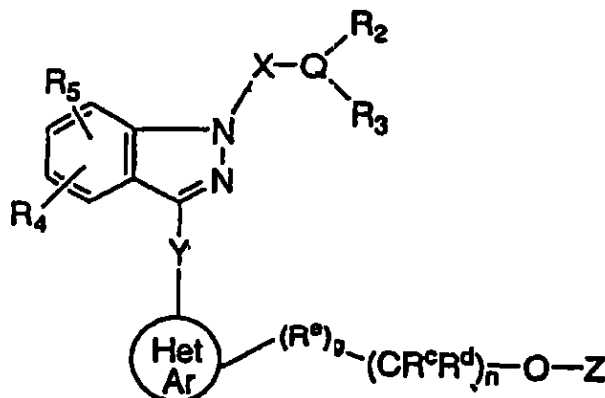
Observaciones: Sobre con arte final

11
9

Casilla No. IV Texto del resumen (Continuacion del ítem 5 de la primera hoja)

Esta invención se relaciona al potente bloqueador del canal de potasio de la Fórmula I o una formulación de este para el tratamiento de glaucoma y otras condiciones que producen elevación en la presión intraocular en el ojo de un paciente. Esta invención también se relaciona al uso de dichos compuestos para crear un efecto neuroprotectivo en el ojo de especies mamíferos, particularmente humanos.

formula I:



Formula I

o una sal farmacéuticamente aceptable, un ester hidrolizable *in vivo*, enantiómero, diastéromero o una mezcla de los mismos:



representa aril C₆₋₁₀ o heterociclil C₃₋₁₀, dicho aril o heterociclil opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados de R^a;

Z representa (CH₂)_nPO(OR)(OR*);

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No
PCT/US2004/028266

12

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO
IPC 7 C07D231/56 C07D401/12 A61K31/416 A61P27/06

Segun la Clasificación de Patente Internacional (IPC) o segun la clasificación nacional y la IPC

B. CAMPOS BUSCADOS

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

IPC 7 C07D

Documentacion buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

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

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citacion de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No
P, A	WO 2004/043354 A (NATARAJAN SWAMINATHAN R; CHEN MENG-HSIN (US); DOHERTY JAMES B (US); L) 27 de Mayo de 2004 (2004-05-27) reivindicación 1	1-15
P, A	WO 03/105847 A (PARSONS WILLIAM H; SHU MIN (US); WOOD HAROLD B (US), CHEN MENG HSIN () 24 de Diciembre de 2003 (2003-12-24) reivindicación 1	1-15
A	WO 01/52876 A (KACZOROWSKI GREGORY J; GARCIA MARIA L (US), MCMANUS OWEN B (US), MERC) 26 de Julio de 2001 (2001-07-26) reivindicación 1	1-15

☐ 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 publicacion de otra citacion u otra razón especial (segun 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 invencion 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 invencion reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinacion obvia para una persona experta en la tecnica '&' documento miembro de la misma familia de patentes
Fecha de la terminacion real de la búsqueda internacional 14 de Diciembre de 2004	Fecha de envio por correo del reporte de búsqueda internacional 25/01/2005
Nombre y dirección de correo de la ISA Oficina de Patentes Europea, P B 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Funcionario autorizado Baston, E

15

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Información sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No
PCT/US2004/028266

13

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
WO 2004043354 A	27-05-2004	WO	2004043354 A2	27-05-2004
WO 03105847 A	24-12-2003	WO	03105847 A1	24-12-2003
WO 0152876 A	26-07-2001	AU	771130 B2	11-03-2004
		AU	3096301 A	31-07-2001
		CA	2396319 A1	26-07-2001
		EP	1251862 A1	30-10-2002
		JP	2003520245 T	02-07-2003
		WO	0152876 A1	26-07-2001
		US	2003153613 A1	14-08-2003
		US	2001044460 A1	22-11-2001

AB

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
MERCK & CO., INC.
126 East Lincoln Avenue
Rahway, NJ 07065-0907
UNITED STATES OF AMERICA

PAT. REG. COORD.
DOCKET
ATTORNEY
MAINTENANCE
CASE REFERENCE CLERK
OTHER

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

Date of mailing
(day/month/year)

25/01/2005

Applicant's or agent's file reference

PCT 21517y

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/US2004/028266

International filing date
(day/month/year)

31/08/2004

Applicant

MERCK&CO., INC.

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the international application (see Rule 46).

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the international search report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No. (41-22) 740 14.35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.
3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:
- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
- ☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

Shortly after the expiration of 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis 1 and 90bis 3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within 19 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within 20 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the PCT Applicant's Guide, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site

Name and mailing address of the International Searching Authority



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

Josef Ullrich

FEB - 1 2005

Form PCT/ISA/220 (January 2004)

RJW Feb 01 2005

(See notes on accompanying sheet)

17

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the PCT Applicant's Guide, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged,
- (ii) the claim is cancelled,
- (iii) the claim is new,
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed,
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added" or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17, new claims 20 and 21 added."

"Statement under article 19(1)" (Rule 48.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)".

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the same time of filing the amendments with the International Bureau, also file a copy of such amendments with the International Preliminary Examining Authority (see Rule 62.2(a), first sentence).

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, where upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PCT 21517y	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/US2004/028266	International filing date (day/month/year) 31/08/2004	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 04/09/2003
Applicant MERCK&CO., INC.		

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 4 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:

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 regard 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

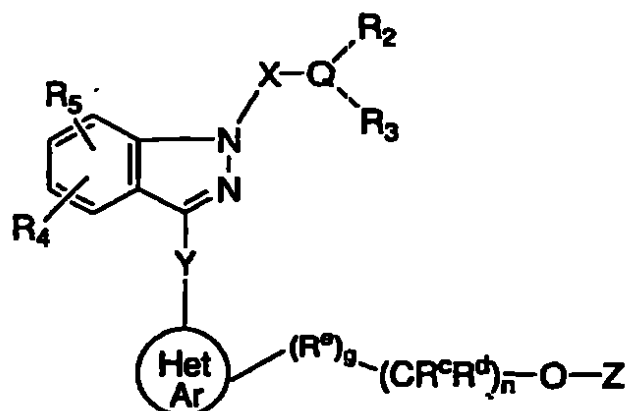
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

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

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

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

formula I:



Formula I

or a pharmaceutically acceptable salt, *in vivo* hydrolysable ester, enantiomer, diastereomer or mixture thereof:

represents C₆₋₁₀ aryl or C₃₋₁₀ heterocyclyl, said aryl or heterocyclyl optionally substituted with 1-3 groups selected from R^a;

Z represents (CH₂)_nPO(OR)(OR^{*});

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In. tional Application No
PCT/US2004/028266

19

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D231/56 C07D401/12 A61K31/416 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

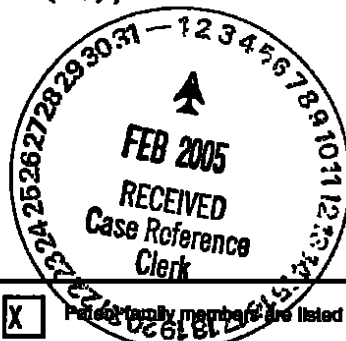
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

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, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
1 P, A	WO 2004/043354 A (NATARAJAN SWAMINATHAN R ; CHEN MENG-HSIN (US); DOHERTY JAMES B (US); L) 27 May 2004 (2004-05-27) claim 1	1-15
2 P, A	WO 03/105847 A (PARSONS WILLIAM H ; SHU MIN (US); WOOD HAROLD B (US); CHEN MENG HSIN () 24 December 2003 (2003-12-24) claim 1	1-15
3 A	WO 01/52876 A (KACZOROWSKI GREGORY J ; GARCIA MARIA L (US); MCMANUS OWEN B (US); MERC) 26 July 2001 (2001-07-26) claim 1	1-15



☐ 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
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 December 2004

Date of mailing of the international search report

25/01/2005

Name and mailing address of the ISA

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

Authorized officer

Baston, E

22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

In. tional Application No
PCT/US2004/028266

20

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004043354 A	27-05-2004	WO 2004043354 A2	27-05-2004
WO 03105847 A	24-12-2003	WO 03105847 A1	24-12-2003
WO 0152876 A	26-07-2001	AU 771130 B2	11-03-2004
		AU 3096301 A	31-07-2001
		CA 2396319 A1	26-07-2001
		EP 1251862 A1	30-10-2002
		JP 2003520245 T	02-07-2003
		WO 0152876 A1	26-07-2001
		US 2003153613 A1	14-08-2003
		US 2001044460 A1	22-11-2001

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional

24 de Marzo de 2005 (24.03.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2005/026128 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷
401/12, A61K 31/416, A61P 27/06

C07D 231/56,

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

(21) Número de Solicitud Internacional. PCT/US2004/028266

(22) Fecha de Registro Internacional: 31 de Agosto de 2004
(31 08 2004)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

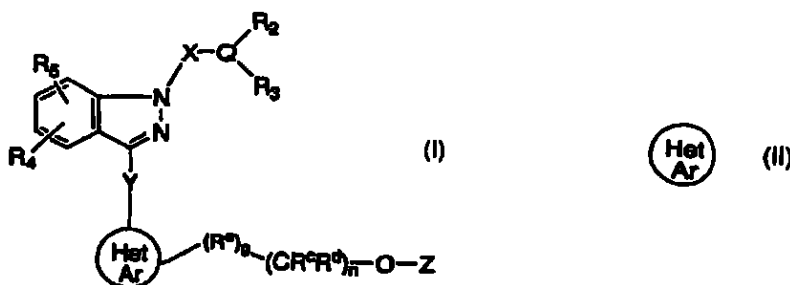
(30) Información de Prioridad
60/500,095 4 de Septiembre de 2003 (04 09 2003) US(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto
Estados Unidos de America) MERCK & CO., INC.
[US/US], 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ
07065-0907 (US)(81) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera, para
cada tipo de 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, KP, 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(84) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera, para
cada tipo de protección regional disponible) ARIPO (BW, GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 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), OAPI
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG)

Publicada:

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

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

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



(57) Resumen: Esta invención se refiere a potentes compuestos bloqueantes del canal de potasio de Fórmula (I) o una de sus formulaciones para el tratamiento de glaucoma y otros estados patológicos que conducen a una presión intraocular elevada en el ojo de un paciente. Esta invención también se refiere al uso de dichos compuestos para proporcionar un efecto neuroprotector al ojo de especies de mamíferos, en particular de seres humanos, o una sal farmacéuticamente aceptada, éster hidrolizable *in vivo*, enantiómero, diastereoisómero o su mezcla. La fórmula (II) representa anillo C₆₋₁₀ o heterociclillo C₃₋₁₀, estos anillo y heterociclillo son sustituidos opcionalmente con 1 a 3 grupos seleccionados de R*, Z representa (CH₂)_nPO(OR)(OR*).

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
24 March 2005 (24.03.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/026128 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 231/56,
401/12, A61K 31/416, A61P 27/06

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

(21) International Application Number:
PCT/US2004/028266

(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, 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) International Filing Date: 31 August 2004 (31 08 2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/500,095 4 September 2003 (04 09 2003) US

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (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)

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

(72) Inventors; and

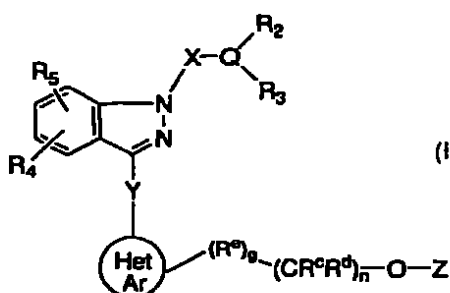
(75) Inventors/Applicants (for US only): CHEN, Meng,
Hsin [US/US], 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ
07065-0907 (US) DOHERTY, James, B. [US/US],
126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907
(US) LIU, Luping [US/US], 126 East Lincoln Avenue,
Rahway, NJ 07065-0907 (US) NATARAJAN, Swami-
nathan [IN/US], 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ
07065-0907 (US) TYNEBOR, Robert, M. [US/US], 126
East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907 (US)

Published:

— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

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

(54) Title: OPHTHALMIC COMPOSITIONS FOR TREATING OCULAR HYPERTENSION



(57) Abstract: This invention relates to potent potassium channel blocker compounds of Formula (I) or a formulation thereof for the treatment of glaucoma and other conditions which leads to elevated intraocular pressure in the eye of a patient. This invention also relates to the use of such compounds to provide a neuroprotective effect to the eye of mammalian species, particularly humans, or a pharmaceutically acceptable salt, *in vivo* hydrolysable ester, enantiomer, diastereomer or mixture thereof. Formula (II) represents C₆₋₁₀ aryl or C₃₋₁₀ heterocyclyl, said aryl or heterocyclyl optionally substituted with 1-3 groups selected from R⁴, Z represents (CH₂)_nPO(OR)(OR*)

De la
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Para: ver forma PCT/ISA/220		PCT OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL (PCT Regla 43bis 1)																									
		Fecha de correo (día/mes/año) ver forma PCT/ISA/210 (segunda hoja)																									
Registro de referencia del solicitante o agente ver forma PCT/ISA/220		PARA FUTURAS ACCIONES Ver párrafo 2 a continuación																									
Solicitud Internacional No. PCT/US2004/028266	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 31.08.2004	Fecha de prioridad (día/mes/año) 04.09.2003																									
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D231/56, C07D401/12, A61K31/416, A61P27/06																											
Solicitante MERCK & CO., INC.																											
1. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: <table border="0"> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No I</td> <td>Bases de la opinión</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. II</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No III</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. IV</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No V</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No VI</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No VII</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No VIII</td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td> </tr> </table> 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 de Búsqueda Internacional 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				☒	Casilla No I	Bases de la opinión	☒	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
☒	Casilla No I	Bases de la opinión																									
☒	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																									
Nombre y dirección de correo de la ISA Oficina Europea de Patentes D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx. 523656 epmu d Fax +49 89 2399 - 4465		Funcionario Autorizado Baston, E Teléfono No +49 89 2399-8229																									

26

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

Casilla No. II Prioridad

1. ☒ El siguiente documento no se ha presentado.

☒ 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. ☐ No ha sido posible considerar la validez de la reivindicación de prioridad porque una copia del documento de prioridad no estaba disponible para la ISA al momento en que se condujo la búsqueda (Regla 17.1). Sin embargo, esta opinión se ha establecido en el supuesto que la fecha relevante es la fecha de prioridad reivindicada

4 Observaciones adicionales, si es necesario.

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

1	Declaración	
	Novedad (N)	Si Reivindicaciones 1-15 No: Reivindicaciones
	Nivel Inventivo (IS)	Si. Reivindicaciones No Reivindicaciones 1-15
	Aplicabilidad Industrial (IA)	Si Reivindicaciones 1-15 No Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones
ver hoja separada

Casilla No. VI Ciertos documentos citados

1. Ciertos documentos publicados (Reglas 43bis.1 y 70 10)
y/o
2. Descripciones no escritas (Reglas 43bis.1 y 70.9)
ver forma 210

Sección V

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

El documento de prioridad de la presente solicitud no está disponible aún. En caso de que la materia objeto actualmente reivindicada no esté completamente sustentada por el documento de prioridad, D1 y D2 podrían ser relevantes para la evaluación del nivel inventivo en la fase nacional / europea.

- D1: WO 2004/043354 A (NATARAJAN SWAMINATHAN R; CHEN MENG-HSIN (US); DOHERTY JAMES B (US); L) 27 de Mayo de 2004
D2: WO 03/105847 A (PARSONS WILLIAM H; SHU MIN (US); WOOD HAROLD B (US); CHEN MENG HSIN () 24 de Diciembre de 2003
D3: WO 01/52876 A (KACZOROWSKI GREGORY J; GARCIA MARIA L (US); MCMANUS OWN B (US); MERC) 26 de Julio de 2001

La presente solicitud está dirigida a benzindazoles de conformidad con la fórmula I que son considerados útiles para el tratamiento de glaucoma debida a que reducen la hipertensión ocular. Se cree que este efecto se debe a las propiedades inhibitorias del canal de potasio.

Los compuestos reivindicados están caracterizados por la mitad de anaril/hetaril la cual está conectada a través de un elemento espaciador en la posición 3 y un grupo Z que comprende un grupo fosfato. Debido a esta característica estructural se reconoce novedad (Art. 33(2) PCT).

De la técnica anterior D3 que anticipa derivados de indol sin el grupo fosfato anteriormente mencionado no puede derivarse ninguna objeción respecto a la falta de nivel inventivo. Sin embargo, la descripción únicamente contiene datos muy marginales respecto a la actividad de los compuestos reivindicados y se indica un alcance para K_i de 0.01 nM a mayor de 10 microM. Esta afirmación no puede ser considerada como una prueba para el hecho de que un número razonable de las estructuras reivindicadas representa una solución al problema implícito en la solicitud. No se reconoce la implicación de un nivel inventivo (Art. 33(3) PCT).

Los ejemplos 3, 5, 7 y 10 de la descripción no contienen un grupo fosfato de conformidad con la definición para Z en la reivindicación 1 y tienen que ser omitidos. Estos ejemplos van más allá de los requerimientos de la Regla 5.1(a)(iii) PCT.

La reivindicación 14 no es clara (Art. 6 PCT) puesto que se refiere a propiedades farmacodinámicas sin especificar una condición patológica.

