

QX



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. 05 21491

54. TÍTULO DERIVADO DE HIDANTOINA Y SU USO COMO INHIBI-
DORES DE TACE

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 401/14 // 961K 31/47 // A61P
43/00

71. SOLICITANTE ADRIANAZACA AB

DOMICILIO SOPENTATE, SUECIA

74. APODERADO ALICIA LOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D. C., 8 MAR 2005

77

55

Q7

PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 05021491 00000000 Folios: 113
Fecha (AMD): 2005-03-08 17:04:37
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

13-04-2005

①

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **ASTRAZENECA AB**

Dirección: Södertälje, S-151 85
Suecia

Nacionalidad o Domicilio: Södertälje,
Suecia

Lugar de Constitución: Suecia

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.

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: **BURROWS, Jeremy, Nicholas y TUCKER, Howard.**

Dirección: AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire
SK10 4TG.

Nacionalidad o Domicilio: **REINO UNIDO.**

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/GB2003/003914

Fecha: 09-09-2003

Publicación Internacional No. WO 2004/024721 A1

Fecha: 25-03-2004

⑥

Título (54) "DERIVADOS DE HIDANTOINA Y SU USO COMO INHIBIDORES DE TACE"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 401/14

A61K31/47; A61P43/00.

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐

GB

13-09-2002

0221246.2

⑨

Comprobante de Pago No. 05-16.021

Fecha: Marzo 3 de 2005

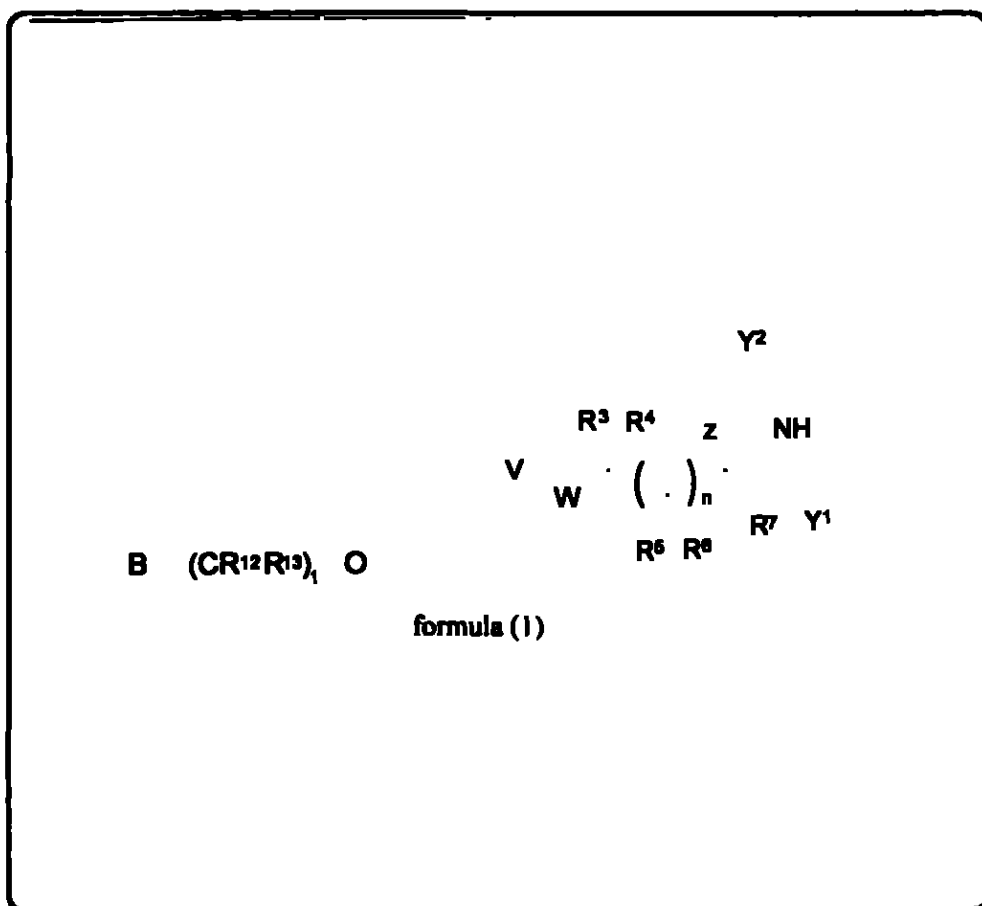
10

ANEXOS

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

FIGURA CARACTERISTICA:

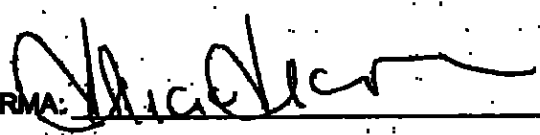
11



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALICIA LLORED A RICAURTE

FIRMA: 

C.C. 39.690.713 Usaquén. T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 05021491 00000000 Folios: 115
Fecha (AMD): 2005-03-08 17:04:37
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 16.021
FECHA : MARZO 3 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	30608792	03/03/2005	5,951,000.00

***** C O N C E P T O *****

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

SOM: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta 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

Los abajo firmados, AstraZeneca AB, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

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 y los registros, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y adicionalmente quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir, conciliar 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 el 22 de Julio de 2004 en Macclesfield, Inglaterra

4
The undersigned, AstraZeneca AB, a corporation organized and existing under the laws of Sweden,

domiciled at

SE-15185 Sodertalje
Sweden

hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o 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 y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o 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, objections, claims, recourses and withdrawals, to file applications, to file amendments, to limit the scope of applications and registrations, file oppositions, file cancellations total or partially waived, 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 additionally 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 conciliate, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on, valid and good all that any agent or agents appointed by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o 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 22nd day of July, 2004 at Macclesfield, England


SIMON RICHARD REEVES
Duly Authorised Signatory

{ss

Hoy 26 de Julio de 2004, compareció
Simon Richard Reeves, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es firmante autorizado

de AstraZeneca AB,
la compañía nombrada en el documento que
antecede, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes de Suecia

domicillada en la
ciudad de Vastra Malarehamnen 9, SE-151
85 Sodertalje, Suecia,
legalmente constituida para un periodo de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social
conforme a las leyes de Suecia

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 Stockholm
con fecha Oct. 31/1913
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

{ss

On this 26th day of July 2004
personally Simon Richard Reeves
came
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the

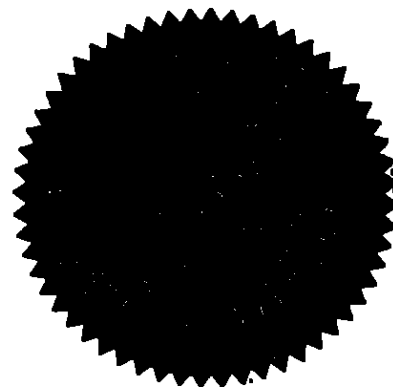
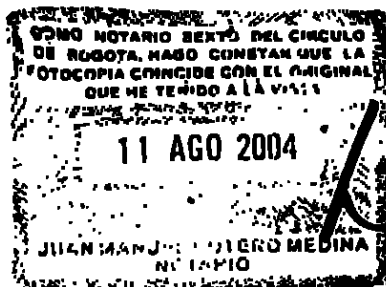
duly authorised signatory of AstraZeneca AB,
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of Sweden

domiciled at
Vastra-Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertalje,
Sweden
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of Sweden

that the deponent is authorized by said Company to
confer this power of attorney; that the seal affixed
hereunto by the deponent in the name and on behalf
of said Corporation is the corporate seal thereof; and
that the purpose for which this instrument is granted
is included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
STOCKHOLM
under date of 31 October 1913
and hereby certifies that under the laws of said State
the foregoing instrument is sufficient proof that
the facts therein stated are true, which he attests.

05 ENE 2005
PASO MENDEZ
NOTARIO (E)
Notary Public



TRADUCCION OFICIAL No. 2004-08-09-397 de un documento escrito en Inglés,
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/o ENRIQUE
ALVAREZ otorgado por AstraZeneca AB

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

Certificación Notarial

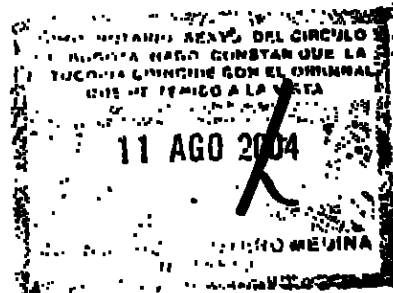
Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público

John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra




MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

APOSTILLA

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

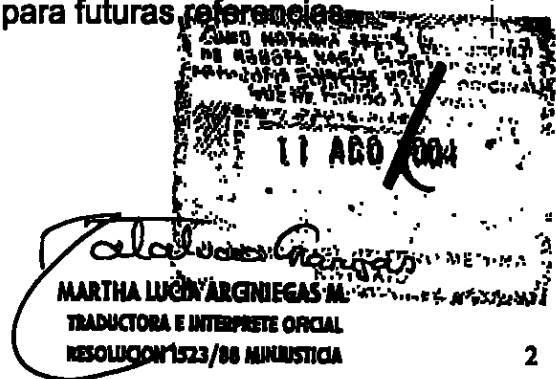
1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento público
2. ha sido firmado por **John Haig Erksørdjian**
3. actuando como **Notario Público**
4. y lleva el sello/estampilla **del Mencionado Notario Público**

Certificado

5. en Londres
6. el 2 de agosto del 2004
7. Por el Secretario Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. No. G479981
9. Timbre/Sello
Aparece el Sello de la Oficina
de Asuntos Exteriores y del Commonwealth
10. Firma **E.M. Fitzgerald**



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



12-06
 ASUNTO: [illegible]
 DE: [illegible]
 PARA: [illegible]
 FECHA: [illegible]

MINISTERIO DE
 250168
 Martin Arce
 PRESIDENTE DE LA REPUBLICA
 MINISTERIO DE INTERIORES

EL NOTARIO SEÑOR DE CIRCULO
 LE HAGO SABER, HAGO CONSTAR QUE LA
 FOTOCOPIA CONFORME CON EL ORIGINAL
 QUE ME TENGO A LA VISTA
 11 AGO 2004
 [Firma]

EL NOTARIO SEÑOR DE CIRCULO
 LE HAGO SABER, HAGO CONSTAR QUE LA
 FOTOCOPIA CONFORME CON EL ORIGINAL
 QUE ME TENGO A LA VISTA
 05 ENE 2005
 MENDEZ DALLA
 [Firma]

Folio 9 extracto
 10 y 11 forjados



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Bogotá, Colombia

8

Expediente No		No de Folio	
05021491			
No de unidades		√	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones: Apto Final

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
 PCT/GB 03/03914

A. CLASIFICACION DE MATERIA IPC 7 C07D401/14 A61K31/47 A61P43/00 C07D403/06 Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI		
B. CAMPOS BUSCADOS Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación) IPC 7 C07D A61P A61K Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados) CHEM ABS Dato		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	US 6 429 213 B1 (CHU-BIAO XUE ET AL.) Agosto 6, 2002 (2002-08-06) * columna 3, 84-86 *	1,9,11
A	US 6 340 691 B1 (JEREMY I. LEVIN ET AL.) Enero 22, 2002 (2002-01-22) columna 5; reivindicaciones	1,9,11
☐ 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 'B' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional 'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica) 'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios 'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada 'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención 'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo 'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica 'Z' documento miembro de la misma familia de patentes		
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional Enero 28 de 2004		Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 09/02/2004
Nombre y dirección de correo de 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		Funcionario autorizado Van Bijlen, H

1

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/GB 03/03914

Casilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 1 de la primera hoja)

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

Aunque la reivindicación 12 está dirigida a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos alegados del compuesto/composición.