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/US2004/028266

International filing date (day/month/year)
31.08.2004

Priority date (day/month/year)
04 09 2003

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07D231/56, C07D401/12, A61K31/416, A61P27/06

Applicant
MERCK&CO., INC

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 56 bis(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 2399 - 0 Tx 523656 epmu d
Fax +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Boston, E

Telephone No +49 89 2399-8229



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No
PCT/US2004/028266

29

Box No. I 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:

32

30/10

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 ☐ It has not been possible to consider the validity of the priority claim because a copy of the priority document was not available to the ISA at the time that the search was conducted (Rule 17.1). This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date is the claimed priority date.
4. Additional observations, if necessary.

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	1-15
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-15
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-15
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis 1 and 70.10)

and /or

2 Non-written disclosures (Rules 43bis 1 and 70.9)

see form 210

33

31

T section V

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

The priority document of the present application is not yet available. In case that the presently claimed subject matter is not fully supported by the priority document, D1 and D2 might be relevant for the assessment of inventive step in the national / European phase.

- D1: WO 2004/043354 A (NATARAJAN SWAMINATHAN R ; CHEN MENG-HSIN (US); DOHERTY JAMES B (US); L) 27 May 2004
D2: WO 03/105847 A (PARSONS WILLIAM H ; SHU MIN (US); WOOD HAROLD B (US); CHEN MENG HSIN () 24 December 2003
D3: WO 01/52876 A (KACZOROWSKI GREGORY J ; GARCIA MARIA L (US); MCMANUS OWEN B (US); MERC) 26 July 2001

The present application is directed to benzindazoles according to general formula I which are considered to be useful for the treatment of glaucoma due to lowering ocular hypertension. This effect is believed to be due to potassium channel inhibiting properties.

The claimed compounds are characterized by anaryl / hetaryl moiety which is connected via a spacer element in position 3 and a group Z which comprises a phosphate group. Due to this structural feature novelty is acknowledged (Art. 33(2) PCT).

From the prior art D3 which anticipates indole derivatives without the above mentioned phosphate group no objection with respect to lack of inventive step can be derived. However, the description only contains very marginal data with respect to activity of the claimed compounds and a range for K_i of 0.01 nM to greater than 10 μ M is indicated. This statement cannot be considered as a proof for the fact that a reasonable number of the claimed structures represents a solution to the problem underlying the application. The involvement of an inventive step is not acknowledged (Art. 33(3) PCT).

Examples 3,5,7 and 10 of the description do not contain a phosphate group according to the definition for Z in claim 1 and have to be deleted. These examples go beyond the requirements of Rule 5.1(a)(iii) PCT.

34

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2004/028266

Claim 14 is not clear (Art. 6 PCT), since it refers to pharmacodynamic properties without specifying a pathological condition.

COMPOSICIONES OFTÁLMICAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN OCULAR

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

- 5 Esta invención se refiere a potentes compuestos bloqueantes del canal de potasio de Fórmula (I) o una de sus formulaciones para el tratamiento de glaucoma y otros estados patológicos que conducen a una presión intraocular elevada en el ojo de un paciente. Esta invención también se refiere al uso de dichos compuestos para proporcionar un efecto neuroprotector al ojo de especies de mamíferos, en particular de seres humanos, o una sal farmacéuticamente aceptada, éster hidrolizable *in vivo*,
- 10 enantiómero, diastereoisómero o su mezcla la fórmula (II) representa arilo C₆₋₁₀ o heterociclilo C₃₋₁₀, estos arilo y heterociclilo son sustituidos opcionalmente con 1 a 3 grupos seleccionados de R^a, Z representa (CH₂)_nPO(OR)(OR*)

TÍTULO DE LA INVENCION

COMPOSICIONES OFTÁLMICAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN OCULAR

5 Esta solicitud reivindica el beneficio según el 35 U.S.C. 119(e) de la solicitud provisional de EEUU n° 60/500.095 presentada el 4 de abril de 2003.

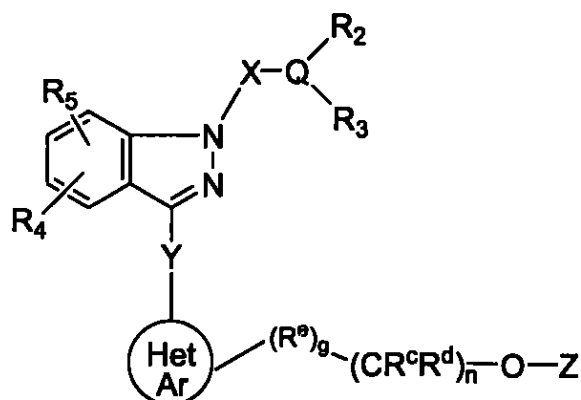
ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 El glaucoma es una enfermedad degenerativa del ojo en la que la presión intraocular es demasiado elevada para permitir una función normal del ojo. Como resultado, puede producirse daño en la cabeza del nervio óptico y dar lugar a una pérdida irreversible de la función visual. Si no se trata, el glaucoma puede conducir finalmente a ceguera. La hipertensión ocular, es decir, el estado de presión intraocular elevada sin lesión en la cabeza del nervio óptico o defectos glaucomatosos en el campo visual característicos, se cree ahora por la mayor parte de los oftalmólogos que representa simplemente la fase más temprana en el inicio del glaucoma.

15 Existen varias terapias para tratar el glaucoma y la presión intraocular elevada, pero la eficacia y perfiles de efectos secundarios de estos agentes no son ideales. Recientemente, se encontró que los bloqueantes de los canales del potasio reducen la presión intraocular en el ojo y, por tanto, proporcionan un enfoque más al tratamiento de la hipertensión ocular y los estados patológicos oculares degenerativos relacionados con la misma. El bloqueo de los canales de potasio puede disminuir la secreción de fluido y, en determinadas circunstancias, aumentar la contracción del músculo liso y cabría esperar que redujera la PIO (Presión IntraOcular) y tuviera efectos neuroprotectores en el ojo. (véanse las patentes de Estados Unidos números 5 573 758 y 5.925.342; Moore, et al., Invest. Ophthalmol. Vis Sci 38, 1997, documentos WO 89/10757, WO94/28900 y WO 96/33719)

25 SUMARIO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere al uso de potentes bloqueantes del canal de potasio o una de sus formulaciones en el tratamiento de glaucoma y otros estados patológicos que están relacionados con presión intraocular elevada en el ojo de un paciente. Esta invención se refiere también al uso de dichos compuestos para proporcionar un efecto neuroprotector al ojo de especies mamíferas, en particular a los seres humanos. De forma más particular, esta invención se refiere al tratamiento de glaucoma y/o hipertensión ocular (presión intraocular elevada) usando nuevos compuestos de indazol que contienen fosfato que tienen la fórmula estructural I



Fórmula I

5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, éster hidrolizable *in vivo*, enantiómero, diastereoisómero o mezclas:
 en la que,

10 R representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R^c y R^d representan independientemente hidrógeno o halo;

R^e representa N u O,

15 X representa -(CHR⁷)_p-, -(CHR⁷)_pCO-;

Y representa -CO(CH₂)_n-, CH₂ o -CH(OR)-;

Q representa CR^y,

20 R^y representa H o alquilo C₁₋₆;

R_w representa H, alquilo C₁₋₆, -C(O)alquilo C₁₋₆, -C(O)Oalquilo C₁₋₆, -SO₂N(R)₂, -SO₂ alquilo C₁₋₆, -SO₂ ariloC₆₋₁₀, NO₂, CN o -C(O)N(R)₂,

25 R₂ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, OH, alquenilo C₂₋₆, alquil C₁₋₆SR, -(CH₂)_nO(CH₂)_mOR, -(CH₂)_n alcoxi C₁₋₆, -(CH₂)_n cicloalquilo C₃₋₈, -(CH₂)_nheterociclilo C₃₋₁₀, -N(R)₂, -COOR o -(CH₂)_n

arilo 6-10, estando dichos alquilo, heterociclilo o arilo opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados de R^a;

5 R₃ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, -(CH₂)_n cicloalquilo C₃₋₈, -(CH₂)_n heterociclilo C₃₋₁₀, -(CH₂)_nCOOR, -(CH₂)_narilo C₆₋₁₀, -(CH₂)_nNHR₈, -(CH₂)_nN(R)₂, -(CH₂)_nN(R₈)₂, -(CH₂)_nNHCOOR, -(CH₂)_nN(R₈)CO₂R, -(CH₂)_nN(R₈)COR, -(CH₂)_nNHCO₂R, -(CH₂)_nCONH(R₈), arilo, -(CH₂)_nalcoxí C₁₋₆, CF₃, -(CH₂)_nSO₂R, -(CH₂)_nSO₂N(R)₂, -(CH₂)_nCON(R)₂, -(CH₂)_nCONHC(R)₃, -(CH₂)_nCONHC(R)₂CO₂R, -(CH₂)_nCOR₈, nitro, ciano o halógeno, estando dichos alquilo, alcoxí, heterociclilo o arilo opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de R^a;

10

o, R₂ y R₃ tomados junto con el Q que interviene forman un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3-10 carbonos opcionalmente interrumpido por 1 a 2 átomos de O, S, C(O) o NR, y que opcionalmente tiene 1 a 4 dobles enlaces, y opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados de R^a;

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



20  representa arilo C₆₋₁₀ o heterociclilo C₃₋₁₀, estando dicho arilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de R^a;

Z representa (CH₂)_nPO(OR)(OR*);

R* representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

25

R₇ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_nCOOR o -(CH₂)_nN(R)₂,

30 R₈ representa -(CH₂)_n cicloalquilo C₃₋₈, -(CH₂)_n heterociclilo C₃₋₁₀, alcoxí C₁₋₆ o -(CH₂)_n heteroarilo C₅₋₁₀, estando dichos -(CH₂)_narilo C₆₋₁₀, heterociclilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados de R^a;

R^a representa F, Cl, Br, I, CF₃, N(R)₂, NO₂, CN, -COR₈, -CONHR₈, -CON(R₈)₂, -O(CH₂)_nCOOR, -NH(CH₂)_nOR, -COOR, -OCF₃, -NHCOR, -SO₂R, -SO₂NR₂, -SR, (alquil C₁₋₆)O-, -(CH₂)_nO(CH₂)_mOR, -(CH₂)_nalcoxí C₁₋₆, (aril)O-, -(CH₂)_nOH, (alquil C₁₋₆)S(O)_m-, H₂N-C(NH)-,

(alquil C₁-C₆)C(O)-, (alquil C₁-C₆)OC(O)NH-, -(alquil C₁-C₆)NR_w(CH₂)_nheterociclil C₃₋₁₀-R_w, -(alquil C₁-C₆)O(CH₂)_nheterociclil C₃₋₁₀-R_w, -(alquil C₁-C₆)S(CH₂)_nheterociclil C₃₋₁₀-R_w, -(alquil C₁-C₆)-heterociclil C₃₋₁₀-R_w, -(CH₂)_n-Z¹-C(=Z²)N(R)₂, -(alquenil C₂₋₆)NR_w(CH₂)_nheterociclil C₃₋₁₀-R_w, -(alquenil C₂₋₆)O(CH₂)_nheterociclil C₃₋₁₀-R_w, -(alquenil C₂₋₆)S(CH₂)_nheterociclil C₃₋₁₀-R_w, -(alquenil C₂₋₆)- heterociclil C₃₋₁₀-R_w, -(alquenil C₂₋₆)-Z¹-C(=Z²)N(R)₂, -(CH₂)_nSO₂R, -(CH₂)_nSO₃H, -(CH₂)_nPO(OR)₂, cicloalquilo C₃₋₁₀, anilo C₆₋₁₀, heterociclilo C₃₋₁₀, alquenilo C₂₋₆ y alquilo C₁-C₁₀, estando dichos alquilo, alquenilo, alcoxí, heterociclilo y anilo opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados de alquilo C₁-C₆, CN, NO₂, OH, CON(R)₂ y COOR;

10 Z¹ y Z² representan independientemente NR_w, O, CH₂ o S;

g es 0-1;
m es 0-3;
n es 0-3; y
15 p es 0-3.

Estos y otros aspectos de la invención se apreciarán al investigar la invención de forma global.

20 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a nuevos bloqueantes del canal de potasio de Fórmula I. También se refiere a un procedimiento para reducir la presión intraocular elevada o tratar glaucoma mediante la administración, con preferencia por administración tópica o intracameral, de una composición que contiene un bloqueante del canal de potasio de Fórmula I como se describe antes en la presente memoria y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Esta invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de hipertensión ocular y glaucoma.

En una realización de los presentes compuestos son aquellos compuestos en los que p es 1-3.

30 Una realización de esta invención se lleva a la práctica cuando Y es -CO(CH₂)_n y todas las demás variables son como se describen originalmente. Una subrealización de esta invención se lleva a la práctica cuando n es 0

Otra realización de esta invención se lleva a la práctica cuando Y es CH(OR) y todas las demás variables son como se han descrito originalmente

Otra realización de esta invención se lleva a la práctica cuando Z es PO(OR)(OR*) y R y R* son H. Una subrealización de esta invención se lleva a la práctica cuando R y R* son alquilo C₁₋₆.

En otra realización R_w se selecciona de H, alquilo C₁₋₆, -C(O)alquilo C₁₋₆ y -C(O)N(R)₂ y todas las demás variables son como se han descrito originalmente.

5 En otra realización X es -(CHR₇)_p-, p es 1-3 y todas las demás variables son como se han descrito originalmente.

En otra realización X es -(CHR₇)_pCO-, p es 1-3 y todas las demás variables son como se han descrito originalmente

10 En otra realización  es un heteroarilo o fenilo de 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de R^a. Una subrealización de esta invención se lleva a la

práctica cuando  es un piridilo.

Otra realización más de esta invención se lleva a la práctica cuando R₇ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, y todas las demás variables son como se han descrito originalmente

15 Todavía otra realización de esta invención se lleva a la práctica cuando Z es PO₃(OR)(OR*), R₂ y R₃ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀ o alquil C₁₋₆OH, e Y es -CO(CH₂)_n

20 Otra realización de la presente invención se lleva a la práctica cuando R^a se selecciona de F, Cl, Br, I, CF₃, N(R)₂, NO₂, CN, -CONHR₈, -CON(R₈)₂, -O(CH₂)_nCOOR, -NH(CH₂)_nOR, -COOR, -OCF₃, -NHCOR, -SO₂R, -SO₂NR₂, -SR, (alquil C_{1-C₆})O-, -(CH₂)_nO(CH₂)_mOR, -(CH₂)_nalcoxi C₁₋₆, (aril)O-, -(CH₂)_nOH, (alquil C_{1-C₆})S(O)_m-, H₂N-C(NH)-, (alquil C_{1-C₆})C(O)-, -(CH₂)_nPO(OR)₂, alquenal C₂₋₆ y alquilo C_{1-C₁₀}, estando dichos alquilo y alquenal, opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados de alquilo C_{1-C₆} y COOR;

Ejemplos de compuestos de fórmula I de esta invención son:

25 4-[[1-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-6-metoxi-1-H-indazol-3-il]carbonil]bencilfosfato de di-terc-butilo;

dihidrógenofosfato de 4-[[1-(3,3-dimetil-2-oxibutil)-6-metoxi-1-H-indazol-3-il]carbonil]bencilo;

dihidrógenofosfato de 2-[(5-[[1-(3,3-dimetil-2-oxobutil-6-metoxi-1-H-indazol-3-il]carbonil]piridin-2-il)oxi]etilo;

30 dihidrógenofosfato de (5-[[1-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-6-metoxi-1H-indazol-3-il]carbonil]piridin-2-il)metilo;

dihidrógenofosfato de 2-(5-{[1-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-6-metoxi-1H-indazol-3-il]carbonil}piridin-2-il)-2,2-difluoroetilo, y

5 dihidrógenofosfato de 2-(5-{[7-bromo-1-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-6-metoxi-1H-indazol-3-il]carbonil}piridin-2-il)-2,2-difluoroetilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable, éster hidrolizable *in vivo*, enantiómero, diastereoisómero o mezcla de los mismos. Una subrealización de esta invención se lleva a la práctica cuando los compuestos están en la forma de una sal monosódica o disódica.

10 La invención se describe con detalle en la presente memoria usando los términos definidos más adelante, a no ser que se indique de otro modo.

Los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos, ejes quirales y planos quirales y presentarse como racematos, mezclas racémicas y diastereoisómeros individuales, con todos los posibles isómeros, incluyendo los isómeros ópticos, que se incluyen en la presente invención.
15 (Véase E.I. Eliel and S.H. Wilen *Stereochemistry of Carbon Compounds* (John Wiley and Sons, New York 1994), en particular en las páginas 1119-1190)

Cuando cualquiera de las variables (por ejemplo, anillo, heterociclo, R¹, R⁶ etc.) se presente más de una vez en cualquier constituyente, su definición para cada aparición es independiente en cada una de las otras apariciones. Además, las combinaciones de sustituyentes/o variables está permitida solo si dichas combinaciones dan lugar a compuestos estables.
20

El término "alquilo" se refiere a un radical derivado de un alcano monovalente (hidrocarburo) que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, a no ser que se indique de otro modo. Puede ser lineal, ramificado o cíclico. Grupos alquilo preferidos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Cuando se diga que el grupo alquilo está
25 sustituido con un grupo alquilo, esto se usa de forma indistinta con "grupo alquilo ramificado".

Cicloalquilo es una especie de alquilo que contiene de 3 a 15 átomos de carbono, a no ser que se defina de otro modo, sin dobles enlaces alternantes o resonantes entre átomos de carbono. Puede contener de 1 a 4 anillos, que están condensados. Ejemplos de tales elementos cicloalquilo incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y
30 cicloheptilo.

Alqueno es alqueno C₂-C₆.

Alcoxí se refiere a un grupo alquilo del número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno, estando el grupo alquilo opcionalmente sustituido como se describe en la presente memoria. Dichos grupos son los grupos de longitud designada en configuración lineal o
35 ramificada y si son dos o más carbonos de longitud, éstos pueden incluir un doble o un triple enlace.

Ejemplos de tales grupos alcoxi son metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, pentoxi, isopentoxi, hexoxi, isohexoxi, aliloxi, propargiloxi y similares.

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

Arilo se refiere a anillos aromáticos. por ejemplo, fenilo, fenilo sustituido y similares, así como anillos que están condensados, por ejemplo, naftilo, fenantrenilo y similares. Un grupo arilo contiene así al menos un anillo que tiene al menos 6 átomos, pudiendo estar presentes hasta cinco anillos, que contienen hasta 22 átomos en los mismos, con dobles enlaces alternantes (resonantes) entre átomos de carbono adyacentes o heteroátomos adecuados. Ejemplos de grupos arilo son anillos aromáticos, por ejemplo, fenilo, fenilo sustituido y similares, así como anillos que están condensados, por ejemplo, naftilo, fenantrenilo y similares. Un grupo arilo contiene así al menos un anillo que tiene al menos 6 átomos, teniendo hasta cinco de dichos átomos presentes que contiene hasta 22 átomos en los mismos, con dobles enlaces alternantes (resonantes) entre átomos de carbono adyacentes y heteroátomos adecuados. Ejemplos de grupos arilo son fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, bifenilo, fenantrilo, antrilo o acenaftilo y fenantrenilo, con preferencia fenilo, naftilo o fenantrenilo. Los grupos arilo pueden igualmente estar sustituidos como se ha definido. Arilos sustituidos preferidos incluyen fenilo y naftilo.

El término heterociclilo o heterocíclico, tal y como se usa en la presente memoria, representa un anillo monocíclico estable de 3 a 7 miembros o heterocíclico bicíclico de 8 a 11 miembros estable seleccionado del grupo consistente en N, O y S, e incluyendo cualquier anillo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos antes está condensado con un anillo benceno. El anillo heterocíclico puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono que de lugar a la creación de una estructura estable. Un sistema de anillo heterocíclico condensado puede incluir anillos carbocíclicos y necesita incluir solo un anillo heterocíclico. El término heterociclo o heterocíclico incluye restos heteroarilo. Ejemplos de tales elementos heterocíclicos incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, azepinilo, benzoimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzofurazanilo, benzopirranilo, benzotipirranilo, benzofurilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, cromanilo, cinolinilo, dihidrobenzofurilo, dihidrobenzotienilo, dihidrobenzotipirranilo, dihidrobenzotipirranilo sulfona, dihidropirrolilo, 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, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinilo sulfóxido, tiazolilo, tiazolinilo, tienofurilo, tienotienilo y tienilo. Con preferencia, el heterociclo se selecciona de 2-azepinonilo, benzoimidazolilo, 2-diazapinonilo, dihidroimidazolilo, dihidropirrolilo, imidazolilo, 2-imidazolidinonilo, indolilo, isoquinolinilo, morfolinilo, piperidilo, piperazinilo, piridilo, pirrolidinilo, 2-

piperidinonilo, 2-pirimidinonilo, 2-pirrolidinonilo, quinolinilo, tetrahydrofurilo, tetrahydroisoquinolinilo y tienilo.

El término "heteroátomos" se refiere a O, S o N, seleccionados de forma independiente.

El término "heteroarilo" se refiere a un grupo hidrocarbonato aromático monocíclico que
 5 tiene 5 ó 6 átomos de anillo o un grupo aromático bicíclico que tiene 8 a 10 átomos, que contiene al menos un heteroátomo, O, S o N, en el que el punto de unión es un átomo de carbono o nitrógeno, y en el que uno o dos átomos de carbono adicionales están reemplazados por un heteroátomo seleccionado de O u S, y en el que de 1 a 3 átomos de carbono adicionales están opcionalmente reemplazados por heteroátomos nitrógeno, estando dicho grupo heteroarilo opcionalmente sustituido como se describe en la
 10 presente memoria. Ejemplos de tales elementos heterociclo incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, benzoimidazolilo, benzoisoxazolilo, benzofurazanilo, benzopiraniilo, benzotipiraniilo, benzofurilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, cromanilo, cinolinilo, dihidrobenzofurilo, dihidrobenzotienilo, dihidrobenzotipiraniilo, dihidrobenzotipiraniilo sulfona, furilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, isocromanilo, isoindolinilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, piridilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tiazolilo, tienofurilo, tienotienilo, tienilo y triazolilo. Pueden estar presentes otros átomos de nitrógeno junto con el primer nitrógeno y oxígeno o azufre, dando, por ejemplo, un tiadiazol.

Esta invención se refiere también a composiciones y procedimientos para tratar la
 20 hipertensión ocular o glaucoma mediante la administración a un paciente que lo necesite de uno de los compuestos de fórmula I solo o combinado con uno o más de los siguientes ingredientes activos, en combinación con un agente bloqueante β -adrenérgico tal como timolol, betaxolol, levobetaxolol, carteolol, levobunolol, un agente parasimpaticomimético tal como epinefrina, yopidina, brimonidina, clonidina, para-aminoclonidina, inhibidor de la anhidrasa carbónica tal como dorzolamida, acetazolamida, metazolamida o brinzolamida, un agonista EP4 (tal como los descritos en los documentos
 25 WO 02/24647, WO 02/42268, EP 1114816, WO 01/46140, solicitud PCT n° CA2004000471 y WO 01/72268), una prostaglandina tal como latanoprost, travaprost, unoprostona, rescula, S1033 (compuestos descritos en las patentes de Estados Unidos números 5.889.052; 5.296.504; 5.422.368; y 5.151.444), un lípido hipotensor tal como lumigan y los compuestos descritos en la patente de Estados
 30 Unidos número 5.352.708, un neuroprotector descrito en la patente de Estados Unidos n° 4.690.931, en particular eliprodilo y R-eliprodilo como se describe en el documento WO 94/13275, incluyendo memantina; un agonista de los receptores 5-HT2 como se describe en el documento PCT/US00/31247, en particular fumarato de 1-(2-aminopropil)-3-metil-1H-imidazol-6-ol y 2-(3-cloro-6-metoxi-indazol-1-il)-1-metil-etilamina o una de sus mezclas. Un ejemplo de un lípido hipotensor (el grupo ácido carboxílico en
 35 enlace de cadena α de la estructura de prostaglandina básica es reemplazado por sustituyentes

electroquímicamente neutros) es uno en el que el grupo ácido carboxílico está reemplazado por un grupo alcoxi C₁₋₆ tal como OCH₃ (PGF_{2a} 1-OCH₃) o un grupo hidroxilo (PGF_{2a} 1-OH).

Bloqueantes del canal de potasio preferidos son bloqueantes del canal de potasio activado por calcio. Bloqueantes del canal de potasio más preferidos son bloqueantes del canal de potasio (Maxi-K) activado por calcio de alta conductancia. Los canales Maxi-K son una familia de canales de iones que son abundantes en tejidos neuronal, del músculo liso y epitelial y que se abren por potencial de membrana y Ca²⁺ intracelular.

La presente invención se basa en el hallazgo de que los canales maxi-K, si son bloqueados, inhiben la producción de humor acuoso al inhibir la salida neta de soluto y agua y, por tanto, disminuyen la PIO. Este hallazgo sugiere que los bloqueantes del canal maxi-K son útiles para tratar otras disfunciones oftalmológicas tales como edema macular y degeneración macular. Se conoce que disminuir la PIO promueve el flujo sanguíneo a la retina y al nervio óptico. Por consiguiente, los compuestos de esta invención son útiles para tratar el edema macular y/o la degeneración macular. Esta invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de estas enfermedades.

Se cree que los bloqueantes del canal maxi-K que reducen la PIO son útiles para proporcionar un efecto neuroprotector. También se cree que son eficaces para aumentar la velocidad de la sangre en la cabeza del nervio óptico y la retina y aumentar el oxígeno en el nervio óptico y retina reduciendo la PIO, que cuando se juntan beneficia a la salud del nervio óptico. Como resultado, esta invención se refiere además a un procedimiento para aumentar la velocidad de la sangre en la cabeza del nervio óptico y la retina, aumentar la tensión de oxígeno en la retina y en el nervio óptico así como a proporcionar un efecto neuroprotector o una de sus combinaciones. Esta invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de estas enfermedades.

Como antagonistas del canal de potasio funcionan una serie de fármacos comercializados. Los más importantes de estos incluyen los compuestos Gliburida, Glipizida y Tolbutamida. Estos antagonistas del canal de potasio son útiles como agentes antidiabéticos. Los compuestos de esta invención se pueden combinar con uno o más de estos compuestos para tratar diabetes. Esta invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes.

Los antagonistas del canal de potasio también se utilizan como agentes antiaritmicos Clase 3 y para tratar infartos agudos en seres humanos. Se conocen una serie de toxinas de origen natural que bloquean los canales de potasio que incluyen Apamina, Iberiotoxina, Charibdotoxina, Noxiustoxina, Kaliotoxina, Dendrotoxina(s), péptido desgranulador de las células cebadas (MCD) y β -Bungarotoxina (β -BTX). Los compuestos de esta invención se pueden combinar con uno o más de estos compuestos

para tratar arritmias. Esta invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula I en combinación con estos compuestos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de arritmias.

La depresión está relacionada con un aumento en la liberación de neurotransmisores. Los actuales tratamientos de la depresión incluyen bloqueantes de la recaptación de neurotransmisor e inhibidores de enzimas implicadas en la degradación de neurotransmisores que actúan prolongando la vida media de los neurotransmisores.

La enfermedad de Alzheimer también está caracterizada por una menor liberación de los neurotransmisores. Se están investigando tres clases de fármacos para el tratamiento de enfermedad de Alzheimer, potenciadores colinérgicos tales como fármacos anticolinesterasa (por ejemplo, fisostigmina (eserina) y Tacrina (tetrahidroaminocridina)); nootrópicos que afectan al metabolismo neuronal con pocos efectos relacionados (por ejemplo, Piracetam, Oxiracetam; y los fármacos que afectan a la vasculatura cerebral tales como una mezcla de mesilatos ergoloides y fármacos bloqueantes del canal de calcio que incluyen Nimodipino. Se ha descrito que elegilina, un inhibidor de la monoamina oxidasa B que aumenta la dopamina y norepinefrina cerebral han provocado una leve mejoría en algunos pacientes con Alzheimer. Los agentes quelantes de aluminio han sido de interés para aquellos que creen que la enfermedad de Alzheimer se debe a toxicidad al aluminio. Se han empleado fármacos que afectan a la conducta, incluyendo los neurolépticos y ansiolíticos. Los ansiolíticos, que son tranquilizantes leves, son menos eficaces que los neurolépticos. La presente invención se refiere a nuevos compuestos que son útiles como antagonistas del canal de potasio. Esta invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de depresión y enfermedad de Alzheimer.

Los compuestos de esta invención se pueden combinar con fármacos anticolinesterasa tales como fisostigmina (eserina) y Tacrina (tetrahidroaminocridina), nootrópicos tales como Piracetam, Oxiracetam, mesilatos ergoloides, bloqueantes selectivos del canal del calcio tales como Nimodipino o inhibidores de monoamina oxidasa B tales como Selegilina, en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Los compuestos de esta invención también se pueden combinar con Apamina, Iberiotoxina, Charibdotoxina, Noxiustoxinas, Kaliotoxinas, Dendrotoxina(s), péptido desgranulador de células cebadas (MCD), β -Bungarotoxina (β -BTX) o una de sus combinaciones en el tratamiento de arritmias. Los compuestos de esta invención también se pueden combinar con Gliburida, Glipizida, Tolbutamida o una de sus combinaciones para tratar diabetes.

Los presentes ejemplos ilustran aunque no limitan la invención reivindicada. Cada uno de los compuestos anteriores son antagonistas del canal de potasio y, por tanto, son útiles en los trastornos neurológicos descritos en los que es deseable mantener la célula en un estado despolarizado para conseguir una liberación máxima de neurotransmisores. Los compuestos producidos en la presente

46

invención se combinan fácilmente con excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados y conocidos para producir composiciones que se pueden administrar a mamíferos, incluyendo seres humanos, para conseguir un bloqueo efectivo del canal de potasio.

Para uso en medicina, las sales de los compuestos de fórmula I serán sales farmacéuticamente aceptables. No obstante, pueden ser útiles otras sales en la preparación de los compuestos conforme a la invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Cuando el compuesto de la presente es ácido, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables que incluyen bases inorgánicas y bases orgánicas. Sales derivadas de bases inorgánicas incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, de litio, magnesio, mangánicas, manganosas, potásicas, sódicas, de cinc y similares. Se prefieren en particular las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales derivadas de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, sales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaina, purinas, teobromo, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares. Sales farmacéuticamente aceptables preferidas son las sales de sodio y de potasio. No obstante, para facilitar el aislamiento de la sal durante la preparación, pueden preferirse sales que sean menos solubles en el disolvente elegido, sean farmacéuticamente aceptables o no.

Cuando el compuesto de la presente invención es básico, las sales se pueden preparar a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables incluyendo ácidos inorgánicos y orgánicos. Tales ácidos incluyen ácidos acético, bencenosulfónico, benzoico, canfosulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico y similares. Se prefieren de forma particular los ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico y tartárico.

La preparación de las sales farmacéuticamente aceptables descritas antes y otras sales farmacéuticamente aceptables típicas se describe con más detalle por Berg *et al.*, "Pharmaceutical Salts," *J Pharm Sci*, 1977:66:1-19.

Los ésteres hidrolizables *in vivo* son los ésteres farmacéuticamente aceptables que se hidrolizan en el cuerpo humano produciendo un compuesto promotor. Dichos ésteres se pueden identificar administrando, por ejemplo, intravenosamente a un animal de ensayo, el compuesto que se ensaya y examinando posteriormente los fluidos corporales del animal de ensayo.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "composición" se destina a que incluya un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que se origine, bien directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

5 Cuando se administra un compuesto conforme a esta invención a un ser humano, la dosis diaria normalmente se determinará por el médico a cargo, variando la dosis por lo general de acuerdo con la edad, peso, sexo y respuesta del paciente particular, así como con la intensidad de los síntomas del paciente.

10 Los bloqueantes del canal maxi-K usados se pueden administrar en una cantidad terapéuticamente eficaz por vía intravenosa, subcutánea, tópica, transdérmica, parenteral o cualquier otro procedimiento conocido por un experto en la técnica.

15 Las composiciones farmacéuticas oftálmicas se adaptan preferiblemente a la administración tópica al ojo en forma de soluciones, suspensiones, pomadas, cremas o como inserto sólido. Las formulaciones oftálmicas de este compuesto pueden contener de 0,01 ppm a 1% y especialmente de 0,1 ppm a 1% del medicamento. Se pueden emplear dosis mayores tales como por ejemplo 10% o dosis inferiores con la condición de que la dosis sea eficaz para reducir la presión intraocular, tratar glaucoma, aumentar la velocidad de flujo sanguíneo o la tensión de oxígeno. Para una dosis única, se pueden aplicar sobre el ojo humano de 0,1 ng a 5000 µg, preferiblemente de 1 ng a 500 µg y, en especial de 10 ng a 100 µg del compuesto

20 La preparación farmacéutica que contiene el compuesto se puede mezclar convenientemente con un vehículo orgánico farmacéuticamente no tóxico o con un vehículo inorgánico farmacéutico no tóxico. Los vehículos orgánicos farmacéuticos típicos son, por ejemplo, agua, mezclas de agua y disolventes miscibles en agua tales como alcanoles inferiores o aralcanoles, aceites vegetales, polialquilenglicoles, vaselina, etil celulosa, oleato de etilo, carboximetil celulosa, polivinilpirrolidona, miristato de isopropilo y otros vehículos aceptables empleados convencionalmente. La preparación farmacéutica puede contener también otras sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes emulsionantes, conservantes, humectantes, texturizantes y similares, como por ejemplo, polietilenglicoles 200, 300, 400 y 600, carboceras 1.000, 1.500, 4.000, 6.000 y 10.000, componentes antibacterianos tales como compuestos de amonio cuaternario, sales de fenilmercurio conocidas por tener propiedades esterilizadoras en frío y que son no lesivos en uso, timerosal, metil y propil parabén, alcohol bencílico, fenil etanol, ingredientes tamponantes tales como borato sódico, acetatos sódicos, tampones gluconato y otros ingredientes convencionales tales como monolaurato de sorbitán, trietanolamina, oleato, monopalmitato de polioxietilen sorbitán, dioctil sulfosuccinato sódico, monotioglicerol, tiosorbitol, ácidos etilendiaminatetraacético y similares. Además, se pueden usar vehículos oftálmicos adecuados como medio vehículo para el presente objeto incluyendo sistemas vehículos de tampón fosfato

30

35

convencionales, vehículos de ácido bórico isotónicos, vehículos de cloruro sódico isotónicos, vehículos borato sódico isotónico y similares. La preparación farmacéutica también puede estar en forma de una formulación de micropartículas. La preparación farmacéutica puede estar también en forma de un sólido inerte. Por ejemplo, se puede usar un polímero soluble en agua sólido como vehículo para el medicamento. El polímero usado para formar el inserto puede ser cualquier polímero no tóxico soluble en agua, por ejemplo, derivados de la celulosa tales como as metilcelulosa, carboximetil celulosa sódica, (hidroxí(alquil inferior) celulosa), hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa; acrilatos tales como sales de poli(ácido acrílico), etilacrilatos, poliactilamidas; productos naturales como gelatina, alginatos, pectinas, tragacanto, karaya, condrus, agar, goma arábica; los derivados del almidón tales como acetato de almidón, éteres de hidroximetil almidón, hidroxipropilalmidón, así como otros derivados sintéticos tales como poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, éter polivinilmetílico, poli(óxido de etileno), carbopol neutralizado y goma xantana, goma gellan, y mezclas de dicho polímero.