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

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

3. ☐ Reivindicaciones No.:

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

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

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

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

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

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

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

Comentario sobre Protesta

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

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

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/GB 03/03914

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda			Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes			Fecha de publicación
US	6429213	B1	06-08-2002	US	2003139597	A1	24-07-2003
				AU	4692399	A	05-01-2000
				CA	2333554	A1	23-12-1999
				EP	1087937	A1	04-04-2001
				JP	2002518368	T	25-06-2002
				WO	9965867	A1	23-12-1999
US	6340691	B1	22-01-2002	US	2002147342	A1	10-10-2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/GB 03/03914

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D401/14 A61K31/47 A61P43/00 C07D403/06

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 A61P A61K

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

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

CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6 429 213 B1 (CHU-BIAO XUE ET AL.) 6 August 2002 (2002-08-06) * column 3, 84-86 *	1,9,11
A	US 6 340 691 B1 (JEREMY I. LEVIN ET AL.) 22 January 2002 (2002-01-22) column 5; claims	1,9,11

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

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

"Z" document number of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 January 2004

Date of mailing of the international search report

09/02/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 6818 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Bijlen, H

13

International application No.
PCT/GB 03/03914

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

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

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

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 12 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

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

76

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/GB 03/03914

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6429213	B1	06-08-2002	US 2003139597 A1	24-07-2003
			AU 4692399 A	05-01-2000
			CA 2333554 A1	23-12-1999
			EP 1087937 A1	04-04-2001
			JP 2002518368 T	25-06-2002
			WO 9965867 A1	23-12-1999
US 6340691	B1	22-01-2002	US 2002147342 A1	10-10-2002

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

Marzo 25 de 2004 (25.03.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2004/024721 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
A61K 31/47, A61P 43/00, C07D 403/06

C07D 401/14, [GB/GB]: AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB).

(21) Número de Solicitud Internacional:

PCT/GB2003/003914

(74) Agente: ASTRAZENECA; Global Intellectual Property, P.O. Box 272, Mereside, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB).

(22) Fecha de Registro Internacional:

Septiembre 9 de 2003 (09.09.2003)

(25) Idioma de registro:

Inglés

(26) Idioma de Publicación:

Inglés

(30) Información de Prioridad:

0221246.2

Septiembre 13 de 2002 (13.09.2002)

GB

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

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

(71) Solicitante: (Para AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BE, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, FR, GB, GD, GE, GH, GM, GR, HR, HU, ID, IE, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, SZ, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW Solamente): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; Södertälje, S-151 85 (SE).

Publicado:

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

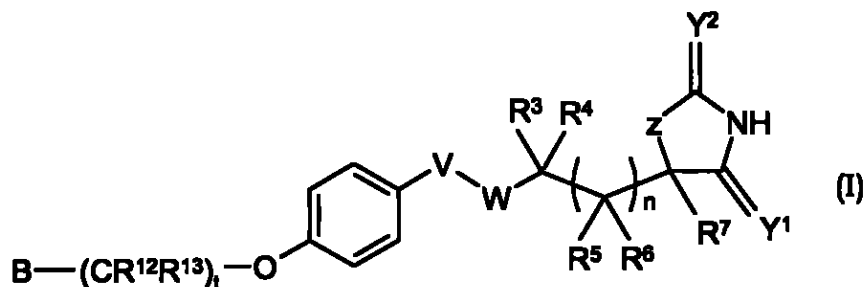
Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(71) Solicitante: (Para MG solamente): ASTRAZENECA UK LIMITED [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London, Greater London W1K 1LN (GB)

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): BURROWS, Jeremy, Nicholas [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB). TUCKER, Howard

(54) Título: "DERIVADOS DE HIDANTOINA Y SU USO COMO INHIBIDORES DE TACE"



(57) Resumen: Los derivados de hidantoina de fórmula (I) que son útiles en la inhibición de metaloproteinasas y en particular en la inhibición de la enzima que convierte TNF-α (TACE).

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



16

(43) International Publication Date
25 March 2004 (25.03.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/024721 A1

(51) International Patent Classification: C07D 401/14,
A61K 31/47, A61P 43/00, C07D 403/06

(GB). TUCKER, Howard [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB).

(21) International Application Number:
PCT/GB2003/003914

(74) Agent: ASTRAZENECA; Global Intellectual Property, P.O. Box 272, Mereside, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4GR (GB).

(22) International Filing Date:
9 September 2003 (09.09.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0221346.2 13 September 2002 (13.09.2002) GB

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

(71) Applicant (for AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BR, BE, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, FR, GB, GD, GE, GH, GM, GR, HR, HU, ID, IE, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, SZ, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW only): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; Soderstalje, S-151 85 (SE)

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

(71) Applicant (for MG only): ASTRAZENECA UK LIMITED [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London, Greater London W1K 1LN (GB).

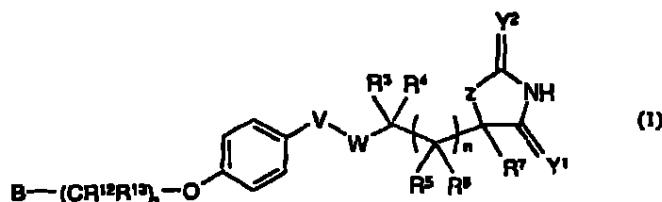
Published:
— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BURROWS, Jeremy, Nicholas [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: HYDANTOIN DERIVATIVES UND DEREN VERWENDUNG ALS TACE INHIBITOREN



(57) Abstract: Hydantoin derivatives of Formula (1) that are useful in the inhibition of metalloproteinases and in particular in the inhibition of TNF- α Converting Enzyme (TACE).

17

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)
(Reporte Racionalizado de acuerdo a la Notificación del Presidente de la EPO publicado en el OJ11/2001)

Registro de referencia del solicitante o agente 100828-1 WO	PARA FUTURAS ACCIONES	Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)
Solicitud Internacional No. PCT/GB03/03914	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 09/09/2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 13/09/2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D401/14		
Solicitante ASTRAZENECA AB et al.		

1. Este reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>2</u> páginas, incluyendo la carátula. ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de _____ páginas.	
3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: I ☒ Bases del Reporte II ☐ Prioridad III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. IV ☐ Falta de unidad de invención V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación. VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional	
Fecha de presentación de la demanda 10/03/2004	Fecha de terminación de este reporte 14/04/2004
Nombre y dirección de la autoridad internacional de examen preliminar: European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Fucionario autorizado VERHULST W Teléfono (+49-89) 2399 2828

18

I. Bases del Reporte

La base de este examen preliminar internacional es la solicitud como fue presentada originalmente.

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

La cuestión de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar un nivel inventivo o ser industrialmente aplicable no ha sido el objeto del examen preliminar internacional respecto a las reivindicaciones que no han sido buscadas (Artículo 17(2)(a) o (3) y Regla 66.1(c) del PCT); véase también el reporte de búsqueda internacional).

V. Declaración razonada según la Regla 66.2(a)(ii) con respecto a la novedad, nivel inventivo o la aplicación industrial.

En el grado en que el examen preliminar internacional ha sido realizado (ver ítem III arriba), lo siguiente es puntualizado:

A la luz de los documentos citados en el reporte de búsqueda internacional, se considera que la invención tal como es definida en las reivindicaciones independientes, las cuales han sido objeto de un reporte de búsqueda internacional, parece cumplir los criterios mencionados en el Artículo 33(1) del PCT, esto es, parece ser novedosa, involucrar un nivel inventivo y ser industrialmente aplicable.

24

PATENT COOPERATION TREATY

si HRC

19

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

28 APR 2004

To:

ASTRAZENECA
Global Intellectual Property
P.O. Box 272
Mereside
Macclesfield, Cheshire SK10 4GR
GRANDE BRETAGNE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Registered letter

Date of mailing
(day/month/year)

19/04/2004

Applicant's or agent's file reference
100828-1 WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/GB03/03914

International filing date (day/month/year)

09/09/2003

Priority date (day/month/year)

13/09/2002

Applicant

ASTRAZENECA AB et al.

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

4. REMINDER

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

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

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

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

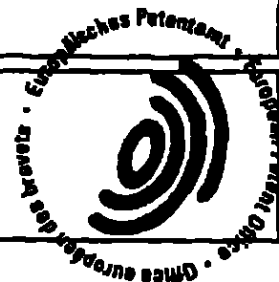
Name and mailing address of the IPEA/



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 923636 eponu d
Fax: (+49-89) 2399-4465

Authorized officer

OBERHAUSER A S
Tel. (+49-89) 2399 2828



Form PCT/IPEA/416 (August 2002) P20473

72

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalised Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference 100828-1 WO	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/GB03/03914	International filing date (day/month/year) 09/09/2003	Priority date (day/month/year) 13/09/2002
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D401/14		
Applicant ASTRAZENECA AB et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>2</u> sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consists of a total of _____ sheets.
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the report II ☐ Priority III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 10/03/2004	Date of completion of this report 14/04/2004
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 eptmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer VERHULST W Tel. (+49-89) 2399 2828

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) P20476 (October 2002)



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No.

PCT/GB03/03914

21

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

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

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT); see also international search report).

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in the independent claims, which have been the subject of an international search report, meets the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. appears to be novel, to involve an inventive step and to be industrially applicable.

24

WO2004/024721

PCT/GB2003/003914

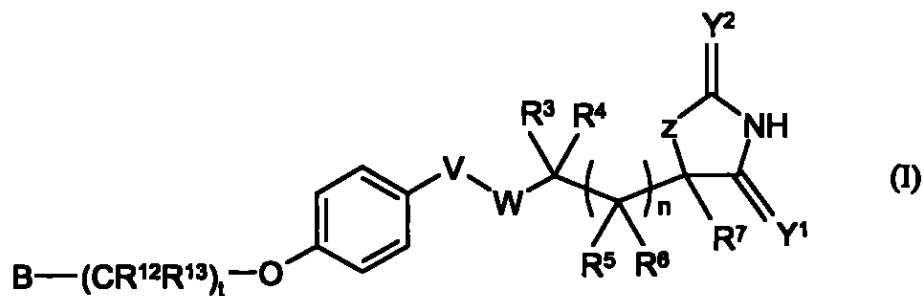
DERIVADOS DE LA HIDANTOINA Y SU USO COMO INHIBIDORES DE TACE

5

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Los derivados de hidantoina de fórmula (I)

10



que son útiles en la inhibición de metaloproteinasas y en particular en la inhibición de la enzima que convierte TNF- α (TACE).

15

20

25

30

35

DERIVADOS DE HIDANTOINA Y SU USO COMO INHIBIDORES DE TACE

La presente invención se relaciona con compuestos útiles en la
5 inhibición de metaloproteinasas y en particular a composiciones
farmacéuticas que las componen, así como también a su uso.

Los compuestos de esta invención son inhibidores de una o más
enzimas metaloproteinasas y son particularmente efectivas como
inhibidores de la producción de TNF- α (Tumor Necrosis Factor- α). Las
10 Metaloproteinasas son una superfamilias de proteinasas (enzimas) cuya
cantidad ha aumentado dramáticamente en los últimos años. Con base en
consideraciones estructurales y funcionales estas enzimas han sido
clasificadas en familias y subfamilias como lo describe N.M. Hooper (1994)
FEBS Letters 354:1-6. Ejemplos de metaloproteinasas incluyen la
15 metaloproteinasa de matriz (MMP) tales como las colagenasas (MMP1,
MMP8, MMP13), las gelatinasas (MMP2, MMP9), las estromelisinases
(MMP3, MMP10, MMP11), matrilisina (MMP7), metaloelastasa (MMP12),
enamolisina (MMP19), las MT-MMPs (MMP14, MMP15, MMP16, MMP17);
la reprotisina o adamolisina o familia MDC la cual incluye las secretasas y
20 sedasas tales como las enzimas convertidoras TNF- α (ADAM10 y TACE); la
familia ADAM-TS (por ejemplo ADAM-TS1 y ADAM-TS4); la familia
astacina la cual incluye enzimas tales como la proteinasa procesadora de
procolágeno (PCP); y otras metaloproteinasas tales como la familia de
enzimas convertidoras de endotelina y la familia de enzima convertidora de
25 angiotensina.

Se cree que las Metaloproteinasas son importantes en una
variedad de procesos de enfermedades fisiológicas que involucran la
remodelación del tejido tales como el desarrollo embrionario, la formación
ósea y la remodelación uterina durante la menstruación. Esto se basa en la

capacidad de las metaloproteinasas para desdoblar un amplio rango de sustratos de matriz tales como colágeno, proteoglican y fibronectin. También se cree que las Metaloproteinasas son importantes en el procesamiento, o secreción, de células mediadoras biológicamente importantes, tales como necrosis tumoral factor- α (TNF- α); y el proceso de proteólisis post translacional, o desprendimiento, de membranas de proteína biológicamente importantes, tal como el receptor de baja afinidad IgE CD23 (para una lista más completa vea N. M. Hooper *et al.*, (1997) *Biochem J.* 321:265-279).

Las Metaloproteinasas han sido asociadas con muchas condiciones de enfermedades. La inhibición de la actividad de una o mas metaloproteinasas puede muy bien ser benéfica en estas condiciones de enfermedad, por ejemplo: varias enfermedades inflamatorias y alérgicas tales como, inflamación de las articulaciones (especialmente artritis reumatoides, osteoartritis y gota), la inflamación del tracto gastro-intestinal (especialmente enfermedad intestinal inflamatoria, colitis ulcerosa y gastritis), inflamación de la piel (especialmente psoriasis, eczema y dermatitis); en metástasis o invasión tumoral; en enfermedades asociadas con la degradación sin control de la matriz extracelular tal como osteoartritis; en enfermedades óseo resortivas (tales como osteoporosis y la enfermedad de Paget); en enfermedades asociadas con angiogénesis atípica; la remodelación colágena incrementada asociada con diabetes, enfermedad periodontal (tal como gingivitis), ulceración corneal, ulceración de la piel, condiciones post-operativas (tal como anastomosis colónica) y curación dérmica de heridas; enfermedades demielinizantes de los sistemas nerviosos central y periférico (tal como esclerosis múltiple); enfermedad de Alzheimer; y remodelación extracelular de matriz

observada en enfermedades cardiovasculares tales como restenosis y aterosclerosis.

Una cantidad de inhibidores de metaloproteinasa son conocidos; diferentes clases de compuestos pueden tener diferentes grados de potencia y selectividad para inhibidores de varias metaloproteinasas. Hemos descubierto una clase de compuestos que son inhibidores de metaloproteinasas y son de particular interés en la inhibición TACE. Los compuestos de esta invención tienen potencial benéfico y/o propiedades farmacocinéticas.

TACE (también conocido como ADAM17) el cual ha sido aislado y clonado [R.A. Black *et al.* (1997) *Nature* 385:729-733; M.L. Moss *et al.* (1997) *Nature* 385:733-736] es un miembro de la familia de admalisina de metaloproteinas. TACE ha demostrado ser responsable para el desdoblamiento de pro-TNF- α , una 26kDa proteína con enlace de membrana para liberar 17kDa soluble biológicamente activo TNF- α . [Schlondoff *et al.* (2000) *Biochem. J.* 347: 131-138]. TACE mRNA se encuentra en la mayoría de los tejidos, sin embargo TNF- α es producido primariamente por monocitos activados, macrófagos y linfocitos T. TNF- α ha sido implicado en un amplio rango de procesos inflamatorios biológicos incluyendo la inducción de adición de moléculas y quimocinas para promover el tráfico celular, inducción de enzimas destructivas de matriz, activación de fibroblastos para producir prostaglandinas y activación del sistema inmune [Aggarwal *et al.* (1996) *Eur. Cytokine Netw.* 7: 93-124]. El uso clínico de los anti-TNF- α biológicos han demostrado que TNF- α juega un papel importante en un rango de enfermedades inflamatorias incluyendo artritis reumatoide, enfermedad de Crohn y psoriasis [Onrust *et al.* (1998) *Biodrugs* 10: 397-422, Jarves *et al.* (1999) *Drugs* 57:945-964]. La actividad de TACE ha sido también implicada en el desprendimiento de proteínas con enlace de membrana incluyendo

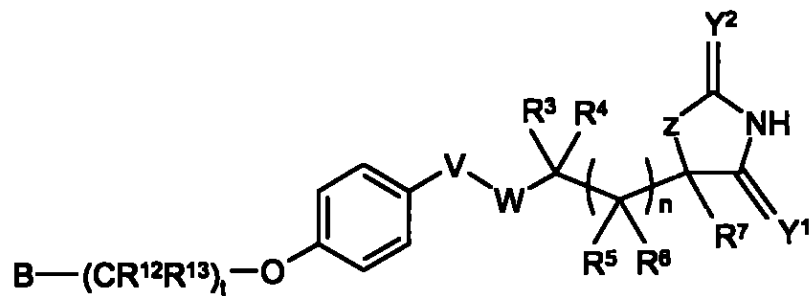
receptores $\text{TGF}\alpha$, p75 & p55 TNF, L-selectin y proteína precursora amiloide [Black (2002) Int. J. Biochem. Cell Biol. 34: 1-5]. La biología de la inhibición TACE ha sido revisada recientemente y muestra que TACE posee un papel central en la producción de $\text{TNF-}\alpha$ e inhibidores TACE selectos tienen igual, y
5 posiblemente mayor eficacia en la artritis modelo de RA inducida por colágeno que las estrategias que neutralizan directamente $\text{TNF-}\alpha$ [Newton et al (2001) Ann. Rheum. Des. 60: iii25-iii32].

Se esperaría por lo tanto que un inhibidor TACE pudiera demostrar eficacia en todas las enfermedades donde $\text{TNF-}\alpha$ ha sido implicado,
10 incluido pero no limitado a, enfermedades inflamatorias incluyendo artritis reumatoide y psoriasis, enfermedades autoinmunes, enfermedades alérgicas/atópicas, rechazo al transplante e injerto contra enfermedad anfitriona, enfermedad cardiovascular, lesión de reperfusión, malignidad y otras enfermedades proliferativas. Un inhibidor TACE podría también ser útil
15 en el tratamiento de desórdenes respiratorios tales como asma y enfermedades pulmonares crónico-obstructivas (mencionadas aquí como COPD).

Los inhibidores TACE son conocidos en el arte. WO 02/096426 describe los derivados hidantoinos los cuales son útiles como inhibidores de metaloproteinasas de matriz, TACE agreganasa, o una combinación de los
20 mismos.

Podemos proveer compuestos adicionales que poseen actividad inhibitoria metaloproteinasa, y son inhibidores particulares de TACE (ADAM17).

La presente invención provee un compuesto de fórmula (1), una
25 sal farmacéuticamente aceptable o un éster hidrolizable *in vivo* del mismo:



fórmula (1)

en donde:

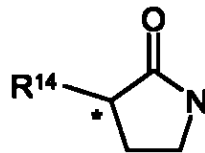
Y^1 y Y^2 son independientemente O o S;

5 z es NR^8 , O o S;

n es 0 o 1;

W es NR^1 , CR^1R^2 o un ligamento;

V es $C(=O)$, $NR^{15}C(=O)$, $NR^{15}SO_2$, SO_2 o un grupo de fórmula (A):



10

fórmula (A)

donde el grupo de fórmula (A) está enlazado por medio de nitrógeno a W de fórmula (1) y por medio de carbono * a fenil de fórmula (1);

15 t es 0 o 1;

B es un grupo seleccionado de aril, heteroaril y heterociclil donde cada grupo es sustituido opcionalmente por uno o más grupos independientemente seleccionados de nitro, trifluorometil, trifluorometoxi, halo, ciano, C_{1-4} alquil (opcionalmente sustituido por R^9 o uno o más halo),