Sujetos adecuados para la administración de la formulación de la presente invención incluyen primates, ser humano y otros animales, en particular el ser humano y los animales domésticos tales como gatos y perros.

La preparación farmacéutica puede contener sustancias auxiliares no tóxicas tales como componentes antibacterianos que no son lesivos de usar, por ejemplo, timerosal, cloruro de benzalconio, metil y propil parabén, bromuro de bencildodecinio, alcohol bencílico o feniletanol; ingredientes tampón tales tampones como cloruro sódico, borato sódico, acetato sódico, citrato sódico o gluconato, y otros ingredientes convencionales tales como monolaurato de sorbitán, trietanolamina, monopalmitato de polioxietilen sorbitán, ácido etilendiaminatetraacético y similares.

La solución o suspensión oftálmica se puede administrar tan a menudo como se desee para mantener un nivel de PIO aceptable en el ojo. Se contempla que la administración al ojo de mamífero sea una vez o dos veces al día.

Para administración ocular tópica las nuevas formulaciones de la invención pueden adoptar la forma de soluciones, geles, pomadas, suspensiones o insertos sólidos, formulados de modo que una dosis unitaria comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del componente activo o algún múltiplo de la misma en el caso de una terapia de combinación.

Los siguientes ejemplos aportados a modo de ilustración demuestran la presente invención

Las definiciones de los términos usados en los ejemplos son como sigue:

MP - Material de partida,

DMSO – dimetil sulfóxido,

TLC – cromatografía en capa fina,

SGC – cromatografía sobre gel de sílice,

PhMgBr – bromuro de fenilmagnesio

h = hr = hora,

THF – tetrahidrofurano,

5 DMF – dimetilformamida,

min – minuto,

LC/MS – cromatografía líquida / espectrometría de masas,

HPLC – cromatografía líquida de alta resolución,

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

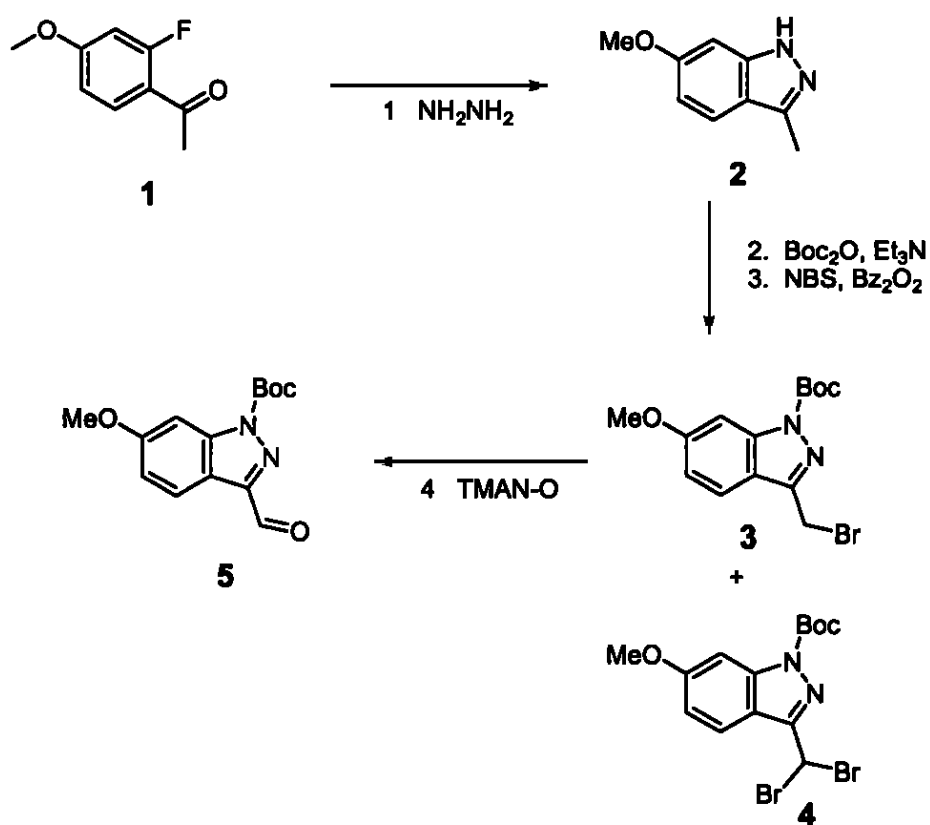
10 equiv = eq = equivalente,

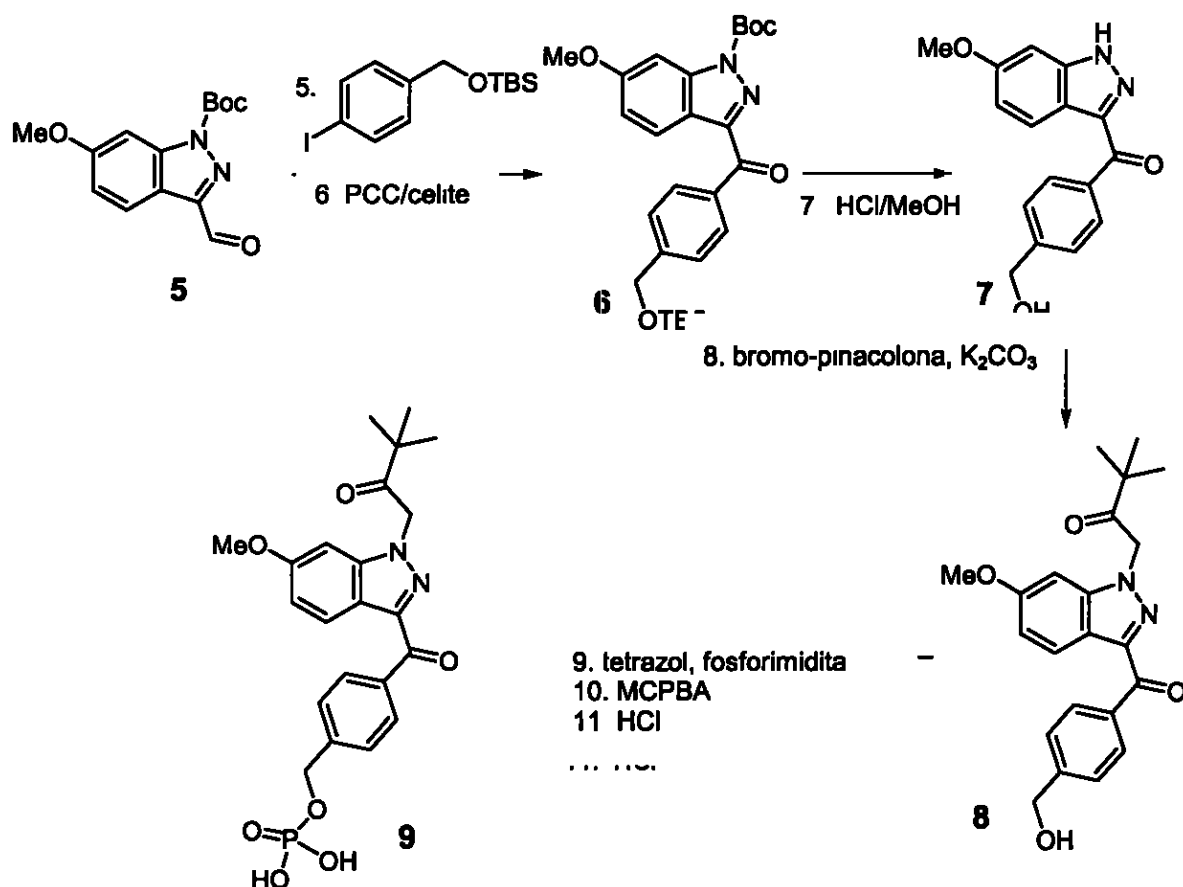
NBS – N-Bromosuccinamida y

AIBN – 2,2'-azobisisobutironitrilo

Los compuestos de esta invención se pueden preparar, con modificaciones cuando sea adecuado, de acuerdo con los Esquemas 1 a 5

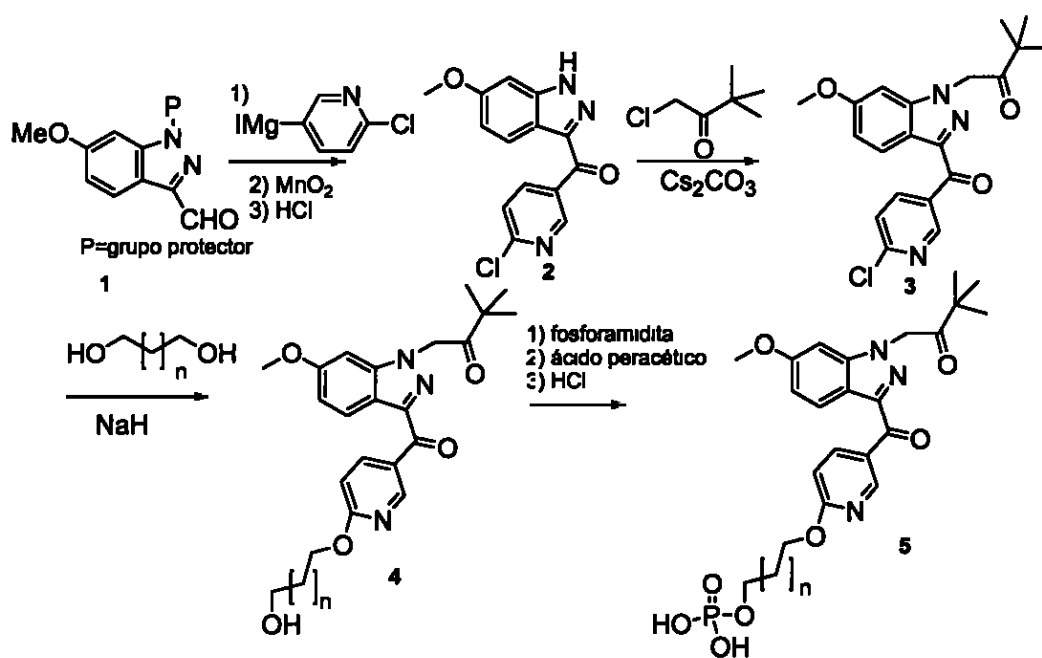
Esquema 1



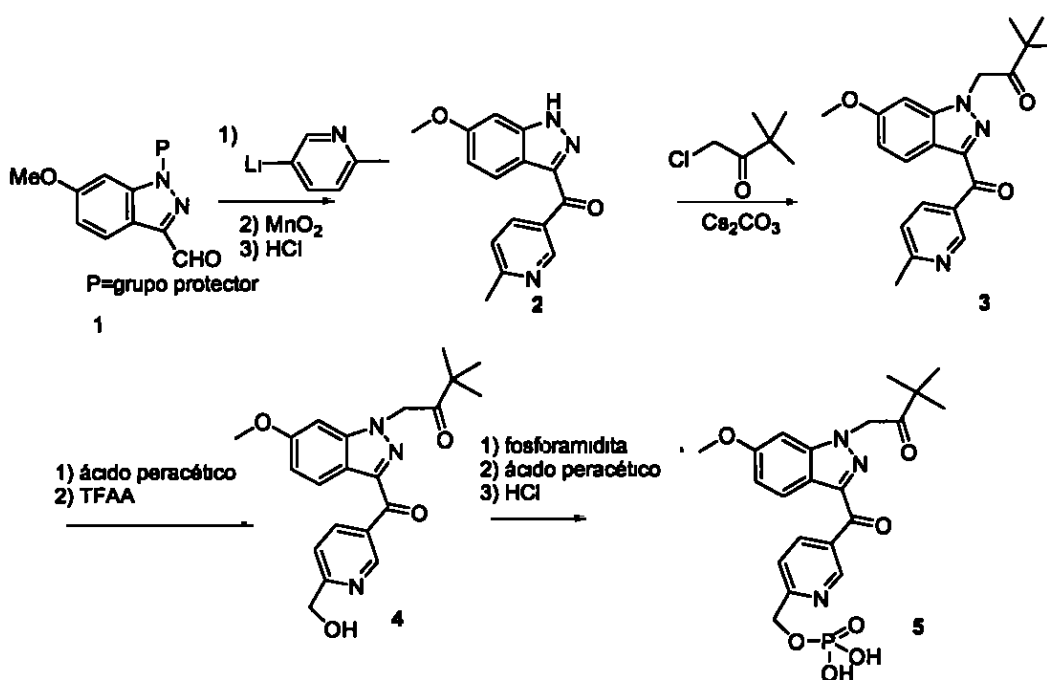
Esquema 2

- En los Esquemas 1 y 2 se broma nitroanisol usando NBS, AIBN y peróxido de benzoilo. El tratamiento de bromonitroanisol con cianuro potásico proporcionó el cianonitroanisol. La conversión del grupo nitro a una amina se lleva a cabo por hidrogenación. La amina se trata entonces con nitrito sódico y HCl proporcionando el anillo indazol. En esta reacción, tan pronto como se genera el diazonio por nitrosación del resto anilina, éste es atrapado intramolecularmente por el cianuro de bencilo ácido. La tautomerización del derivado resultante da el núcleo de indazol. El tratamiento del nitrilo con un reactivo de Grignard seguido por hidrólisis del complejo imino-magnesio resultante da la alquil/aril cetona deseada.

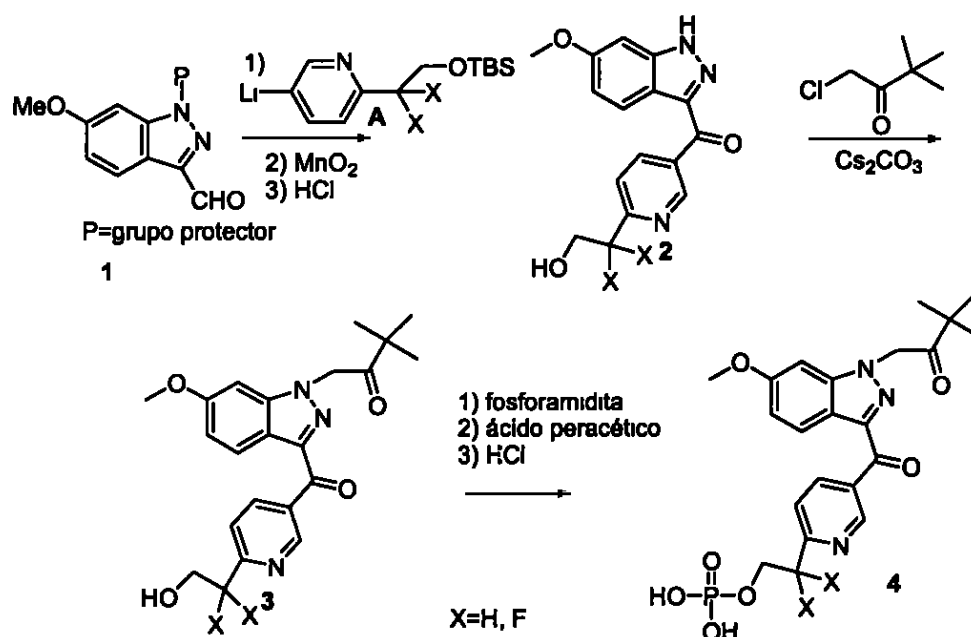
Esquema 3



Esquema 4

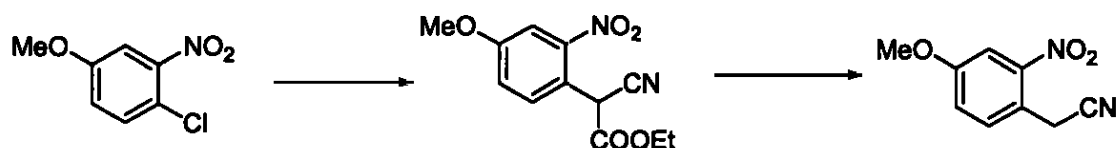


Esquema 5



5

Ejemplo de preparación 1



Se cargaron en un matraz de 500 ml 336 mmol (13,44g; 60%) de NaH. Se añadieron en argon 150 ml de DMSO, seguidos por la adición gota a gota de 32 ml de cianocarbonato de etilo (2,2 equiv.; 352 mmol) a 5°C. Después de toda la adición, la reacción se calentó hasta temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron 30 g de derivado de nitrobenzeno de partida (160 mmol) en forma de polvo. La mezcla de reacción se calentó en un sistema cerrado a 90°C durante 8 horas. La acidificación y tratamiento convencional dieron un residuo oleoso bruto que se purificó sobre una columna de gel de sílice dando 39 g del producto cristalino deseado que se descarboxiló dando el bencil nitrilo como sigue.