20 C_{2-4} alquenil (opcionalmente sustituido por halo o R^9), C_{2-4} alquinil (opcionalmente sustituido por halo o R^9), C_{3-6} cicloalquil (opcionalmente sustituido por R^9 o uno o más halo), C_{5-6} cicloalquenil (opcionalmente sustituido

por halo o R^9), aril (opcionalmente sustituido por halo o C_{1-4} alquil), heteroaril
 (opcionalmente sustituido por halo o C_{1-4} alquil), heterociclil (opcionalmente
 sustituido por C_{1-4} alquil), $-SR^{11}$, $-SOR^{11}$, $-SO_2R^{11}$, $-SO_2NR^9R^{10}$, $-NR^9SO_2R^{11}$,
 $-NHCONR^9R^{10}$, $-OR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-CONR^9R^{10}$ y $-NR^9COR^{10}$; o B es C_{2-4} alquenil
 5 o C_{2-4} alquinil, cada uno siendo opcionalmente sustituido por un grupo
 seleccionado de C_{1-4} alquil, C_{3-6} cicloalquil, aril, heteroaril, heterociclil donde este
 grupo es opcionalmente sustituido por uno o más halo, nitro, ciano,
 trifluorometil, trifluorometoxi, $-CONHR^9$, $-CONR^9R^{10}$, $-SO_2R^{11}$, $-SO_2NR^9R^{10}$,
 $-NR^9SO_2R^{11}$, C_{1-4} alquil y C_{1-4} alcoxi; con las provisiones que:
 10 cuando V es un grupo de fórmula (A), $C(=O)$, $NR^{15}C(=O)$ o $NR^{15}SO_2$; o cuando
 V es SO_2 y n es 1 y W es NR^1 , CR^1R^2 o un enlace; o cuando V es SO_2 y n es 0
 y W es CR^1R^2 ; entonces B es un grupo seleccionado de aril, heteroaril and
 heterociclil donde cada grupo es opcionalmente sustituido por uno o más
 grupos independientemente seleccionados de nitro, trifluorometil,
 15 trifluorometoxi, halo, ciano, C_{1-4} alquil (opcionalmente sustituido por R^9 o uno o
 más halos),
 C_{2-4} alquenil (opcionalmente sustituido por halo o R^9), C_{2-4} alquinil
 (opcionalmente sustituido por halo o R^9), C_{3-6} cicloalquil (opcionalmente
 sustituido por R^9 o uno o más halos), C_{5-6} cicloalquenil (opcionalmente
 20 sustituido por halo o R^9), aril (opcionalmente sustituido por halo o C_{1-4} alquil),
 heteroaril (opcionalmente sustituido por halo o C_{1-4} alquil), heterociclil
 (opcionalmente sustituido por C_{1-4} alquil), $-SR^{11}$, $-SOR^{11}$, $-SO_2R^{11}$, $-$
 $SO_2NR^9R^{10}$, $-NR^9SO_2R^{11}$, $-NHCONR^9R^{10}$, $-OR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-CONR^9R^{10}$ y $-$
 NR^9COR^{10} ; o B es C_{2-4} alquenil o C_{2-4} alquinil, cada uno siendo opcionalmente
 25 sustituido por un grupo seleccionado de C_{1-4} alquil, C_{3-6} cicloalquil, aril,
 heteroaril, heterociclil donde este grupo es opcionalmente sustituido por uno o
 más halo, nitro, ciano, trifluorometil, trifluorometoxi, $-CONHR^9$, $-CONR^9R^{10}$, $-$
 SO_2R^{11} , $-SO_2NR^9R^{10}$, $-NR^9SO_2R^{11}$, C_{1-4} alquil y C_{1-4} alcoxi; y

donde V es SO_2 y n es 0 y W es NR^1 o un enlace ; entonces B es un grupo seleccionado de aril bicíclico, heteroaril bicíclico, y heterociclil bicíclico, donde cada grupo es opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de nitro, trifluorometil, trifluorometoxi, halo, ciano, C_{1-4} alquil (opcionalmente sustituido por R^8 o uno o más halo), C_{2-4} alquenil (opcionalmente sustituido por halo o R^9), C_{2-4} alquinil (opcionalmente sustituido por halo o R^9), C_{3-6} cicloalquil (opcionalmente sustituido por R^9 o uno o más halos), C_{5-6} cicloalquenil (opcionalmente sustituido por halo o R^9), aril (opcionalmente sustituido por halo o C_{1-4} alquil), heteroaril (opcionalmente sustituido por halo o C_{1-4} alquil), heterociclil (opcionalmente sustituido por C_{1-4} alquil), $-\text{SR}^{11}$, $-\text{SOR}^{11}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{11}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^{11}$, $-\text{NHCONR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{OR}^9$, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ y $-\text{NR}^9\text{COR}^{10}$; o B es C_{2-4} alquenil o C_{2-4} alquinil, cada uno siendo opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de C_{1-4} alquil, C_{3-6} cicloalquil, aril, heteroaril, heterociclil donde este grupo es

opcionalmente sustituido por uno o más halos, nitro, ciano, trifluorometil, trifluorometoxi, $-\text{CONHR}^9$, $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{11}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^{11}$, C_{1-4} alquil y C_{1-4} alcoxi;

R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado de C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil,

C_{2-6} alquinil, C_{3-6} cicloalquil y C_{5-6} cicloalquenil donde el grupo puede ser opcionalmente sustituido por halo, ciano, nitro, hidroxil o C_{1-4} alcoxi;

R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado de C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{2-6} alquinil, C_{3-6} cicloalquil, C_{5-6} cicloalquenil, aril, heteroaril y heterociclil donde el grupo es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, nitro, ciano, trifluorometil, trifluorometiloxi, C_{1-4} alquil, C_{2-4} alquenil, C_{2-4} alquinil,

C_{3-6} cicloalquil (opcionalmente sustituido por uno o más R^{17}), aril (opcionalmente sustituido por uno o más R^{17}), heteroaril (opcionalmente

sustituído por uno o más R^{17}), heterociclil, $-OR^{18}$, $-SR^{19}$, $-SOR^{19}$, $-SO_2R^{19}$, $-COR^{19}$, $-CO_2R^{19}$, $-CONR^{18}R^{20}$, $-NR^{18}COR^{18}$, $-SO_2NR^{18}R^{20}$ y $-NR^{18}SO_2R^{19}$,
o R^1 y R^3 juntos con el nitrógeno o carbono y carbono al cual están
respectivamente enlazados forman un anillo saturado de 3- a 7-miembros
5 conteniendo opcionalmente uno o dos grupos heteroátomos seleccionados de
NH, O, S, SO y SO_2 donde el anillo es opcionalmente sustituido en carbono o
nitrógeno por uno o más C_{1-4} alquil;
o R^3 y R^4 juntos forman un anillo saturado de 3- a 7-miembros conteniendo
opcionalmente un grupo heteroátomo seleccionado de NH, O, S, SO y SO_2
10 donde el anillo es sustituido opcionalmente en carbono o nitrógeno por uno o
más C_{1-4} alquil;
o R^3 y R^5 juntos con los átomos de carbono a los cuales están enlazados
forman un anillo saturado de 3- a 7-miembros conteniendo opcionalmente un
grupo heteroátomo seleccionado de NH, O, S, SO y SO_2 donde el anillo es
15 opcionalmente sustituido en carbono o nitrógeno por uno o más C_{1-4} alquil;
o R^5 y R^6 juntos forman un anillo saturado de 3- a 7-miembros conteniendo un
grupo heteroátomo seleccionado de NH, O, S, SO y SO_2 donde el anillo es
opcionalmente sustituido en carbono o nitrógeno por uno o más C_{1-4} alquil;
 R^7 es hidrógeno o un grupo seleccionado de C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquénil, C_{2-}
20 6 alquinil, heteroalquil,
 C_{3-7} cicloalquil, aril, heteroaril o heterociclil donde el grupo es opcionalmente
sustituido por halo, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcoxi, C_{3-7} cicloalquil, heterociclil, aril,
heteroaril y heteroalquil; y donde el grupo del cual R^7 puede ser seleccionado
es opcionalmente sustituido en el grupo y/o en su sustituyente opcional por uno
25 a más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, ciano, C_{1-}
 4 alquil, nitro, halo C_{1-4} alquil, heteroalquil, aril, heteroaril, hidroxio C_{1-4} alquil,

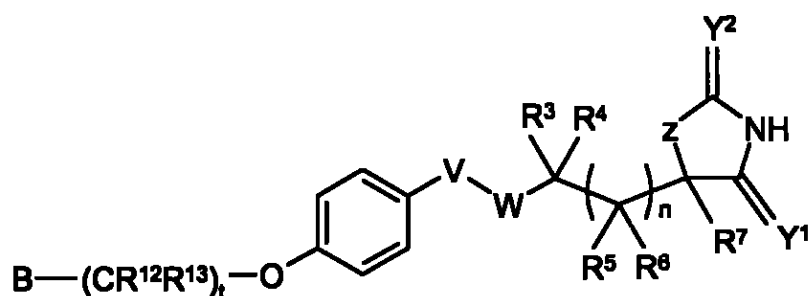
- C_{3-7} cicloalquil, heterociclil, C_{1-4} alcoxi C_{1-4} alquil, halo C_{1-4} alcoxi C_{1-4} alquil, carboxi C_{1-4} alquil, $-OR^{21}$, $-CO_2R^{21}$, $-SR^{25}$, $-SOR^{25}$, $-SO_2R^{25}$, $-NR^{21}COR^{22}$, $-CONR^{21}R^{22}$ y $-NHCONR^{21}R^{22}$;
- o R^3 y R^7 juntos con los átomos de carbono al cual están enlazados y $(CR^5R^6)_n$
- 5 forman un anillo saturado de 5-a 7-miembros conteniendo opcionalmente un grupo heteroátomo seleccionado de NH, O, S, SO y SO_2 donde el anillo es opcionalmente sustituido en carbono o nitrógeno por uno o más C_{1-4} alquil;
- R^8 es seleccionado de hidrógeno, C_{1-6} alquil y halo C_{1-6} alquil;
- R^9 y R^{10} son independientemente hidrógeno, C_{1-6} alquil o C_{3-6} cicloalquil;
- 10 o R^9 y R^{10} juntos con el nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo heterocíclico de 4- a 7-miembros;
- R^{11} es C_{1-6} alquil o C_{3-6} cicloalquil;
- R^{12} y R^{13} son independientemente seleccionados de hidrógeno, C_{1-6} alquil y C_{3-6} cicloalquil;
- 15 R^{14} es hidrógeno, $-NR^{23}R^{24}$ o C_{1-4} alquil (opcionalmente sustituido por halo, $-OR^{23}$ y $-NR^{23}R^{24}$);
- R^{16} , R^{23} y R^{24} son independientemente hidrógeno o C_{1-6} alquil;
- R^{17} es seleccionado de halo, C_{1-6} alquil, C_{3-6} cicloalquil y C_{1-6} alcoxi;
- R^{18} es hidrógeno o un grupo seleccionado de C_{1-6} alquil, C_{3-6} cicloalquil, C_{5-6} cicloalquenil, heterociclil saturado, aril, heteroaril, aril C_{1-4} alquil y heteroaril C_{1-4} alquil donde el grupo es opcionalmente sustituido por uno o más halo;
- 20 R^{19} y R^{25} son independientemente un grupo seleccionado de C_{1-6} alquil, C_{3-6} cicloalquil,
- C_{5-6} cicloalquenil, heterociclil saturado, aril, heteroaril, aril C_{1-4} alquil y heteroaril C_{1-4} alquil donde el grupo es opcionalmente sustituido por uno o más halos;
- 25 R^{20} es hidrógeno, C_{1-6} alquil o C_{3-6} cicloalquil;

o R^{18} y R^{20} junto con el nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo heterocíclico de 4-a 7- miembros;

R^{21} y R^{22} son independientemente hidrógeno, C_{1-4} alquil, halo C_{1-4} alquil, aril, aril C_{1-4} alquil y benzoil.