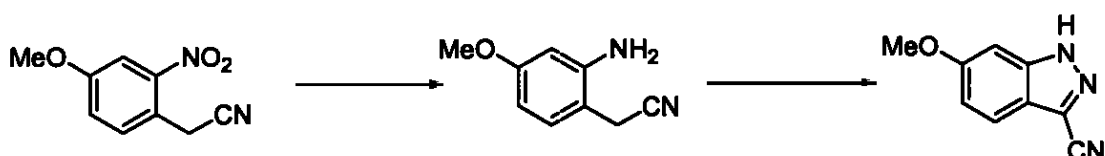
Se disolvieron treinta y ocho gramos de MP obtenido antes en 400 ml de carbonato sódico 1N. La solución homogénea se agitó a TA (temperatura ambiente) durante dos días. El análisis TLC indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se acidificó y se extrajo con acetato de etilo (100 ml X

4). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron y el residuo se sometió a SGC dando el producto deseado.

RMN de ^1H CDCl_3 : 7,72 (1H, d, $J = 3$ Hz); 7,61 (1H, d, $J = 8,5$ Hz); 7,25 (1H, dd, $J = 3$ y 8,5 Hz); 4,17 (2H, s); 3,94 (3H, s). LCMS $[\text{M}+\text{H}] = 193$.

5

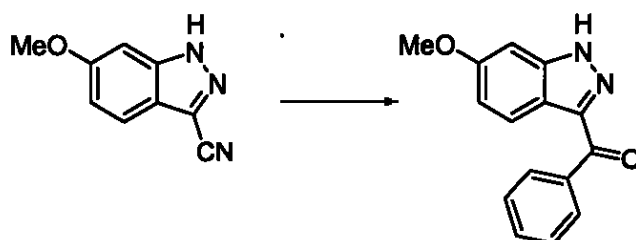
Ejemplo de preparación 2



Se disolvieron 10g de bencilnitrilo en 20 ml de THF seguido por dilución con 50 ml de metanol. La mezcla de reacción se llevó a un tubo de presión, se añadió Pd-C (10% en peso/ 10 % molar) y la mezcla de reacción se sometió a hidrogenación a $2,76 \times 10^5$ Pa. Después de que se consumiera la cantidad requerida de hidrógeno para la reducción del grupo NO_2 se interrumpió la reacción. El análisis TLC indicó una conversión de una a otra marca. La mezcla de reacción se filtró sobre un lecho de Celite y el filtrado se concentró hasta un sólido y se usó en la siguiente etapa directamente. El derivado de anilina bruto (se disolvieron/suspendieron 52 mmol en HCl 2N (150 ml), se enfrió hasta 5°C seguido por la adición de 5,4 g de nitrato sódico en 10 ml de agua. La mezcla de reacción se dejó agitando durante 1 hora con calentamiento gradual hasta temperatura ambiente. El análisis TLC indicó el consumo total del MP y la formación de una nueva mancha. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (100 ml X 4), se recogió la fase orgánica, se secó y se concentró. El residuo se purificó por SGC dando el producto deseado. LCMS $[\text{M}+\text{H}] = 174$.

20

Ejemplo de preparación 3



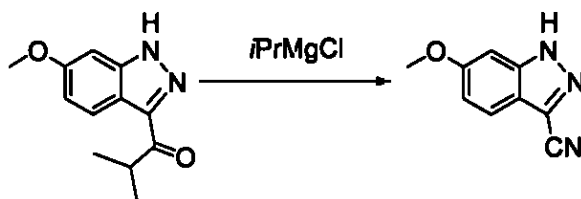
25

Se disolvió el nitrilo (1,5 g) obtenido del Ejemplo de preparación 2 en 20 ml de THF seco y se añadieron en argón 3 equiv. de PhMgBr (1M en THF) a 5°C . La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se inactivó cuidadosamente mediante adición de agua.

y HCl (15 ml). La mezcla de reacción inactivada se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se extrajo con acetato de etilo (20 ml X3), las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron hasta un residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno tres veces. LCMS [M+H] = 253

5

Ejemplo de preparación 4

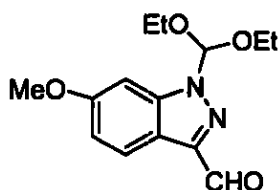


10 Se extrajeron 4,15 g de indazol y azeotropo de agua con 2 lavados de tolueno (100 ml), extrayendo el azeotropo de tolueno por evaporación rotatoria. Se secó cuidadosamente a alto vacío y se realizaron purgas con argón. Se disolvió en 40 ml de THF seco y 92 ml de éter seco en argón. Se enfrió hasta 5°C en un baño de agua helada. Se cargaron 3 eq. de cloruro de isopropilmagnesio ((6 ml de una solución 2M en THF) y se agitó durante 0,5 hr a T.A. Se cargó cuidadosamente HCl 1N (240 ml) y se agitó durante 1 h. La reacción se controló por TLC. Se extrajo con EtOAc, se evaporó en un evaporador rotativo y se produjo el producto deseado.

15

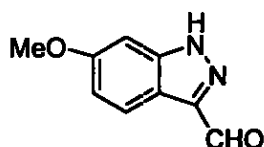
LCMS [M+H] = 219

Ejemplo de preparación 5



20

Etapa A:



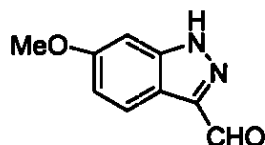
Se añadió acetato sódico (22,5 g) a una solución de dibromuro (23,2 g, subproducto del Ejemplo 1, etapa-3) en ácido acético. La mezcla se colocó en un baño de aceite y se llevó a reflujo durante un par de

horas hasta que se completó la reacción. La mezcla se enfrió a TA y luego se vertió en hielo/agua dando el compuesto deseado como un sólido blanquecino. El sólido se aisló por filtración y se secó en atmósfera de nitrógeno.

RMN de ^1H (CDCl_3) : δ 10,23 (1H, s); 8,19 (1H, d); 7,02 (1H, dd), 6,96 (1H, d); 3,90 (3H, s)

5

Etapa B.



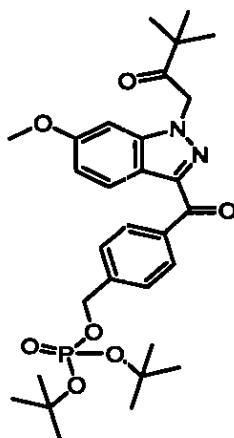
Se añadió al intermedio de la Etapa A ortoformiato de trietilo (40ml) y se calentó hasta 130°C durante un par de horas. La mezcla resultante se concentró hasta sequedad dando el compuesto del epígrafe como un sólido marrón.

10

RMN de ^1H (DMSO) : δ 10,08 (1H, s), 7,98 (1H, d); 7,25 (1H, d), 7,02 (1H, dd); 6,81 (1H, s); 3,82 (3H, s); 3,52 (4H, q), 1,11 (6H, t).

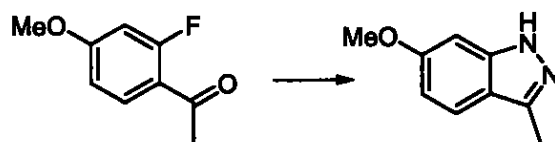
15

Ejemplo 1



4-[[1-(3,3-dimetil-2-oxobutíl)-6-metoxi-1-H-indazol-3-il]carbonil}bencilfosfato de di-terc-butilo

Etapa 1



20

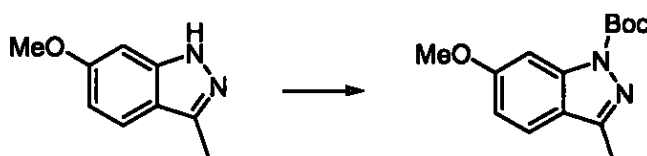
54

Se agitaron a temperatura ambiente con hidrazina (0,624 mol, 20 g) durante 4h 100 g de fluoroacetofenona en 400 ml de etilenglicol, después de lo cual la mezcla de reacción se calentó hasta 150°C durante 48 horas. El análisis TLC indicó que la reacción se había completado. Se repartió la mezcla de reacción en diclorometano y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó hasta un sólido. La recristalización en hexano/diclorometano dio el indazol.

RMN de ^1H (CDCl_3): 7,5 (1H, d, 7,5 Hz); 6,8 (2H, m); 3,8 (3H, s); 2,55 (3H, s)
LCMS $[\text{M}+\text{H}] = 163$

Etapa 2

10



6-metoxi-3-metil-1-H terc-butil-6-metoxi-3-metil-indazol 1-indazol-carboxilato

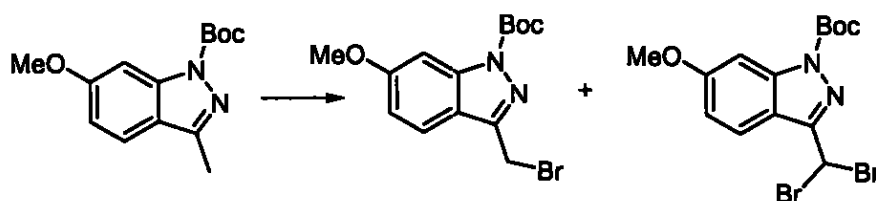
15

Se disolvieron 78g de indazol en 1 l de MeCN que contenía 1,1 equiv de trietil amina, se enfriaron 0,2 equiv de DMAP hasta -5 C; seguido por la adición lenta de Boc₂O (1,1 equiv) en 200 ml de MeCN. Después de agitar 2 horas la reacción a TA, la mezcla de reacción se evaporó hasta un aceite que se repartió entre EtOAc y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El residuo se aplicó en una SGC de lecho corto y eluyó con EtOAc al 15% en hexano. La evaporación dio el producto.

20

RMN de ^1H (CDCl_3): 7,6 (1H, s ancho), 7,42 (1H, d, $J = 7,5$ Hz), 6,85 (1H, dd); 3,8 (3H, s), 2,5 (3H, s); 1,7 (9H, s)
LCMS $[\text{M}+\text{H}] = 263$

Etapa 3



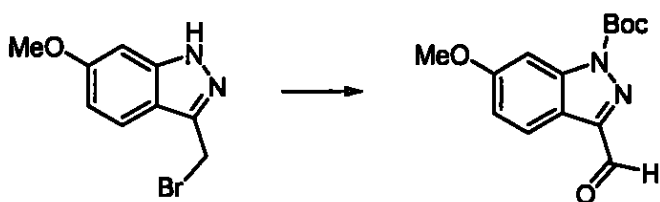
57

Se disolvieron 100 g de indazol en 600 ml de CCl₄, seguido por la adición de 1,1 equiv de NBS y 0,2 equiv de Bz₂O. La mezcla de reacción se purgó a vacío con argón y se llevó a reflujo durante 5 horas en presencia de luz de una lámpara solar. La mezcla de reacción se filtró sobre un lecho de SG y se concentró. El aceite residual se purificó sobre una SGC de lecho corto. Se obtuvieron 85 g de bromuro puro. Las fracciones mezcladas proporcionaron el derivado dibromo

monobromuro: RMN de ¹H (CDCl₃): 7,7 (1H, d, 7,5 Hz); 7,6 (1H, s ancho), 6,95 (1H, dd), 4,7 (2H, s); 3,9 (3H, s); 1,7 (9H, s);

dibromuro: RMN de ¹H (CDCl₃): 8,05 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,6 (1H, s ancho); 7,0 (1H, dd); 6,85 (1H, s); 3,9 (3H, s), 1,7 (9H, s);

Etapas 4



3-(bromometil)-6-metoxi-t-butil-3-formil-6-metoxi-1-H-indazol

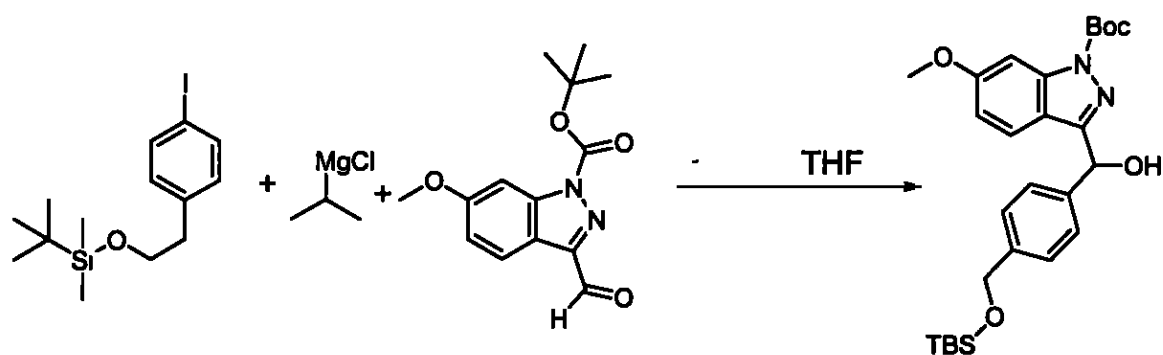
1-H-indazol-1-

carboxilato

Se disolvieron 5 g de bromuro en 10 ml de DMSO, se enfrió hasta 0°C seguido por la adición de 2,5 equiv de TMANO (N-óxido de trimetil amina). La reacción se agitó durante 0,5 horas y luego el tratamiento convencional y filtración en lecho SG dieron el producto deseado cuantitativamente. LCMS

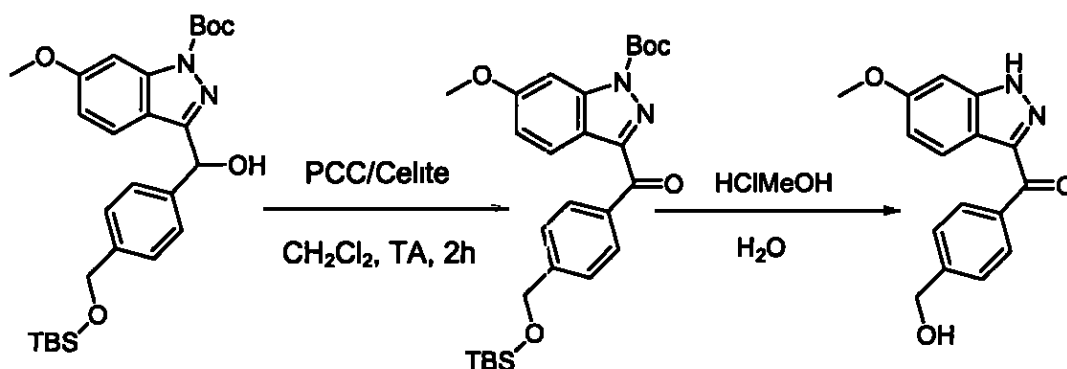
[M+H] = 277

RMN de ¹H (CDCl₃): 10,2 (1H, s); 8,1 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,6 (1H, s ancho); 7,0 (1H, dd); 3,9 (3H, s); 1,7 (9H, s);

Etapas 5

Se secó a la llama el instrumental de vidrio a alto vacío. Se añadió lentamente al derivado de alcohol yodo bencílico (3,6 g, 10 mmol) en el matraz cloruro de isopropil magnesio (5 ml, solución 2M)

- 5 Después de agitar a TA durante 2 horas, se añadió el derivado indazol (1,1g, 4 mmol) en 15 ml de THF. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas. La LC-MS mostró que se había completado la reacción. Se vierte la mezcla de reacción en 30 ml de NH_4Cl saturada, seguido por adición de 40 ml de éter. La fase orgánica se separó, se extrajo la fase acuosa con éter (40 ml) Las fases orgánicas reunidas se lavaron con K_2CO_3 saturado (2x30 ml), agua (40 ml) y salmuera (20 ml) El disolvente se eliminó, el
- 10 residuo se usó para la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional. LCMS $[\text{M}+\text{H}] = 499$

Etapas 6 y 7

15

A una solución de indazol (bruto de la etapa 5) en 20 ml de diclorometano se añadieron 5 g de Celite y 4,3 g de PCC (PM 215,56, ~2 eq). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas. La LC-MS