5

En particular la presente invención provee un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde:



fórmula (1)

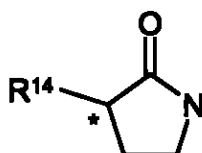
10 Y^1 y Y^2 son ambos O;

z es NR^8 , O o S;

n es 0 o 1;

W es CR^1R^2 o un enlace;

V es un grupo de fórmula (A):



15

fórmula (A)

donde el grupo de fórmula (A) está enlazado por medio del nitrógeno a W de la fórmula (1) y por medio de carbono * a fenil de la fórmula (1);

t es 0 o 1;

20 B es un grupo seleccionado de aril, heteroaril y heterociclil donde cada grupo es opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de nitro, trifluorometil, trifluorometoxi, halo, ciano, C_{1-4} alquil

33

(opcionalmente sustituido por R^9 o C_{1-4} alcoxi o uno o más halo), C_{2-4} alquenil (opcionalmente sustituido por halo o R^9), C_{2-4} alquinil (opcionalmente sustituido por halo o R^9), C_{3-6} cicloalquil (opcionalmente sustituido por R^9 o uno o más halo), C_{5-6} cicloalquenil (opcionalmente sustituido por halo o R^9), aril
 5 (opcionalmente sustituido por halo o C_{1-4} alquil), heteroaril (opcionalmente sustituido por halo o C_{1-4} alquil), heterociclil (opcionalmente sustituido por C_{1-4} alquil), $-SR^{11}$, $-SOR^{11}$, $-SO_2R^{11}$, $-SO_2NR^9R^{10}$, $-NR^9SO_2R^{11}$, $-NHCONR^9R^{10}$, $-OR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-CONR^9R^{10}$ y $-NR^9COR^{10}$; o B es C_{2-4} alquenil o C_{2-4} alquinil, cada uno siendo opcionalmente sustituido por un grupo
 10 seleccionado de C_{1-4} alquil, C_{3-6} cicloalquil, aril, heteroaril y heterociclil el cual es un grupo opcionalmente sustituido por uno o más halo, nitro, ciano, trifluorometil, trifluorometoxi, $-CONHR^9$, $-CONR^9R^{10}$, $-SO_2R^{11}$, $-SO_2NR^9R^{10}$, $-NR^9SO_2R^{11}$, C_{1-4} alquil y C_{1-4} alcoxi;

R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado de C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil,
 15 C_{2-6} alquinil, C_{3-6} cicloalquil y C_{5-6} cicloalquenil grupo el cual puede ser opcionalmente sustituido por halo, ciano, hidroxil o C_{1-4} alcoxi;

R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado de C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{2-6} alquinil, C_{3-6} cicloalquil, C_{5-6} cicloalquenil, aril,
 20 heteroaril y heterociclil grupo el cual puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, nitro, ciano, trifluorometil, trifluorometoxi, C_{1-4} alquil, C_{2-4} alquenil, C_{2-4} alquinil, C_{3-6} cicloalquil (opcionalmente sustituido por uno o más R^{17}), aril (opcionalmente sustituido por uno o más R^{17}), heteroaril (opcionalmente sustituido por uno o
 25 más R^{17}), heterociclil, $-OR^{18}$, $-SR^{19}$, $-SOR^{19}$, $-SO_2R^{19}$, $-COR^{19}$, $-CO_2R^{18}$, $-CONR^{18}R^{20}$, $-NR^{18}COR^{18}$, $-SO_2NR^{18}R^{20}$ y $-NR^{18}SO_2R^{18}$;

o R^1 y R^3 junto con los átomos de carbono a los cuales están enlazados forman un anillo saturado de 3-a 7-miembros opcionalmente conteniendo 1 o 2

36

grupos heteroátomos de NH, O, S, SO y SO₂ donde el anillo es opcionalmente sustituido en carbono por C₁₋₄alquil, fluoro o C₁₋₃alcoxi y/o en nitrógeno por -COC₁₋₃alquil o -SO₂C₁₋₃alquil o uno o más C₁₋₄alquil;

o R³ y R⁴ junto con el átomo de carbono al cual están enlazados forman un

5 anillo saturado de 3-a 7-miembros opcionalmente conteniendo un grupo heteroátomo seleccionado de NH, O, S, SO y SO₂ donde el anillo es opcionalmente sustituido en carbono por C₁₋₄alquil, fluoro o C₁₋₃alcoxi y/o en nitrógeno por -COC₁₋₃alquil o -SO₂C₁₋₃alquil o C₁₋₄alquil;

o R³ y R⁵ juntos con los átomos de carbono a los cuales están enlazados

10 forman un anillo saturado de 3-a 7-miembros opcionalmente conteniendo un grupo heteroátomo seleccionado de NH, O, S, SO y SO₂ donde el anillo es opcionalmente sustituido en carbono por C₁₋₄alquil, fluoro o C₁₋₃alcoxi y/o en nitrógeno por -COC₁₋₃alquil o -SO₂C₁₋₃alquil o C₁₋₄alquil;

o R⁵ y R⁶ juntos con el átomo de carbono al cual están enlazados forman un

15 anillo de 3- a 7-miembros conteniendo un grupo heteroátomo seleccionado de NH, O, S, SO y SO₂ donde el anillo es opcionalmente sustituido en carbono por C₁₋₄alquil, fluoro o C₁₋₃alcoxi y/o en nitrógeno por -COC₁₋₃alquil o -SO₂C₁₋₃alquil o C₁₋₄alquil;

R⁷ es hidrógeno o un grupo seleccionado de C₁₋₆alquil, C₂₋₆alquenil, C₂₋₆alquinil,

20 heteroalquil, C₃₋₇cicloalquil, aril, heteroaril o heterociclil grupo el cual es opcionalmente sustituido por halo, C₁₋₄alquil, C₁₋₄alcoxi, C₃₋₇cicloalquil, heterociclil, aril, heteroaril y heteroalquil; y en donde el grupo del cual R⁷ puede ser seleccionado es opcionalmente sustituido en el grupo y/o en su sustituyente opcional por uno o más sustituyentes independientemente

25 seleccionados de halo, ciano, C₁₋₄alquil, nitro, haloC₁₋₄alquil, heteroalquil, aril, heteroaril, hidroxilC₁₋₄alquil, C₃₋₇cicloalquil, heterociclil, C₁₋₄alcoxiC₁₋₄alquil, haloC₁₋₄alcoxiC₁₋₄alquil, -COC₁₋₄alquil, -OR²¹, -NR²¹R²², -CO₂R²¹, -SR²⁵, -SOR²⁵, -SO₂R²⁵, -NR²¹CO²², -CONR²¹R²² y -NHCONR²¹R²²;

- o R^3 y R^7 juntos con los átomos de carbono a los cuales están enlazados y $(CR^5R^6)_n$ forman un anillo saturado de 5-a 7-miembros opcionalmente conteniendo un grupo heteroátomo seleccionado de NH, O, S, SO y SO_2 donde el anillo es opcionalmente sustituido en carbono por C_{1-4} alquil, fluoro o C_{1-4} alcoxi y/o en nitrógeno por $-COC_{1-3}$ alquil o $-SO_2C_{1-3}$ alquil o C_{1-4} alquil;
- R^8 es hidrógeno o metil;
- R^9 y R^{10} son independientemente hidrógeno, C_{1-6} alquil o C_{3-6} cicloalquil;
- o R^9 y R^{10} juntos con el nitrógeno a los cuales están enlazados forman un anillo heterocíclico de 4- a 7-miembros;
- 10 R^{11} es C_{1-6} alquil o C_{3-6} cicloalquil;
- R^{12} y R^{13} son independientemente seleccionados de hidrógeno, C_{1-6} alquil y C_{3-6} cicloalquil;
- R^{14} es hidrógeno, nitrilo, $-NR^{23}R^{24}$ o C_{1-4} alquil (opcionalmente sustituido por halo, $-OR^{23}$ y
- 15 $-NR^{23}R^{24}$);
- R^{16} , R^{23} y R^{24} son independientemente hidrógeno o C_{1-6} alquil;
- R^{17} es seleccionado de halo, C_{1-6} alquil, C_{3-6} cicloalquil y C_{1-6} alcoxi;
- R^{18} es hidrógeno o un grupo seleccionado de C_{1-6} alquil, C_{3-6} cicloalquil, C_{5-6} cicloalquenil, heterociclil saturada, aril, heteroaril, aril C_{1-4} alquil y heteroaril C_{1-4} alquil grupo el cual es opcionalmente sustituido por uno o más halo;
- 20 R^{19} y R^{25} son independientemente seleccionados de C_{1-6} alquil, C_{3-6} cicloalquil, C_{5-6} cicloalquenil, heterociclil saturada, aril, heteroaril, aril C_{1-4} alquil y heteroaril C_{1-4} alquil grupo el cual es opcionalmente sustituido por uno o más halos;
- 25 R^{20} es hidrógeno, C_{1-6} alquil o C_{3-6} cicloalquil;
- o R^{18} y R^{20} juntos con el nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo heterocíclico de 4-a 7- miembros;

R^{21} y R^{22} son independientemente hidrógeno, C_{1-4} alquil, halo C_{1-4} alquil, aril y aril C_{1-4} alquil.

Como un aspecto adicional se provee un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de fórmula (1).

5

Se debe comprender que, en la medida que algunos de los compuestos de fórmula (1) definidos anteriormente pueden existir en formas ópticamente activas o racémicas en virtud de uno o más carbonos asimétricos o átomos de azufre, la invención incluye en la definición de cualquiera de estas
10 formas ópticamente activas o racémicas la cual posee actividad de inhibición de metaloproteinasas y en particular la actividad de inhibición TACE. La síntesis de formas ópticamente activas se puede llevar a cabo mediante técnicas estándar de química orgánica bien conocidas en el arte, por ejemplo mediante síntesis de materiales de partida ópticamente activos o mediante
15 resolución de una forma racémica. De manera similar, la actividad antes mencionada se puede evaluar usando técnicas de laboratorio estándar mencionadas de aquí en adelante.

Los compuestos de la fórmula (1) se proporcionan por lo tanto como enantiómeros, diastereómeros, isómeros geométricos y atropisómeros.

20 Dentro de la presente invención se debe entender que un compuesto de fórmula (1) o una sal del mismo puede exhibir el fenómeno de tautomerismo y que los diseños de las fórmulas dentro de esta especificación pueden representar solamente una de las posibles formas tautoméricas. Se debe entender que la invención cubre cualquier forma tautomérica que tenga
25 actividad de inhibición de metaloproteinasas y en particular la actividad de inhibición TACE y no debe ser limitada solamente a cualquier forma tautomérica utilizada dentro del diseño de las fórmulas.

También se debe comprender que ciertos compuestos de fórmula (1) y sales del mismo pueden existir en formas de solvato o no solvato tales como, por ejemplo, formas hidratadas. Se debe entender que la invención comprende todas las formas solvatadas que tienen actividad de inhibición 5 metaloproteinasa y en particular actividad de inhibición TACE.

También se debe comprender que ciertos compuestos de fórmula (1) pueden exhibir polimorfismo, y que la invención comprende todas aquellas formas que poseen actividad de inhibición de metaloproteinasas y en particular la actividad de inhibición TACE.

10 La presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (1) como se define en el presente así como también a sales de la misma. Las sales para uso en las composiciones farmacéuticas serán sales farmacéuticamente aceptables, pero otras sales pueden ser útiles en la producción de compuestos de fórmula (1) y sus sales farmacéuticamente 15 aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables de la invención pueden, por ejemplo, incluir sales de adición ácida de compuestos de fórmula (1) como se definió en el presente las cuales son suficientemente básicas para formar tales sales. Tales sales de adición ácida incluyen pero no están limitadas a clorhidrato, bromohidrato, citrato y sales maleato y sales formadas con ácido 20 fosfórico y sulfúrico. Además donde los compuestos de fórmula (1) sean suficientemente ácidos, las sales son sales base y los ejemplos incluyen pero no se limitan a, sales de metal alcalino por ejemplo sodio o potasio, y sales de metal alcalino térreo por ejemplo calcio o magnesio, o sales aminas orgánicas por ejemplo trietilamina o tres-(2-hidroxietil)amina.

25 Los compuestos de fórmula (1) se pueden proveer también como ésteres hidrolizables *in vivo*. Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de fórmula (1) conteniendo un grupo carboxi o hidroxí es, por ejemplo un éster farmacéuticamente aceptable el cual se desdobla en el cuerpo humano o

animal para producir el ácido precursor o alcohol. Tales ésteres se pueden identificar mediante la administración, por ejemplo, intravenosamente a un animal de prueba, el compuesto bajo prueba y subsecuentemente examinando el fluido corporal del animal de prueba.

- 5 Esteres apropiados farmacéuticamente aceptables para carboxi incluyen ésteres C_{1-8} alcoximetil por ejemplo metoximetil, ésteres C_{1-8} alkanoiloximetil por ejemplo pivaloiloimetil, ésteres ftalidil, ésteres C_{3-8} cicloalcoxicarbonoiloxi C_{1-8} alquil por ejemplo 1-ciclohexilcarbonoiloxietyl; ésteres 1,3-dioxolen-2-onilmetil por ejemplo 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetil; y
- 10 ésteres C_{1-8} alcoxicarbonoiloxietyl por ejemplo 1-metoxicarbonoiloxietyl y se pueden formar en cualquier grupo carboxi en los compuestos de esta invención.

- Esteres apropiados farmacéuticamente aceptables para hidroxil incluyen ésteres inorgánicos tales como ésteres fosfato (incluyendo ésteres
- 15 cíclicos fosfoamídicos) y éteres α -aciloxialquil y compuestos relacionados los cuales resultan de la hidrólisis *in vivo* de la degradación del éster para producir el grupo/s precursor hidroxil. Ejemplos de éteres α -aciloxialquil incluyen acetoximetoxi y 2,2-dimetilpropioniloimetoxi. Una selección de ésteres hidrolizables *in vivo* formantes de grupos para hidroxil incluyen C_{1-10} alkanoil,
- 20 por ejemplo formil, acetil; benzoil; fenilacetil; benzoil sustituido y fenilacetil, C_{1-10} alcoxicarbonoil (para producir ésteres alquil carbonato), por ejemplo etoxicarbonoil; di-(C_{1-4})alquilcarbamoil y N-(di-(C_{1-4})alquilaminoetyl)-N-(C_{1-4})alquilcarbamoil (para producir carbamatos); di-(C_{1-4})alquilaminoacetil y carboxiacetil. Ejemplos de sustituyentes de anillo en fenilacetil y benzoil
- 25 incluyen aminometil, (C_{1-4})alquilaminometil y di-((C_{1-4})alquil)aminometil, y mofolina o piperazina ligados de un átomo de nitrógeno en el anillo vía un grupo ligante metileno a la posición 3- o 4- del anillo benzoil. Otros ésteres hidrolizables *in vivo* interesantes incluyen, por ejemplo, $R^A C(O)O(C_{1-8})alquil-$

CO-, en donde R^A es por ejemplo, benziloxi-(C₁₋₄)alquil, o fenil). Sustituyentes apropiados en un grupo fenilo en tales ésteres incluyen, por ejemplo, 4-(C₁₋₄)piperazinil-(C₁₋₄)alquil, piperazinil-(C₁₋₄)alquil y mofolino-(C₁₋₄)alquil.

5 En esta especificación el término genérico "alquil" incluye ambos grupos alquilos de cadena-recta y de cadena ramificada. Sin embargo referencias a grupos alquil individuales tales como un "propil" son específicos para la versión de cadena recta solamente y las referencias a grupos alquil individuales de cadena ramificada tales como el *tert*-butil son específicas
10 únicamente para la versión de cadena ramificada. Por ejemplo, "C₁₋₃alquil" incluye metil, etil, propil e isopropil, ejemplos de "C₁₋₄alquil" incluyen los ejemplos de "C₁₋₃alquil" y butil y *tert*-butil y ejemplos de "C₁₋₆alquil" incluyen los ejemplos de "C₁₋₄alquil" y adicionalmente pentil, 2,3-dimetilpropil, 3-metilbutil and hexil. Una convención análoga se aplica a otros términos genéricos, por
15 ejemplo "C₂₋₄alquenil" incluye vinil, alil y 1-propenil y ejemplos de "C₂₋₆alquenil" incluyen los ejemplos de "C₂₋₄alquenil" y adicionalmente 1-butenil, 2-butenil, 3-butenil, 2-metilbut-2-enil, 3-metilbut-1-enil, 1-pentenil, 3-pentenil y 4-hexenil. Ejemplos de "C₂₋₄alquinil" incluyen etinil, 1-propinil, 2-propinil, 3-butinil y ejemplos de "C₂₋₆alquinil" incluyen los ejemplos de "C₂₋₄alquinil" y
20 adicionalmente 2-pentinil, hexinil y 1-metilpent-2-inil. Donde se dan ejemplos para términos genéricos, se debe tener en cuenta que éstos ejemplos no son limitantes.

"Cicloalquil" es un anillo monocíclico, alquil saturado. El término "C₃₋₄cicloalquil" incluye ciclopropil y ciclobutil. El término "C₃₋₅cicloalquil" incluye
25 "C₃₋₄cicloalquil y ciclopentil. El término "C₃₋₆cicloalquil" incluye "C₃₋₅cicloalquil", y ciclohexil. El término "C₃₋₇cicloalquil" incluye "C₃₋₆cicloalquil" y adicionalmente cicloheptil. El término "C₃₋₁₀cicloalquil" incluye "C₃₋₇cicloalquil" y adicionalmente cicloroctil, ciclononil y ciclodecil.

40

"Cicloalquenil" es un anillo monocíclico conteniendo 1, 2, 3 o 4 enlaces dobles. Ejemplos de "C₅₋₆cicloalquenil" son ciclopentenil, ciclohexenil y ciclohexadiena y ejemplos de "C₅₋₁₀cicloalquenil" incluyen los ejemplos de "C₅₋₆cicloalquenil" y ciclooctatrieno.

- 5 A menos que se especifique de otra manera "aril" es monocíclico o bicíclico. Ejemplos de "aril" por lo tanto incluyen fenil (un ejemplo de aril monocíclico) y naftil (un ejemplo de aril bicíclico).

Ejemplos de "arilC₁₋₄alquil" son benzil, feniletil, naftilmetil y naftiletil.

- 10 A menos que se especifique de otra manera "heteroaril" es un anillo aril monocíclico o bicíclico conteniendo de 5 a 10 átomos en el anillo de los cuales 1, 2, 3 o 4 son seleccionados de nitrógeno, azufre u oxígeno donde el anillo de nitrógeno o sulfuro puede ser oxidizado. Ejemplos de heteroaril son piridil, imidazolil, quinolinil, cinnolil, pirimidinil, tienil, pirrolil, pirazolil, tiazolil,
- 15 oxazolil, isoxazolil, pirazinil, piridoimidazolil, benzimidazolil, benzofuranil, benzotienil, indolil, benzotiazolil, benzotriazolil, benzisoxazolil, benzisotiazolil, indazolil, indolizinil, isobenzofuranil, quinazolinil, imidazopiridinil y pirazolopiridinil. Preferiblemente heteroaril es piridil, imidazolil, quinolinil, pirimidinil, tienil, pirazolil, tiazolil, oxazolil y isoxazolil. Más preferiblemente
- 20 heteroaril es piridil, imidazolil y pirimidinil. Ejemplos de "heteroaril monocíclico" son piridil, imidazolil, pirimidinil, tienil, pirrolil, pirazolil, tiazolil, oxazolil, isoxazolil y pirazinil. Ejemplos de "heteroaril bicíclico" son quinolinil, quinazolinil, cinnolinil, piridoimidazolil, benzimidazolil, benzofuranil, benzotienil, indolil, benzotiazolil, benzotriazolil, benzesoxazolil, benzesothiazolil, indazolil,
- 25 indolizinil, isobenzofuranil, quinazolinil, imidazopiridinil y pirazolopiridinil. Los ejemplos preferidos de B cuando B es heteroaril son aquellos ejemplos de heteroaril bicíclico.

43

Ejemplos de "heteroarilC₁₋₄alquil" son piridilmetil, piridiletil, pirimidiniletil, pirimidinilpropil, pirimidinilbutil, imidazolilpropil, imidazolilbutil, quinolinilpropil, 1,3,4-triazolilpropil y oxazolilmetil.

"Heterocicli" es un anillo saturado, no saturado o parcialmente saturado, monocíclico o bicíclico (a menos que se afirme de otra manera) 5 conteniendo de 4 a 12 átomos de los cuales 1, 2, 3 o 4 átomos en el anillo son escogidos de nitrógeno, azufre u oxígeno, los cuales pueden, a menos que se especifique de otra manera, ser carbono o nitrógeno ligados, en donde un grupo -CH₂- puede ser reemplazado opcionalmente por un -C(O)-; y donde al 10 menos que se afirme lo contrario un nitrógeno en el anillo o un átomo de azufre es oxidizado opcionalmente para formar el N-óxido o S-óxido(s); un anillo -NH es opcionalmente sustituido por acetil, fomil, metil o mesil; y un anillo es opcionalmente sustituido por uno o más halo. Ejemplos y valores apropiados del término "heterocicli" son piperidinil, *N*-acetilpiperidinil, *N*-metilpiperidinil, 15 *N*-fomilpiperazinil, *N*-mesilpiperazinil, homopiperazinil, piperazinil, azetidil, oxetanil, mofolinil, tetrahidroesoquinolinil, tetrahidroquinolinil, indolinil, piranil, dihidro-2*H*-piranil, tetrahidrofuranil, 2,5-dioximidazolidinil, 2,2-dimetil-1,3-dioxolanil y 3,4-dimetilenedioxifenil. Los valores preferidos son 3,4-dihidro-2*H*-piran-5-il, tetrahidrofuran-2-il, 2,5-20 dioximidazolidinil, 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-2-il y 3,4-metilenedioxifenil. Otros valores son piridoimidazolil, benzimidazolil, benzofuranil, benzotienil, indolil, benzotiazolil, benzotriazolil, benzisoxazolil, benzisotiazolil, indazolil, indolizinil, isobenzofuranil, quinazolinil, imidazopyridinil, pirazolopiridinil, indolinil, tetrahidroquinolina, tetrahidroisoquinolina y isoindolinil. Ejemplos de heterocicli 25 monocíclico son piperidinil, *N*-acetilpiperidinil, *N*-metilpiperidinil, *N*-fomilpiperazinil, *N*-mesilpiperazinil, homopiperazinil, piperazinil, azetidil, oxetanil, mofolinil, piranil, tetrahidrofuranil, 2,5-dioximidazolidinil y 2,2-dimetil-1,3-dioxolanil. Ejemplos de heterocicli bicíclico son piridoimidazolil,

benzimidazolil, benzofuranil, benzotienil, indolil, benzotiazolil, benzotriazolil, benzisoxazolil, benzisothiazolil, indazolil, indolizinil, isobenzofuranil, quinazolinil, imidazopiridinil, pirazolopiridinil, indolinil, tetrahidroquinolinil, tetrahidroisoquinolinil, isoindolinil. 2,3-metilenedioxifenil, y 3,4-
5 metilenedioxifenil. Ejemplos de heterociclos saturados son piperidinil, pirrolidinil y morfolinil.