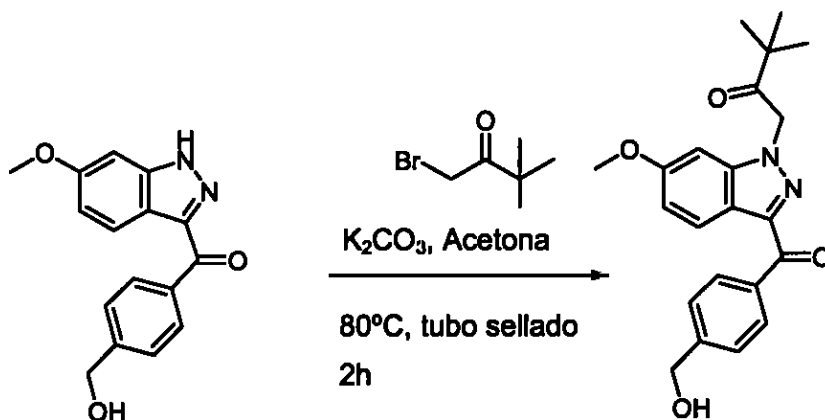
20 mostró que la reacción se había completado. LCMS $[\text{M}+\text{H}] = 497$. La mezcla de reacción se filtró. El

1
57

disolvente se eliminó, el residuo se disolvió en 10 ml MeOH y se añadieron 20 ml de HCl 2N. Después de agitar durante 1 hora a TA, el análisis LCMS y TLC indicó que se había completado la reacción. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2x30 ml) El disolvente se eliminó, el residuo se usó para la siguiente etapa de reacción sin purificación adicional LCMS [M+H]⁺ = 283

5

Etapas 8

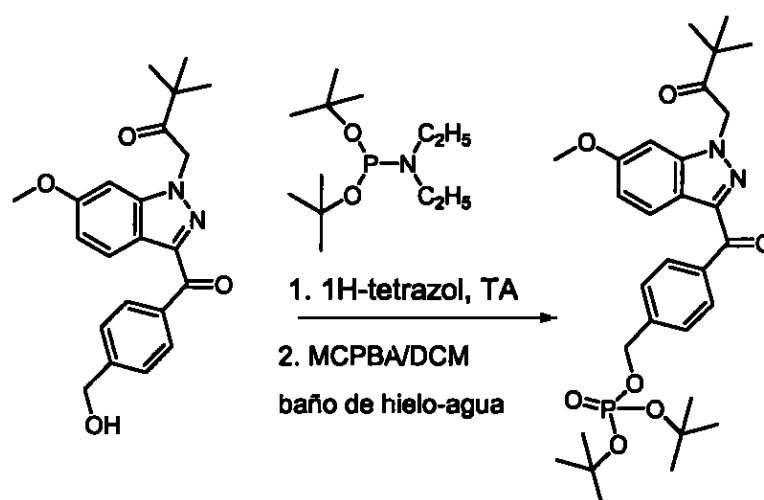


10 A una solución de indazol (342 mg de producto bruto de la 7, ~10 mmol)) en 15 ml de acetona se añadieron 1,5 g de K_2CO_3 y 1,5 ml de bromopinacolona (PM 179,06, d 1,326, 2,0 g, 11mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C en un tubo sellado durante 2 hr. Después de separar los sólidos por filtración, el disolvente se eliminó, el residuo se purificó por HPLC dando un producto sólido blanco

15 RMN de ^1H (CDCl_3) = 8,3 (3H, m); 7,5 (1H, d, $J = 7,5$ Hz); 7,05 (1H, dd); 7,6 (1H, s ancho), 5,4 (2H, s); 4,8 (2H, s ancho); 3,9 (3H, s); 1,38 (9H, s)
LCMS [M+H]⁺ = 381

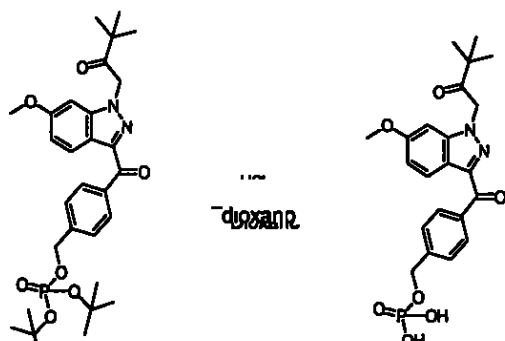
68

Etapas 9. y 10



fosfato de di-t-butil-4-[[1-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-6-metoxi-1-H-indazol-3-il]carbonil]bencilo

- 5 A una solución del derivado de indazol-alcohol bencílico (1,02g, 2,68 mmol) en 20 ml de CHCl_3 se añadieron 15 ml de 1H-tetrazol 0,45 M en CH_3CN , seguido por la adición de N,N-diethylfosforamudita de di-terc-butilo (0,8 ml, d 0,896, PM 249,34, 2,87 mmol, 1,1 eq). Después de agitar durante 30 minutos, se enfrió la mezcla de reacción hasta -40°C y se añadió una solución de MCPBA (85%, 2 g, PM 172,57, 9,8 mmol) en 5 ml de DCM. La mezcla de reacción se calentó hasta TA y se agitó durante 10 minutos. Se
- 10 añadieron 10 ml de solución de NaHSO_3 al 10% para inactivar el exceso de MCPBA. Se agitó a TA durante 15 min. La mezcla de reacción se trató con eter y agua. La fase orgánica se separó y se lavó con agua. El disolvente se eliminó, el producto (residuo) se usó para la siguiente etapa de reacción (Ejemplo 2) sin purificación adicional.

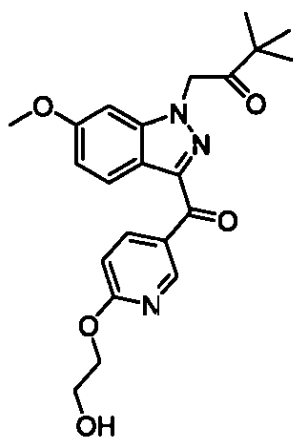
Ejemplo 2

fosfato de di-terc-butil 4-[[1-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-6-metoxi-1H-indazol-3-il]carbonyl]bencilo

dihidrógenofosfato de 4-[[1-(3,3-dimetil-2 oxobutil)-6-metoxi-1H-indazol-3-il]carbonyl]bencilo

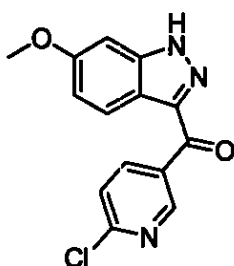
Al producto bruto obtenido en la Etapa 10 del Ejemplo 1 se añadió HCl en EtOAc (HCl que se hizo pasar a través de EtOAc a 0°C durante 5 min) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se eliminó. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa proporcionando el producto deseado como un producto sólido blanco.

RMN de ¹H (CD₃OD) 8,25 (2H, d, J=7,5 Hz); 8,13 (1H, d, J=7,5 Hz); 7,6 (2H, d, J=7,5 Hz); 7,0 (1H, dd); 6,9 (1H, s ancho); 5,65 (2H, s); 5,1 (2H, s ancho); 3,9 (3H, s); 1,35 (9H, s);
LCMS [M+H] = 460

Ejemplo 3

1-(3-[[6-(2-hidroxietoxi)piridin-3-il]carbonyl]-6-metoxi-1-H-indazol-1-il)-3,3-dimetilbutan-2-ona

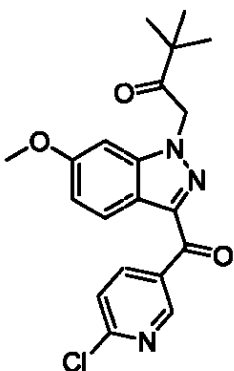
Etapa A:



6-cloropiridin-3-il)-6-metoxi-1-H-indazol-3-il)-metanona

- 5 A una solución de 5-yodo-2-cloropiridina (2,56 g, 10,78 mmol) en THF (10 ml) se añadió *i*PrMgBr, gota a gota a -78°C . La reacción se agitó durante 1 hora antes de añadir el Intermedio 1 (1,71 g, 6,10 mmol) como una solución en THF (5 ml). Después de 2 h, la reacción se inactivó con NaOH 1N y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a vacío. A una solución del producto bruto en tolueno (50 ml) se añadió MnO_2 (2,173 g, 25,0 mmol) y se calentó la mezcla de reacción hasta 130°C . Después de 1 hora se completó la reacción, se filtró a través de un lecho de Celite y se concentró a vacío. El producto bruto se disolvió en THF (10 ml) y se añadieron gota a gota 4 ml de HCl 1N. La reacción se agitó a TA hasta que el análisis TLC indicó la finalización. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se recogió el sólido precipitado. RMN de ^1H (CD_3OD) δ : 3,900 (3H, s), 7,013 (1H, d), 7,062 (1H, s), 7,627 (1H, d), 8,672 (1H, d), 9,306 (1H, s).

Etapa B.



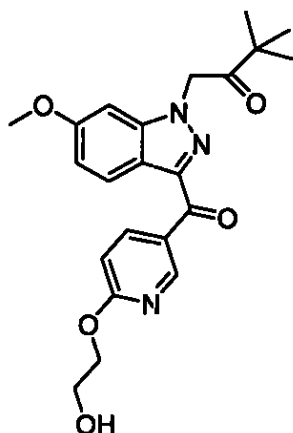
1-{3-[6-cloropiridin-3-il)carbonyl]-6-metoxi-1-H-indazol-1-il)-3,3-dimetilbutan-2-ona

- 20 A una solución del intermedio de la Etapa A (1,00 g, 3,48 mmol) y Cs_2CO_3 (3,396 g, 10,45 mmol) en DMF (14 ml) se añadió 1-cloropinacolona (0,681 ml, 5,22 mmol). Después de 40 min se completó la

reacción y se inactivó con H₂O. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas reunidas se lavaron con H₂O, salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío proporcionando el producto deseado. RMN de ¹H (CD₃OD) δ : 1,344 (9H, s), 3,888 (3H, s), 6,947 (1H, s), 7,043 (1H, d), 7,625 (1H, d), 8,221 (1H, d), 8,624 (1H, d), 9,257 (1H, d).

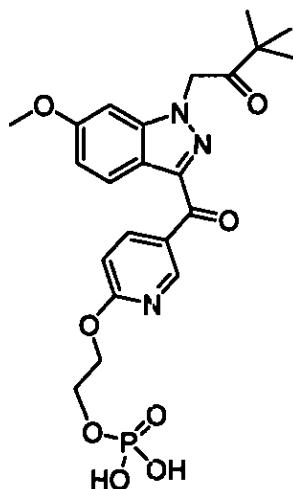
5

Etapas C:



Se lavaron 3 veces con hexano 1-{3-[6-(2-hidroxietoxi)piridin-3-il]carbonyl}-6-metoxi-1-H-indazol-1-il)-3,3-dimetilbutan-2-ona 40,6 mg (1,036 mmol) de NaH (dispersión al 60% en aceite mineral) y se secó en nitrógeno. Se añadió etilenglicol (1 ml) al NaH seco y la reacción se agitó durante 20 minutos a 60°C. Se añadió a la mezcla de reacción el intermedio de la Etapa B (100 mg, 0,259 mmol) como una solución en THF (1,5 ml). La reacción continuó agitándose durante la noche a 60°C. Tras completarse, el THF se eliminó a vacío, se diluyó con EtOAc, se lavó con H₂O, salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice.

1,376 (9H, s), 3,889 (3H, s), 4,021 (2H, m), 4,608 (2H, m), 5,429 (2H, s), 6,543 (1H, s), 6,223 (1H, d), 7,054 (1H, d), 8,336 (1H, d), 8,541 (1H, d), 9,310 (1H, s).

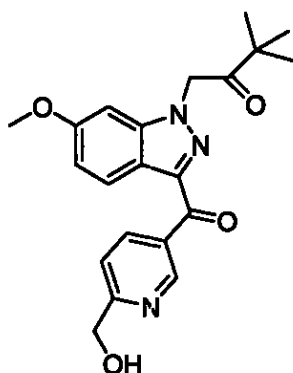
Ejemplo 4

5 dihidrógenofosfato de 2-[(5-{[1-(3,3-dimetil-2-oxobutil-6-metoxi-1-H-indazol-3-il)carbonil]piridin-2-il)oxi]etilo

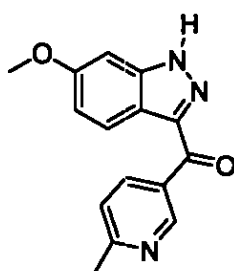
A una solución del intermedio del Ejemplo 3, Etapa C (160 mg, 0,388 mmol) en CHCl_3 (5 ml) se añadió tetrazol (1,29 ml, 0,582 mmol, 0,45 M/ CH_3CN) y di-*tert*-butil dietilfosforamidita (0,129 ml, 0,465 mmol) a TA. Después de 0,5 h se completó la reacción y se añadió a 0°C ácido peracético (0,072 ml, 0,582 mmol). La mezcla de reacción se inactivó con bisulfito sódico saturado, se diluyó con EtOAc, se lavó con bicarbonato sódico saturado, H_2O y NaCl saturado, se secó sobre MgSO_4 y se evaporó hasta sequedad a vacío. El residuo bruto se sometió a cromatografía sobre SiO_2 . Se enfrió hasta 0°C una solución del éter fosfato en EtOAc y se burbujó HCl gas al 99 % en la mezcla hasta que se produjo la saturación. El precipitado sólido se recogió y recrystalizó en EtOAc/éter proporcionando el producto final.

RMN de ^1H (CD_3OD) δ . 1,350 (9H, s), 3,887 (3H, s), 4,353 (2H, m), 4,652 (2H, m), 5,696 (2H, s), 6,929 (1H, s), 7,024 (1H, d), 7,072 (1H, d), 8,199 (1H, d), 8,638 (1H, d), 9,217 (1H, s).

Ejemplo 5



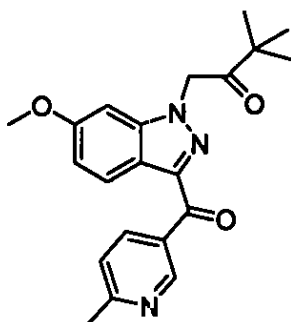
- 5 1-(3-{{6-(hidroximetil)piridin-3-il}carbonil}-6-metoxi-1H-indazol-1-il)-3,3-dimetilbutan-2-ona
Etapa A:



(6-metoxi-1H-indazol-3-il)-6-metilpiridin-3-il)metanona

- 10 A una solución de 5-bromo-2-metilpiridina (736 mg, 4,31 mmol) en THF (15 ml) se añadió gota a gota *n*BuLi (2,156 ml, 5,39 mmol, 2,5 M en hexanos) a -78°C . La reacción se agitó durante 1 hora antes de añadir el Intermedio 1 (1,00 g, 3,59 mmol) como una solución en THF (5 ml). El material de partida se consumió después de 2 horas y la reacción se inactivó con NaOH 1N y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a vacío. Se
- 15 añadió una solución del producto bruto en tolueno (20 ml) MnO_2 (0,414 g, 4,77 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 130°C . Después de 1 hora se completó la reacción, se filtró a través de un lecho de Celite y se concentró a vacío. El producto bruto se disolvió en THF y se añadieron gota a gota 4 ml de HCl 1N. Después de 1 hora la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se recogió el sólido precipitado. RMN de ^1H (DMSO) δ : 2,553 (3H, s), 3,832 (3H, s), 7,000 (1H, d), 7,089 (1H, s), 7,451 (1H, d), 8,100
- 20 (1H, d), 8,430 (1H, d), 9,220 (1H, s).

Etapa B:

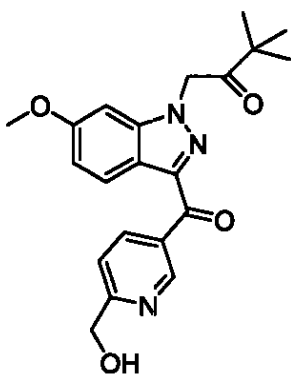


1-(6-metoxi-3-[6-metilpiridin-3-il)carbonil]-1H-indazol-1-il)-3,3-dimetilbutan-2-ona

Este compuesto se preparó como se describe en la Etapa B del Ejemplo 3.

- 5 RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,38 (9H, s), 2,65 (3H, s), 3,85 (3H, s), 5,22 (2H, s), 6,56 (1H, s), 7,05 (1H, d), 7,32 (1H, d), 8,34 (1H, d), 8,45 (1H, d), 9,50 (1H, s).

Etapa C:



1-(3-[[6-(hidroximetil)piridin-3-il)carbonil]-1H-indazol-1-il)-3,3-dimetilbutan-2-ona

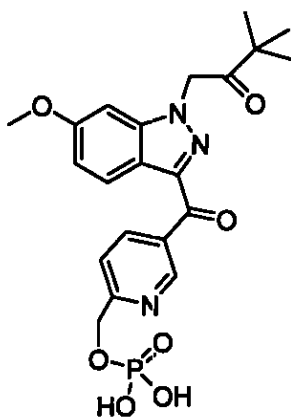
10

A una solución agitada del intermedio de la Etapa B (74 mg, 0,202 mmol) en CH_2Cl_2 se añadió MCPBA (67 mg, 0,303 mmol) a 0°C . La TLC indicó que la reacción se había completado después de 1,5 horas y la mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo bruto se disolvió en EtOAc y se lavó con bisulfito sódico saturado, H_2O , salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró a vacío. Se purificó por

15 cromatografía sobre gel de sílice. El N-óxido se disolvió en CH_2Cl_2 y se añadió TFAA a 0°C . Después de 2 horas la reacción se concentró a vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice.

RMN de ^1H (CDCl_3) δ : 1,373 (9H, s), 3,898 (3H, s), 4,882 (2H, s), 5,428 (2H, s), 6,564 (1H, s), 7,066 (1H, d), 7,429 (1H, d), 8,352 (1H, d), 8,581 (1H, d), 9,541 (1H, s).