El término "halo" se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo.

Ejemplos de "C₁₋₃alcoxi" y "C₁₋₄alcoxi" incluyen metoxi, etoxi, propoxi y isopropoxi. Ejemplos de "C₁₋₆alcoxi" incluyen los ejemplos de
10 "C₁₋₄alcoxi" y adicionalmente pentiloxi, 1-etilpropoxi y hexiloxi.

"Heteroalquil" es alquil conteniendo por lo menos un átomo de carbono y con al menos un átomo de carbono reemplazado por un grupo hetero seleccionado independientemente de N, O, S, SO, SO₂, (un grupo hetero siendo un heteroátomo hetero o un grupo de átomos). Ejemplos
15 incluyen -CH₂OCH₃, -CH₂SH y -OC₂H₅.

"HaloC₁₋₄alquil" es un grupo sustituido C₁₋₄alquil por uno o más halo. Ejemplos de "haloC₁₋₄alquil" incluyen fluorometil, trifluorometil, 1-cloroetil, 2-cloroetil, 2-bromopropil, 1-fluoroisopropil y 4-clorobutil. Ejemplos de
"haloC₁₋₆alquil" incluyen los ejemplos de "haloC₁₋₄alquil" y 1-cloropentil, 3-
20 cloropentil y 2-fluorohexil.

Ejemplos de "hidroxiC₁₋₄alquil" incluyen hidroximetil, 1-hidroxietil, 2-hidroxietil, 2-hidroxipropil, 1-hidroxiesopropil y 4-hidroxibutil.

Ejemplo de "C₁₋₄alcoxiC₁₋₄alquil" incluye metoximetil, etoximetil, metoxietil, metoxipropil y propoxibutil.

25 "HaloC₁₋₄alcoxiC₁₋₄alquil" es un grupo C₁₋₄alcoxiC₁₋₄alquil sustituido en C₁₋₄alcoxi por uno o más halo. Ejemplos de "haloC₁₋₄alcoxiC₁₋₄alquil" incluyen 1-(clometoxi)etil, 2-fluoroetoximetil, trifluorometoximetil, 2-(4-bromobutoxi)etil y 2-(2-iodoetoxi)etil.

Ejemplos de "carboxiC₁₋₄alquil" incluyen carboximetil, 2-carboxietil y 2-carboxipropil.

Los anillos heterocíclicos son anillos que contienen 1, 2 o 3 átomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los anillos "Heterocíclicos de 5 a 7-miembros" son pirrolidinil, piperidinil, piperazinil, homopiperidinil, homopiperazinil, tiomorfolinil, tiopiranil y morfolinil. Los anillos "Heterocíclicos de 4 a 7-miembros" incluyen los ejemplos de "heterocíclicos de 5 a 7 miembros" y adicionalmente acetidinil.

Ejemplos de anillos saturados de 3 a 7 miembros conteniendo opcionalmente 1 o 2 grupos heteroátomos seleccionados de NH, O, S, SO o SO₂ incluyen ciclopropil, ciclohexano, ciclopentano, piperidina, pirrolidina, morfolina, tetrahidofuran y tetrahidropiran. Ejemplos de anillos saturados de 5-a 7-miembros contienen opcionalmente un grupo heteroátomo seleccionado de NH, O, S, SO o SO₂ incluye ciclohexano, ciclopentano, piperidina, pirrolidina, tetrahidrofuran y tetrahidropiran.

Donde los sustituyentes opcionales son seleccionados de "uno o más" grupos o sustituyentes se debe entender que esta definición incluye todos los sustituyentes escogidos de uno de los grupos específicos o los sustituyentes escogidos de dos o más de los grupos especificados. Preferiblemente "uno o mas" significa "1, 2 o 3" y esto es particularmente el caso cuando el caso o sustituyente es halo. "Uno o mas" puede también significar "1 o 2".

Los compuestos de la presente invención han sido nombrados con la ayuda de software de computador (ACD/Name version 5.09).

25

Los valores preferidos de z, n, W, t, B, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R¹² y R¹³ son los siguientes. Tales valores se pueden utilizar donde sea apropiado con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o incorporaciones

definidas en el presente.

En un aspecto de la invención z es NR^8 .

En un aspecto de la invención n es 1. En otro aspecto n es 0.

En un aspecto de la invención W es CR^1R^2 . En un aspecto
5 adicional W es un enlace.

En un aspecto de la invención t es 0. En otro aspecto t es 1.

En un aspecto de la invención, B es un grupo seleccionado de aril, heteroaril y heterociclicil en donde cada grupo es opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de nitro,
10 trifluorometil, trifluorometoxi, halo, C_{1-4} alquil (opcionalmente sustituido por uno o más halo), C_{2-4} alquinil, heteroaril, $-OR^9$, ciano, $-NR^9R^{10}$, $-CONR^9R^{10}$ y $-NR^9COR^{10}$; o B es C_{2-4} alquenil o C_{2-4} alquinil opcionalmente sustituido por C_{1-4} alquil, C_{3-6} cicloalquil o heterociclicil. En otro aspecto B es un grupo
15 seleccionado de aril bicíclico o heteroaril bicíclico en donde cada grupo es opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de nitro, trifluorometil, trifluorometoxi, halo, C_{1-4} alquil (opcionalmente sustituido por uno o más halo), C_{2-4} alquinil, heteroaril, $-OR^9$, ciano, $-NR^9R^{10}$, $-CONR^9R^{10}$ y $-NR^9COR^{10}$; o B es C_{2-4} alquenil o C_{2-4} alquinil
20 opcionalmente sustituido por C_{1-4} alquil, C_{3-6} cicloalquil o heterociclicil. En otro aspecto, B es fenil, naftil, piridil, quinolinil, isoquinolinil, tienopiridil, 1,8-naftiridinil, 2,3-metilenedioxifenil, 3,4-metilenedioxifenil, 1,6-naftiridinil, tienopirimidinil, piridoimidazolil, benzimidazolil, benzofuranil, benzotienil, indolil, benzotiazolil, benzotriazolil, benzisoxazolil, benzisotiazolil, indazolil, indolizinil, isobenzofuranil, quinazolinil, imidazopiridinil, pirazolopiridinil, indolinil,
25 tetrahydroquinolinil, tetrahydroisoquinolinil o isoindolinil, en donde cada uno es opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de nitro, trifluorometil, trifluorometoxi, halo, C_{1-4} alquil (opcionalmente sustituido por uno o más fluoro), C_{2-4} alquinil, heteroaril, $-OR^9$,

ciano, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ y $-\text{NR}^9\text{COR}^{10}$; o B es vinilo o etinil opcionalmente
 sustituido por C_{1-4} alquil. En otro aspecto B es fenil, naftil, piridil, quinolinil,
 isoquinolinil, tieno[2,3-*b*]piridil, tieno[3,2-*b*]piridil, 1,8-naftiridinil, 2,3-
 metilenedioxifenil, 3,4-metilenedioxifenil, 1,6-naftiridinil, tieno[2,3-*d*]pirimidinil o
 5 tieno[3,2-*d*]pirimidinil en donde cada uno es opcionalmente sustituido por uno
 o más grupos independientemente seleccionados de trifluorometil,
 trifluorometoxi, fluoro, cloro, bromo, metil, isopropil, etinil, ciano, acetamido,
 propiloxi, isopropiloxi, metoxi, nitro, pirrolidinilcarbonoil, *N*-propilcarbamoil,
 pirrolidinil, piperidinil, esoxazolil, pirazolil, imidazolil, oxazolil, tiazolil, pirimidinil y
 10 piridil; o B es vinilo o etinil opcionalmente sustituido por metil o etil. En un
 aspecto adicional B es quinolin-4-il, naftil, 2-metilquinolin-4-il, 3-metilnaftil, 7-
 metilquinolin-5-il, 6-metilquinolin-8-il, 7-metilesoquinolin-5-il, 6-metiltieno[2,3-
b]piridil, 5-metiltieno[3,2-*b*]piridil, 2-metil-1,8-naftiridinil, 2-trifluorometilquinolin-
 4-il, 2-etinilquinolin-4-il, 7-cloroquinolin-5-il, 7-fluoro-2-metilquinolin-4-il, 2-metil-
 15 *N*-oxoquinolin-4-il, 3-metilesoquinolin-1-il, 5-fluoro-2-metilquinolin-4-il, 2,6-
 dimetilpirid-4-il, 2,5-dimetilpiridin-4-il, 2,5-dimetilfenil, 2,5-difluorofenil, 2,6-
 difluoro-3-metilfenil, 2-cloro-6-fluorofenil, 5-fluoro-2-metilfenil, 2,6-difluorofenil,
 2,6-diclorofenil, 3,5-dimetilfenil, 2,3-metilenedioxifenil, 3,4-metilenedioxifenil, 5-
 fluoro-2-metilpiridinil, 1-metilquinolinil, 7-cloroquinolin-4-il, 8-cloroquinolin-4-il, 3-
 20 cloo-5-trifluorometilpirid-2-il, 3,5-dicloropirid-2-il, 6-cloroquinolin-4-il, 5-
 metiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il, 7-metiltieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il, 8-fluoroquinolin-
 4-il, 6-fluoroquinolin-4-il, 2-metilquinolin-4-il, 6-cloro-2-metilquinolin-4-il, 1,6-
 naftiridin-4-il, tieno[3,2-*b*]pirid-7-il, 2-cloro-5-fluorofenil, etinil, prop-1-enil, prop-
 1-inil o but-1-inil. En otro aspecto de la invención B es un grupo seleccionado
 25 de quinolinil, piridil y fenil en donde cada grupo es opcionalmente sustituido por
 uno o más metil, trifluorometil, trifluorometoxi, halo o esoxazolil. En un aspecto
 adicional B es aril, heteroaril o C_{2-4} alquinil opcionalmente sustituido por halo o
 C_{1-4} alquil. En otro aspecto B es 2-metilquinolin-4-il, 2,5-dimetilfenil, 2,5-

dimetilpirid-4-il, fenil, 3,5-difluorfenil o prop-1-il. En un aspecto adicional de la invención B es 2-metilquinolin-4-il, 2,5-dimetilfenil o 2,5-dimetilpirid-4-il. Y todavía en otro aspecto B es 2-metilquinolin-4-il o 2,5-dimetilfenil.

En un aspecto de la invención R^1 es hidrógeno o metil.