Ejemplo 6

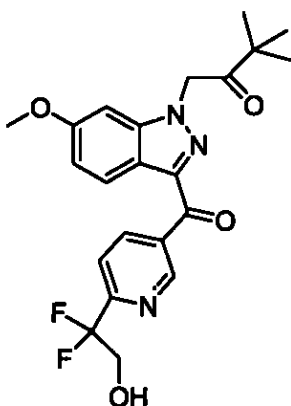


dihidrógenofosfato de (5-({[1-(3,3-dimetil-2-oxobutíl)-6-metoxi-1H-indazol-3-il]carbónil}piridin-2-il)métilo

Este compuesto se preparó como se describe en el Ejemplo 4 y el producto se recrystalizó en EtOAc y hexano.

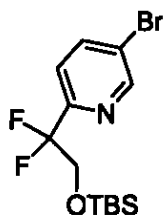
RMN de ^1H (CD_3OD) δ . 1,340 (9H, s), 3,884 (3H, s), 5,235 (2H, d), 5,687 (2H, s), 6,937 (1H, s), 7,036 (1H, d), 7,840 (1H, d), 8,210 (1H, d), 8,797 (1H, d), 9,430 (1H, s).

Ejemplo 7



1-(3-({[6-(1,1-difluoro-2-hidroxietyl)piridin-3-il]carbónil}-6-metoxi-1-indazol-1-il)-3,3-dimetilbutan-2-ona

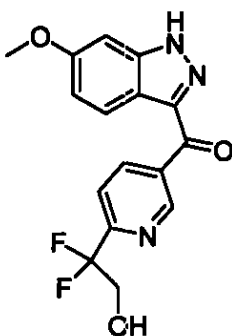
Etapas A:



Se añadió borohidruro sódico en varias porciones (2,3 g) a 0°C a una solución de ácido 2-piridinacético, 5-bromo- α,α -difluoro-, éster etílico (13,4 g; preparado de acuerdo con "Ero, H.; Haneko, Y.; Sakamoto, T. *Chem Pharm Bull* 2000,48, 982 ") en etanol. Después de agitar a 0°C durante 1 hora, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con NaOH acuoso 1N, salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a presión reducida proporcionando el alcohol bruto. Al alcohol bruto en cloruro de metileno se añadió imidazol (4,1g) y TBS-Cl (8,3g) a 0°C. La mezcla se agitó durante 1 hora. La reacción se vertió en HCl acuoso 0,1N, se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El residuo se purificó por gel de sílice (100% de cloruro de metileno) dando el compuesto deseado como un aceite incoloro

RMN de ¹H (CDCl₃) : δ 8,75 (1H, d); 7,95 (1H, dd); 7,57 (1H, d), 4,20 (2H, t); 0,82 (9H, s), 0,02 (6H, s).

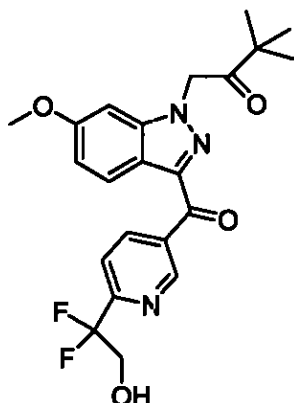
Etapas B:



- 15 El compuesto deseado se preparó por un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 3, Etapa A.
 RMN de ¹H (DMSO) : δ 9,35 (1H, d); 8,65 (1H, dd); 8,14 (1H, d); 7,88 (1H, d), 7,10 (1H, d); 7,03 (1H, dd); 4,05 (2H, t); 3,85 (3H, s).
 LC-MS (M+H)=334,2

- 20 Etapa C:

69

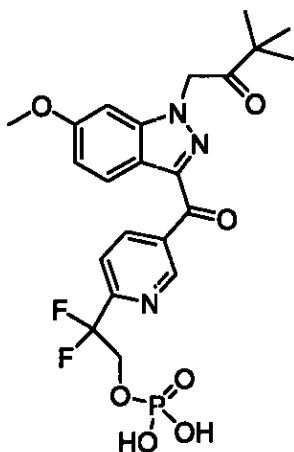


El compuesto deseado se preparó por un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 3, Etapa B. Este compuesto se purificó por gel de sílice (hexanos/ acetato de etilo=1/1) y se cristalizó en hexanos/ acetato de etilo.

- 5 RMN de ^1H (CHCl_3) : δ 9,53 (1H, d); 8,71 (1H, dd); 8,35 (1H, d), 7,88 (1H, d); 7,08 (1H, dd); 6,57 (1H, d); 5,44 (2H, s), 4,32 (2H, t), 3,91 (3H, s); 1,38 (9H, s).
LC-MS (M+H)=432,3

Ejemplo 8

10

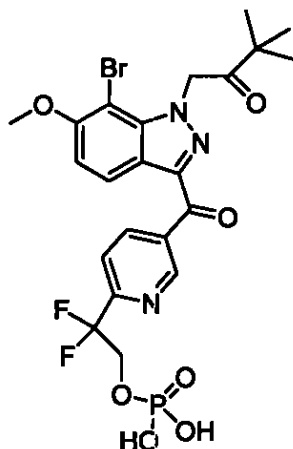


dihidrógeno fosfato de 2-(5-([1-(3,3-dimetil-2-oxobutíl)-6-metoxi-1H-indazol-3-il]carbonil)piridin-2-il)-2,2-diflouroetilo

- 15 Este compuesto se preparó como se describe en el Ejemplo 4. El producto final se purificó por cromatografía líquida de fase inversa (acetonitrilo al 20-90% en H_2O).

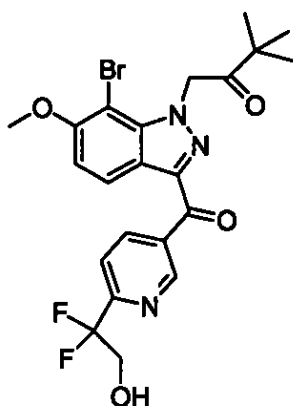
RMN de ^1H (CD_3OD) δ 1,341 (9H, s), 3,888 (3H, s), 4,586 (2H, m), 5,704 (2H, s), 6,938 (1H, s), 7,046 (1H, d), 7,897 (1H, d), 8,215 (1H, d), 8,727 (1H, d), 9,457 (1H, s).

Ejemplo 9



dihidrógeno fosfato de 2-(5-({[7-bromo-1-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-6-metoxi-1H-indazol-3-yl]carbonyl}piridin-2-yl)-2,2-difluoroetilo

Etapas A:

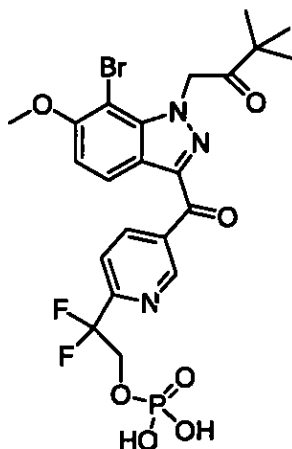


Al intermedio del Ejemplo 7, Etapa C en cloroformo se añadió bromo a 0°C lentamente. La reacción se agitó a 0°C durante 5 minutos y se vertió en solución de bisulfito sódico. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cristalización (hexanos/ acetato de etilo).

RMN de ^1H (CHCl_3) : δ 9,51 (1H, d); 8,69 (1H, dd). 8,45 (1H, d); 7,88 (1H, d), 7,14 (1H, d); 5,97 (2H, s); 4,31 (2H, t); 4,04 (3H, s), 1,38 (9H, s).

LC-MS (M+H)=512,1

Etapa B.



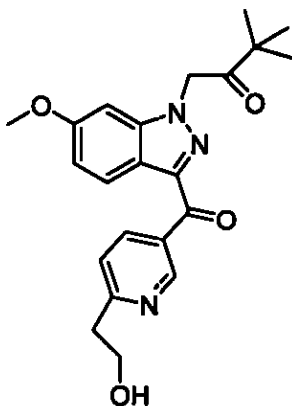
5

El compuesto deseado se preparó por un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 4. Este compuesto se cristalizó en acetato de etilo

RMN de ^1H (CD_3OD) δ 9,44 (1H, d); 8,74 (1H, dd); 8,39 (1H, d), 7,92 (1H, d); 7,28 (1H, d); 6,57 (1H, d); 6,08 (2H, s); 4,61 (2H, m), 4,01 (3H, s), 1,33 (9H, s).

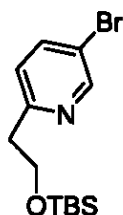
10

Ejemplo 10



15 1-(3-([6-(2 hidroxietil)piridin-3-il]carbonil)-6-metoxi-1H-indazol-1-il)-3,3-dimetilbutan-2-ona

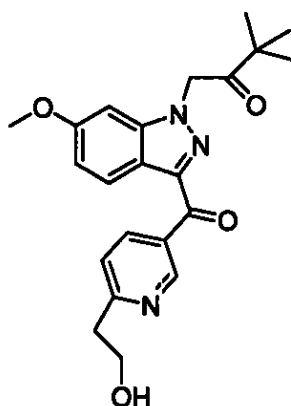
Etapa A.



- A una solución de 2,5-dibromopiridina (2,4g) en tolueno se añadió tributí alil estaño (3,4 ml) y diclorobis(trifenilfosfina) paladio (0,7g) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se llevó a reflujo durante un par de horas y se concentró a presión reducida. El residuo se volvió a disolver en "éter húmedo" y se añadió DBU (3 ml) lentamente para dar una solución turbia. La mezcla se filtró sobre un lecho de gel de sílice y se concentró. El residuo se disolvió en solución de cloruro de metileno/metanol=1/1 y se enfrió hasta -78°C . Se burbujeó en esta solución ozono hasta que la mezcla de reacción adquirió un color azul. La reacción se calentó hasta 0°C y se añadió borohidruro sódico (0,5 g) en varias porciones. Después de agitar a 0°C durante 1 hora, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con NaOH acuoso 1N, salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró a presión reducida proporcionando el alcohol bruto. El alcohol se purificó por gel de sílice (cloruro de metileno/ acetato de etilo=1/1) dando el alcohol deseado. A una solución de alcohol en cloruro de metileno se añadió imidazol (0,4 g) y TBS-Cl (0,8 g) a 0°C . La mezcla se agitó durante 1 hora. La reacción se vertió en HCl acuoso 0,1 N, se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó. El residuo se purificó por gel de sílice (100% de cloruro de metileno) dando el compuesto deseado.

RMN de ^1H (CDCl_3) : δ 8,61 (1H, d); 7,73 (1H, dd), 7,14 (1H, d); 3,97 (2H, t); 2,96 (2H, t); 0,86 (9H, s), -0,02 (6H, s).

20 Etapa B



El compuesto deseado se preparó por un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 5, Etapas A y B Este compuesto se purificó por gel de sílice (hexanos/ acetato de etilo=1/3).

RMN de ^1H (CHCl_3) δ 9,53 (1H, d), 8,54 (1H, dd); 8,35 (1H, d); 7,37 (1H, d); 7,07 (1H, dd); 6,56 (1H, d); 5,45 (2H, s); 4,11 (2H, t); 3,90 (3H, s), 3,18 (2H, t), 1,38 (9H, s)

5 LC-MS (M+H)=396,2

ENSAYOS FUNCIONALES

A Canal Maxi-K

La actividad de los compuestos se puede cuantificar después mediante el siguiente ensayo.

10 La identificación de inhibidores del canal Maxi-K se basa en la capacidad de los canales Maxi-K para establecer el potencial de reposo celular después de transfección tanto de subunidades alfa como beta1 del canal en células HEK-293 y después incubándose con bloqueantes de canales de potasio que eliminan selectivamente las conductancias de potasio endógenas de células HEK-293. En ausencia de inhibidores de canal Maxi-K, las células HEK-293 transfectadas muestran un potencial de membrana
15 hiperpolarizado, negativo en el interior, cerca de E_K (-80 mV) el cual es una consecuencia de la actividad del canal Maxi-K. El bloqueo del canal Maxi-K mediante incubación con bloqueantes de canales Maxi-K causará despolarización celular. Se pueden determinar cambios en el potencial de membrana con pares de tinción de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia sensible a voltaje (FRET) que usan dos componentes, una cumarina donante (CC_2DMPE) y un oxanol aceptor ($\text{D1SBAC}_2(3)$).

20 El oxanol es un anión lipófilo y se distribuye a través de la membrana de acuerdo con el potencial de membrana. Bajo condiciones normales, cuando el interior de la célula es negativo con respecto al exterior, el oxanol se acumula en la cara exterior de la membrana y la excitación de la cumarina causará que aparezca FRET. Las condiciones que conducen a la despolarización de membrana causarán que el oxanol se redistribuya al interior de la célula, y, como una consecuencia, a un
25 decrecimiento en FRET. Así, el cambio en la razón (donante/aceptor) incrementa después la despolarización de membrana, la cual determina si un compuesto prueba bloquea activamente el canal Maxi-K.

Las células HEK-293 se obtuvieron de la American Type Culture Collection, 12301 Parklawn Drive, Rockville, Maryland, 20852 bajo número de acceso ATCC CRL-1573. Cualesquiera
30 restricciones relativas al acceso público al microorganismo se retirarán irrevocablemente tras la expedición de la patente

La transfección de las subunidades alfa y beta1 del canal Maxi-K en células HEK-293 se llevó a cabo como sigue: las células HEK-293 se cultivaron en placas de cultivo de tejidos de 100 mm a una densidad de 3×10^6 células por placa, y se prepararon un total de cinco placas Las células se crecieron en un
35 medio que consta de un Medio Eagle Modificado de Dulbecco (DMEM) suplementado con suero bovino

fetal al 10%, L-Glutamina 1X, y Penicilina/Estreptomicina 1X, a 37°C, bajo CO₂ al 10%. Para transfección con DNA de Maxi-K hα(pCIneo) y Maxi-K hβ(pIRESpuro), se añadieron gota a gota 150 µl de FuGENE63 en 10 ml de DMEM libre de suero/libre de rojo de fenol y se dejaron incubar a temperatura ambiente durante 5 minutos. Después, la disolución de FuGENE63 se añadió gota a gota a una disolución de DNA que contiene 25 µg de cada DNA plasmídico, y se incubó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después del periodo de incubación, se añadieron gota a gota 2 ml de la disolución FuGENE63/DNA a cada placa de células y las células se dejaron crecer dos días bajo las mismas condiciones que se describen anteriormente. Al final del segundo día, las células se pusieron en medios de selección los cuales constaban de DMEM suplementado tanto con G418 a 600 µg/ml como con puromicina a 0,75 µg/ml. Las células se cultivaron hasta que se formaron colonias separadas. Se recogieron cinco colonias y se transfirieron a una placa tratada de cultivo de tejidos de 6 pocillos. Se recogieron un total de 75 colonias. Las células se dejaron crecer hasta que se obtuvo una monocapa confluyente. Las células se probaron después en busca de las subunidades alfa y beta1 del canal Maxi-K usando un ensayo que realiza un seguimiento de la unión de ¹²⁵I-iberitoxina-D19Y/Y36F al canal. Las células que expresaban la actividad de unión de ¹²⁵I-iberitoxina-D19Y/Y36F se evaluaron después en un ensayo funcional que realiza un seguimiento de la capacidad de canales Maxi-K para controlar el potencial de membrana de las células HEK-293 transfectadas usando tecnología ABS de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia (FRET) con un instrumento VIPR. La colonia que da la mayor razón de señal frente al ruido se sometió a dilución limitante. Para esto, las células se resuspendieron a aproximadamente 5 células/ml, y se cultivaron 200 µl en pocillos individuales en una placa tratada de cultivo de tejidos de 96 pocillos, para añadir alrededor de una célula por pocillo. Se prepararon un total de dos placas de 96 pocillos. Cuando se formó una monocapa confluyente, las células se transfirieron a placas tratadas de cultivo de tejidos de 6 pocillos. Se transfirieron un total de 62 pocillos. Cuando se obtuvo una monocapa confluyente, las células se probaron usando el ensayo funcional FRET. Se identificaron las células transfectadas que dan la mejor razón de señal frente a ruido y se usaron en ensayos funcionales subsiguientes.

Para ensayos funcionales:

Las células transfectadas (2E+06 células/ml) se cultivan después en placas de poli-D-lisina de 96 pocillos a una densidad de aproximadamente 100.000 células/pocillo y se incuban durante de aproximadamente 16 a aproximadamente 24 horas. El medio se aspiró de las células y las células se lavaron una vez con 100 µl de disolución salina tamponada de fosfato de Dulbecco (D-PBS). Se añaden un millar de microlitros de cumarina a aproximadamente 9 µM (CC₂DMPE)-plurónico-127 al 0,02% en D-PBS por pocillo y los pocillos se incuban en la oscuridad durante aproximadamente 30 minutos. Las células se lavaron dos veces con 100 µl de disolución salina tamponada de fosfato de Dulbecco y se añaden 100 µl de aproximadamente 4,5 µM de oxanol (DiSBAC₂(3)) en (mM) NaCl 140, KCl 0,1, CaCl₂

2, MgCl_2 1, Hepes-NaOH 20, pH 7,4, glucosa 10. Se añaden tres micromolar de un inhibidor de conductancia de potasio endógena de células HEK-293. Se añade un bloqueante de canal Maxi-K (de aproximadamente 0,01 micromolar a aproximadamente 10 micromolar) y las células se incubaron a temperatura ambiente en la oscuridad durante 30 minutos.

Las placas se cargaron en un instrumento lector de sonda de voltaje/ión (VIPR), y la emisión de fluorescencia tanto de CC_2DMPE como de $\text{DiSBAC}_2(3)$ se grabaron durante 10 segundos. En este punto, se añaden 100 μl de disolución con alto contenido en potasio (mM): KCl 140, CaCl_2 2, MgCl_2 1, Hepes-KOH 20, pH 7,4, glucosa 10 y la emisión de fluorescencia de ambas tinciones se registra durante 10 segundos adicionales. La razón $\text{CC}_2\text{DMPE}/\text{DiSBAC}_2(3)$, antes de la adición de disolución alta en potasio equivale a 1. En la ausencia de inhibidor de canal Maxi-K, la razón tras la adición de disolución alta en potasio varía entre 1,65 y 2,0. Cuando el canal Maxi-K se ha inhibido completamente bien mediante un estándar conocido o bien mediante un compuesto de prueba, esta razón se queda en 1. Es posible, por lo tanto, valorar la actividad de un inhibidor de un canal Maxi-K canal realizando un seguimiento del cambio dependiente de la concentración en la razón de fluorescencia.

Se encontró que los compuestos de esta invención causan inhibición dependiente de la concentración de la razón de fluorescencia con valores de CI_{50} en el intervalo de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 20 μM , más preferiblemente de aproximadamente 10 nM a aproximadamente 500 nM.

B Ensayos electrofisiológicos de efectos compuestos en canales de potasio activados por calcio de alta conductividad

Procedimientos

Los registros de la técnica del pinzamiento local de membrana de corrientes que fluyen a través de canales de potasio activados por calcio de alta conductancia (maxi-K) se hicieron a partir de parches de membrana cortados de células CHO que expresan constitutivamente la subunidad α del canal Maxi-K o de células HEK293 que expresan constitutivamente tanto subunidades α como β usando técnicas convencionales (Hamill y col., 1981, *Pflügers Archiv.* 391, 85-100) a temperatura ambiente. La tubería capilar de vidrio (vidrio de borosilicato 1-014-1320 a medida Garner n°7052 o Drummond) se recoge en dos fases para proporcionar micropipetas con diámetros de puntas de aproximadamente 1-2 micrones. Las pipetas se rellenaron típicamente con disoluciones que contienen (mM): KCl 150, Hepes (ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazina metanosulfónico) 10, Mg 1, Ca 0,01, y se ajustaron a pH 7,20 con KOH. Después de formar un sello de alta resistencia ($>10^9$ ohms) entre la membrana plasmática y la pipeta, la pipeta se retiró de la célula, formando un parche de membrana interior-exterior escindido. El parche se escindió dentro de una disolución de baño que contiene (mM): KCl 150, Hepes 10, EGTA (ácido etilenglicol bis(éter β -aminoetil)-N,N,N',N'-tetraacético) 5, Ca suficiente para producir una

74

concentración de Ca libre de 1-5 μM , y el pH se ajustó a 7,2 con KOH. Por ejemplo, se añadió Ca 4,193 mM para dar una concentración libre de 1 μM a 22°C. Se usó un amplificador EPC9 (HEKA Elektronik, Lambrecht, Alemania) para controlar el voltaje y para medir las corrientes que fluyen a través del parche de membrana. La entrada a la fase de toma de muestra de la señal nerviosa, microestimulación y microposicionamiento del microelectrodo se conecta a la disolución de la pipeta con un cable de Ag/AgCl, y la tierra del amplificador se conectó a la disolución del baño con un cable Ag/AgCl cubierto con un tubo cargado con agar disuelto en KCl 0,2 M. La identidad de las corrientes de Maxi-K se confirmó mediante la sensibilidad de probabilidad de canal abierto a potencial de membrana y la concentración intracelular de calcio.

La adquisición de datos se controló mediante programa PULSE (HEKA Elektronik) y se almacenó en la disquetera de un ordenador MacIntosh (Apple Computers) para análisis posterior usando programas PULSEFIT (HEKA Elektronik) e Igor (Wavemetrics, Oswego, OR).

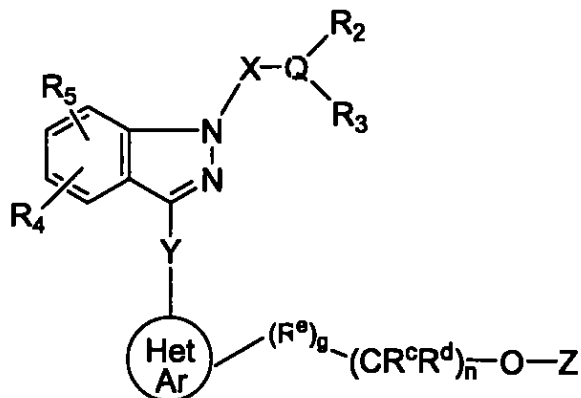
Resultados

Los efectos de los compuestos de la presente invención en canales Maxi-K se examinaron en parches de membrana escindidos con flujo constante sobre ellos de la disolución de baño. El potencial de membrana se llevó a -80 mV y se aplicaron etapas de voltaje breves (100-200 ms) a potenciales de membrana positivos (típicamente +50 mV) una vez por 15 segundos a canales Maxi-K abiertos transitoriamente. Como un control positivo en cada experimento, se eliminaron corrientes Maxi-K en potenciales de pulso después de que el parche se expusiera transitoriamente a una concentración baja de calcio (<10 nM) elaborada añadiendo EGTA 1 mM a la disolución de baño estándar sin calcio añadido. La fracción bloqueada de canales en cada experimento se calculó a partir de la reducción en la corriente pico causada mediante aplicación del compuesto especificado a la cara interna del parche de membrana. Se aplicó compuesto hasta que se logró un nivel de estado estacionario de bloqueo. Se calcularon valores de K_1 para bloqueo del canal ajustando el bloqueo fraccional obtenido a cada concentración de compuesto con una ecuación de Hill. Los valores de K_1 para bloqueo del canal mediante los compuestos descritos en el intervalo de la presente invención oscilan de 0,01 nM a mayores que 10 μM .

77

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de fórmula estructural I:



5

Fórmula I

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, éster hidrolizable *in vivo*, enantiómero, diastereoisómero o mezclas.

en la que,

10

R representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R^c y R^d representan independientemente hidrógeno o halo,

15

R^e representa N o O,

X representa -(CHR₇)_p-, -(CHR₇)_pCO-;

Y representa -CO(CH₂)_n-, CH₂ o -CH(OR)-;

20

Q representa CR_Y,

R_Y representa H o alquilo C₁₋₆;

25

R_w representa H, alquilo C₁₋₆, -C(O)alquilo C₁₋₆, -C(O)Oalquilo C₁₋₆, -SO₂N(R)₂, -SO₂alquilo C₁₋₆, -SO₂arilo C₆₋₁₀, NO₂, CN o -C(O)N(R)₂;

R₂ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, OH, alqueno C₂₋₆, alquil C₁₋₆SR, -(CH₂)_nO(CH₂)_mOR, -(CH₂)_nalcoxi C₁₋₆, -(CH₂)_ncicloalquilo C₃₋₈, -(CH₂)_nheteroarilo C₃₋₁₀, -N(R)₂, -COOR o -(CH₂)_narilo C₆₋₁₀, estando dicho alquilo, heterociclilo o arilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de R^a;

5

R₃ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, -(CH₂)_ncicloalquilo C₃₋₈, -(CH₂)_nheterociclilo C₃₋₁₀, -(CH₂)_nCOOR, -(CH₂)_narilo C₆₋₁₀, -(CH₂)_nNHR₈, -(CH₂)_nN(R)₂, -(CH₂)_nN(R₈)₂, -(CH₂)_nNHCOOR, -(CH₂)_nN(R₈)CO₂R, -(CH₂)_nN(R₈)COR, -(CH₂)_nNHCOOR, -(CH₂)_nCONH(R₈), arilo, -(CH₂)_nalcoxi C₁₋₆, CF₃, -(CH₂)_nSO₂R, -(CH₂)_nSO₂N(R)₂, -(CH₂)_nCON(R)₂, -(CH₂)_nCONHC(R)₃, -(CH₂)_nCONHC(R)₂CO₂R, -(CH₂)_nCOR₈, nitro, ciano o halógeno, estando dicho alquilo, alcoxi, heterociclilo o arilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos de R^a;

10

o, R₂ y R₃ tomados junto con el Q que interviene forman un anillo de carbonos carbocíclico o heterocíclico de 3-10 miembros opcionalmente interrumpido por 1 - 2 átomos de O, S, C(O) o NR, y que opcionalmente tiene 1 a 4 dobles enlaces, y está opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados de R^a;

15

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

20



representa arilo C₆₋₁₀ o heterociclilo C₃₋₁₀, estando dicho arilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de R^a;

25 Z representa (CH₂)_nPO(OR)(OR*);

R* representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R₇ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -(CH₂)_nCOOR o -(CH₂)_nN(R)₂,

30

R₈ representa -(CH₂)_ncicloalquilo C₃₋₈, -(CH₂)_n heterociclilo C₃₋₁₀, alcoxi C₁₋₆ o -(CH₂)_nheteroarilo C₅₋₁₀, -(CH₂)_narilo C₆₋₁₀, estando dicho heterociclilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de R^a;

R^a representa F, Cl, Br, I, CF₃, N(R)₂, NO₂, CN, -COR₈, -CONHR₈, -CON(R₈)₂, -O(CH₂)_nCOOR, -NH(CH₂)_nOR, -COOR, -OCF₃, -NHCOR, -SO₂R, -SO₂NR₂, -SR, (alquilo C₁-C₆)O-, -(CH₂)_nO(CH₂)_mOR, -(CH₂)_nalcoxi C₁-6, (aril)O-, -(CH₂)_nOH, (alquil C₁-C₆)S(O)_m-, H₂N-C(NH)-, (alquil C₁-C₆)C(O)-, (alquil C₁-C₆)OC(O)NH-, -(alquil C₁-C₆)NR_w(CH₂)_nheterociclil C₃-10-R_w, - (alquil C₁-C₆)O(CH₂)_nheterociclil C₃-10-R_w, -(alquil C₁-C₆)S(CH₂)_nheterociclil C₃-10-R_w, -(alquil C₁-C₆)- heterociclil C₃-10-R_w, -(CH₂)_n-Z¹-C(=Z²)N(R)₂, -(alquenil C₂-6)NR_w(CH₂)_nheterociclil C₃-10-R_w, -(alquenil C₂-6)O(CH₂)_nheterociclil C₃-10-R_w, -(alquenil C₂-6)S(CH₂)_nheterociclil C₃-10-R_w, -(alquenil C₂-6)- heterociclil C₃-10-R_w, -(alquenil C₂-6)-Z¹-C(=Z²)N(R)₂, -(CH₂)_nSO₂R, -(CH₂)_nSO₃H, -(CH₂)_nPO(OR)₂, cicloalquilo C₃-10, arilo C₆-10, heterociclilo C₃-10, alquenilo C₂-6 y alquilo C₁-C₁₀, estando dicho alquilo, alquenilo, alcoxi, heterociclilo y arilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de alquilo C₁-C₆, CN, NO₂, OH, CON(R)₂ y COOR,

Z¹ y Z² representan independientemente NR_w, O, CH₂ o S;

g es 0-1,
m es 0-3;
n es 0-3; y
p es 0-3.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que Y es -CO(CH₂)_n, p es 1-3 y X es -(CHR₇)_p o -(CHR₇)_pCO-.

3. El compuesto según la reivindicación 2, en el que Z es PO(OR)(OR*), R₂ y R₃ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-10 o alquil C₁₋₆OH, Y es -CO(CH₂)_n.

4. El compuesto según la reivindicación 3, en el que  es un heteroarilo o fenilo de 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de R^a

5. Un compuesto según la reivindicación 4, en el que  es piridilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados de R^a.

6 Un compuesto que es:
4-[[1-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-6-metoxi-1-H-indazol-3-il]carbonil]bencilfosfato de di-terc-butilo;

dihidrógenofosfato de 4-[[1-(3,3-dimetil-2-oxibutil)-6-metoxi-1-H-indazol-3-il]carbonil]bencilo;

dihidrógenofosfato de 2-[[5-[[1-(3,3-dimetil-2-oxobutil-6-metoxi-1-H-indazol-3-il)carbonil]piridin-2-il)oxi]etilo;

5

dihidrógenofosfato de (5-[[1-3,3-dimetil-2-oxobutil)-6-metoxi-1H-indazol-3-il]carbonil]piridin-2-il)metilo;

10 dihidrógenofosfato de 2-(5-[[1-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-6-metoxi-1H-indazol-3-il]carbonil]piridin-2-il)-2,2-difluoroetilo; y

dihidrógenofosfato de 2-(5-[[7-bromo-1-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-6-metoxi-1H-indazol-3-il]carbonil]piridin-2-il)-2,2-difluoroetilo,

15 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, éster hidrolizable *in vivo*, enantiómero, diastereoisómero o mezclas.

7. Un compuesto que es:

4-[[1-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-6-metoxi-1-H-indazol-3-il]carbonil]bencilfosfato de di-terc-butilo en la forma de una sal monosódica o disódica;

20

dihidrógenofosfato de 4-[[1-(3,3-dimetil-2-oxibutil)-6-metoxi-1-H-indazol-3-il]carbonil]bencilo en la forma de una sal monosódica o disódica,

25 dihidrógenofosfato de 2-[[5-[[1-(3,3-dimetil-2-oxobutil-6-metoxi-1-H-indazol-3-il)carbonil]piridin-2-il)oxi]etilo en la forma de una sal monosódica o disódica;

dihidrógenofosfato de (5-[[1-3,3-dimetil-2-oxobutil)-6-metoxi-1H-indazol-3-il]carbonil]piridin-2-il)metilo en la forma de una sal monosódica o disódica;

30 dihidrógenofosfato de 2-(5-[[1-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-6-metoxi-1H-indazol-3-il]carbonil]piridin-2-il)-2,2-difluoroetilo en la forma de una sal monosódica o disódica, y

dihidrógenofosfato de 2-(5-[[7-bromo-1-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-6-metoxi-1H-indazol-3-il]carbonil]piridin-2-il)-2,2-difluoroetilo en la forma de una sal monosódica o disódica

35

21
79

8. Uso de un compuesto de fórmula I de la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de hipertensión ocular o glaucoma.

5 9. Uso de un compuesto de fórmula I de la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de edema macular, degeneración macular, aumento de la velocidad de la sangre en la retina y en la cabeza del nervio óptico, aumento de la tensión de oxígeno en la retina y en el nervio óptico y/o un efecto neuroprotector.

10 10. Uso de un compuesto de fórmula I de la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para prevenir la repolarización o hiperpolarización de una célula de mamífero que contiene un canal de potasio o para tratar enfermedad de Alzheimer, depresión, trastornos cognitivos y/o trastornos de arritmia.

15 11. Uso de un compuesto de fórmula I de la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para tratar diabetes

12. Una composición que comprende un compuesto de fórmula I de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 13. La composición según la reivindicación 12, en la que el compuesto de fórmula I se aplica como una formulación tópica, administrándose dicha formulación tópica como una solución o suspensión y conteniendo opcionalmente goma xantana o goma gellan.

25 14. Una composición según la reivindicación 13, en la que se añade opcionalmente uno o más de un ingrediente activo que pertenece al grupo de: agentes bloqueantes β -adrenérgicos, agente parasimpaticomimético, agente simpaticomimético, inhibidor de la anhidrasa carbónica, agonista de EP4, una prostaglandina o uno de sus derivados, lípidos hipotensores, neuroprotectores y/o agonista del receptor 5-HT2.

30 15. Una composición según la reivindicación 14, en la que el agente bloqueante β -adrenérgico es timolol, betaxolol, levobetaxolol, carteolol o levobunolol; el agente parasimpaticomimético es pilocarpina; el agente simpaticomimético es epinefrina, brimonidina, iopidina, clonidina o para-aminoclonidina, el inhibidor de la anhidrasa carbónica es dorzolamida, acetazolamida, metazolamida o brinzolamida, la prostaglandina es latanoprost, travaprost, unoprostona, rescula o S1033,
35 el lípido hipotensor es lumigan, el neuroprotector es eliprodilo, R-eliprodilo o memantina, y el agonista

82

del receptor 5-HT₂ es fumarato de 1-(2-aminopropil)-3-metil-1H-imidazol-6-ol o 2-(3-cloro-6-metoxi-indazol-1-il)-1-metil-etilamina.



**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] 36
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

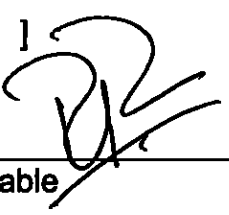
INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable 

Fecha _____

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

8/5
82

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Bogotá,
2020

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

REFERENCIA	Radicación No.	6 19902
	Solicitud internacional	US2004/028266
	Fecha inicio fase nacional	04/04/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	4327

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 copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

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 Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA/ CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____ 21-ABR. 2008
jramos