5 En un aspecto de la invención R^2 es hidrógeno o metil.

En un aspecto de la invención R^3 es hidrógeno, metil, etil, propil o fenil. En otro aspecto R^3 es hidrógeno o metil.

En un aspecto de la invención R^1 y R^3 juntos con los átomos de carbono a los cuales están enlazados forman un anillo 2,2-dimetiltiomorfolina, 10 piperidina, pirrolidina, piperazina, morfolina, ciclopentano o ciclohexano.

En un aspecto de la invención R^4 es hidrógeno o metil. En otro aspecto R^4 es hidrógeno.

En un aspecto de la invención R^3 y R^4 juntos forman un anillo pirrolidina, un anillo piperidina, un anillo tetrahydrofurano o un anillo 15 tetrahidropiran. En otro aspecto R^3 y R^4 juntos forman un anillo pirrolidina o un anillo tetrahydro-2H-pirano.

En un aspecto de la invención R^5 es hidrógeno o metil.

En un aspecto de la invención R^3 y R^5 juntos con los átomos de carbono a los cuales están enlazados forman un anillo piperidina 20 opcionalmente sustituido por metil.

En un aspecto de la invención R^6 es hidrógeno o metil.

En un aspecto de la invención R^7 es hidrógeno o un grupo seleccionado de C_{1-6} alquil, C_{3-7} cicloalquil, aril, heteroaril o heterocicilil grupo el cual es opcionalmente sustituido por heterocicilil, aril y heteroaril; y en donde el 25 grupo del cual R^7 puede ser seleccionado es sustituido opcionalmente en el grupo y/o en su sustituyente opcional por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, ciano, C_{1-4} alquil, $-COC_{1-3}$ alquil, $-SO_2C_{1-3}$ alquil, $-OR^{21}$, $-NR^{21}R^{22}$, $-CO_2R^{21}$, $-NR^{21}COR^{22}$, $-NR^{21}CO_2R^{22}$ y -

CONR²¹R²². En otro aspecto R⁷ es hidrógeno o un grupo seleccionado de C₁₋₄alquil, arilC₁₋₄alquil, heteroarilC₁₋₄alquil, heterociclicC₁₋₄alquil, aril, heteroaril, heterociclic y C₃₋₅cicloalquil cuyo grupo es opcionalmente sustituido por ciano, C₁₋₄alquil, halo, -OR²¹, -NR²¹R²², -COC₁₋₃alquil y -SO₂C₁₋₃alquil. En un

5 aspecto adicional R⁷ es hidrógeno o un grupo seleccionado de C₁₋₄alquil, tetrahidrofuran, tetrahidropiran, pirrolidinil, piperidinil y morfolinil opcionalmente sustituido por metil, etil, metoxi, etoxi, fluoro, -COC₁₋₃alquil o -SO₂C₁₋₃alquil. En un aspecto adicional R⁷ es seleccionado de hidrógeno, metil, etil, propil, isopropil, ciclopropil, butil, *tert*-butil, isobutil, 1-hidroxietil, 2-hidroxietil, 3-

10 hidroxipropil, aminometil, 2-cianoetil, fenil, piridil, benzil, 3-metilbenzil, feniletil, 4-clorofeniletil, 4-fluorofeniletil, fenilpropil, 4-clorofenilpropil, 4-fluorofenilpropil, piperazin-1-ilmetil, 4-metilpiperazin-1-iletil, morfolin-4-ilpropil, pirimidin-2-iletil, pirimidin-2-ilpropil, pirimidin-2-ilbutil, 5-fluoropirimidin-2-ilpropil, imidazol-1-ilpropil, imidazol-1-ilbutil, 1,3,4-triazolilpropil, piperidinil, carbamoilfenil,

15 tetrahidro-2H-piranil, tetrahidro-2H-piranilmetil, pirid-2-ilmetil, pirid-4-ilmetil, pirid-3-ilmetil, piperidin-4-ilmetil, N-(metilcarbamoil)piperidin-4-il, N-(*tert*-butoxicarbamoil)piperidin-4-il, benziloxietil, N-(*tert*-butoxicarbamoil)piperidin-4-ilmetil, (3,4,4-trimetil-2,5-dioximidazolidin-1-il)metil, metoximetil, metoxietil and N-benzoil-N-fenilaminometil. En un aspecto R⁷ es seleccionado de hidrógeno,

20 C₁₋₄alquil, haloC₁₋₄alquil, hidroxilC₁₋₄alquil, C₁₋₄alcoxiC₁₋₄alquil and aril. En otro aspecto R⁷ es hidrógeno, metil, hidroximetil, isobutil o fenil.

En un aspecto de la invención R³ y R⁷ juntos con los átomos de carbono a los cuales están enlazados y (CR⁵R⁶)_n forman un anillo piperidinil, pirrolidinil, piperazina o morfolina.

25 En un aspecto de la invención R⁸ es hidrógeno.

En un aspecto de la invención R⁹ es hidrógeno o metil.

En un aspecto de la invención R¹⁰ es hidrógeno o metil.

En un aspecto de la invención R¹¹ es metil.

En un aspecto de la invención R^{12} es hidrógeno o metil.

En un aspecto de la invención R^{13} es hidrógeno o metil.

En un aspecto de la invención R^{14} es hidrógeno, $-NR^{23}R^{24}$ o C_{1-4} alquil (opcionalmente sustituido por halo, $-OR^{23}$ y $-NR^{23}R^{24}$. En un aspecto
5 R^{14} es hidrógeno, metil o amino.

En un aspecto de la invención R^{16} es hidrógeno o metil.

En un aspecto de la invención R^{17} es seleccionado de fluoro, cloro, metil o metoxi.

En un aspecto de la invención R^{19} es un grupo seleccionado de
10 C_{1-6} alquil, aril y aril C_{1-4} alquil donde el grupo es sustituido por halo. En otro aspecto R^{19} es un grupo seleccionado de metil, fenil y benzil donde el grupo es opcionalmente sustituido por cloro. En un aspecto R^{19} es metil.

En un aspecto de la invención R^{18} es hidrógeno o un grupo seleccionado de C_{1-6} alquil, aril y aril C_{1-4} alquil cuyo grupo es opcionalmente
15 sustituido por halo. En otro aspecto R^{18} es hidrógeno o un grupo seleccionado de metil, fenil y benzil cuyo grupo es opcionalmente sustituido por cloro.

En un aspecto de la invención R^{20} es hidrógeno o metil.

En un aspecto de la invención R^{21} es hidrógeno, metil, etil, fenil o benzil.

En otro aspecto R^{21} es hidrógeno.

20 En un aspecto R^{22} es hidrógeno, metil, etil, fenil o benzil. En otro aspecto R^{22} es hidrógeno o metil.

En un aspecto de la invención R^{23} es hidrógeno o metil.

En un aspecto de la invención R^{24} es hidrógeno o metil.

En un aspecto de la invención R^{25} es un grupo seleccionado de
25 C_{1-6} alquil, aril y aril C_{1-4} alquil cuyo grupo es opcionalmente sustituido por halo. En otro aspecto R^{25} es un grupo seleccionado de metil, fenil y benzil cuyo grupo es opcionalmente sustituido por cloro. En un aspecto de la invención R^{25} es metil.

Una clase de compuesto preferido de la fórmula (1) en donde:

Y^1 y Y^2 son juntos O;

z es NR^8 ;

5 n es 0 o 1;

W es CR^1R^2 o un enlace;

V es un grupo de fórmula (A);

t es 1;

B es un grupo seleccionado de aril, heteroaril y heterociclil en donde cada
10 grupo es opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente
seleccionados de nitro, trifluorometil, trifluorometoxi, halo, C_{1-4} alquil
(opcionalmente sustituido por uno o más halo), C_{2-4} alquinil, heteroaril, $-OR^9$,
ciano, $-NR^9R^{10}$, $-CONR^9R^{10}$ y $-NR^9COR^{10}$; o B es C_{2-4} alquenil o C_{2-4} alquinil
opcionalmente sustituido por C_{1-4} alquil, C_{3-6} cicloalquil o heterociclil.

15 R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno o metil;

R^3 es hidrógeno, metil, etil, propil o fenil;

R^4 , R^5 , R^6 , R^9 , R^{10} , R^{12} , R^{23} y R^{24} son independientemente hidrógeno o metil;

R^7 es hidrógeno o un grupo seleccionado de C_{1-6} alquil, C_{3-7} cicloalquil, aril,
heteroaril o heterociclil cuyo grupo es opcionalmente sustituido por heterociclil,
20 aril y heteroaril; y en donde el grupo del cual R^7 puede ser seleccionado es
opcionalmente sustituido en el grupo y/o en sus sustituyentes opcionales
seleccionados de halo, ciano, C_{1-4} alquil, $-COC_{1-3}$ alquil, $-SO_2C_{1-3}$ alquil, $-OR^{21}$, -
 $NR^{21}R^{22}$, $-CO_2R^{21}$, $-NR^{21}COR^{22}$, $-NR^{21}CO_2R^{22}$ y $-CONR^{21}R^{22}$;

R^8 es hidrógeno;

25 R^{14} es hidrógeno, $-NR^{23}R^{24}$ o C_{1-4} alquil (opcionalmente sustituido por halo, -
 OR^{23} o $-NR^{23}R^{24}$); y

R^{21} y R^{22} son independientemente hidrógeno, metil, etil, fenil o benzil.

Otra clase preferida de compuestos es de fórmula (1) en donde:

Y^1 and Y^2 son juntas O;

z es NR^6 ;

n es 0 o 1;

W es CR^1R^2 o un enlace;

5 V es un grupo de fórmula (A);

t es 1;

B es fenil, naftil, piridil, quinolinil, isoquinolinil, tienopiridil, 1,8-naftiridinil, 2,3-metilenedioxifenil, 3,4-metilenedioxifenil, 1,6-naftiridinil, tienopirimidinil, piridoimidazolil, benzimidazolil, benzofuranil, benzotienil, indolil, benzotiazolil,

10 benzotriazolil, benzisoxazolyl, benzisothiazolil, indazolil, indolizinil, isobenzofuranil, quinazolinil, imidazopiridinil, pirazolopiridinil, indolinil, tetrahydroquinolinil, tetrahydroisoquinolinil o isoindolinil, donde cada uno es opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de nitro, trifluometil, trifluometoxi, halo, C_{1-4} alquil
15 (opcionalmente sustituido por uno o más fluoro), C_{2-4} alquil, heteroaril, $-OR^9$, ciano, $-NR^9R^{10}$, $-CONR^9R^{10}$ y $-NR^9COR^{10}$; o B es vinil o etinil opcionalmente sustituido por C_{1-4} alquil;

R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno o metil;

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^9 , R^{10} , R^{12} y R^{13} son independientemente hidrógeno o metil; y

20 R^7 es hidrógeno, C_{1-4} alquil, halo C_{1-4} alquil, hidroxio C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcoxi C_{1-4} alquil o aril;

R^8 es hidrógeno; y

R^{14} es hidrógeno, metil o amino.

25 Otra clase preferida de compuestos es de fórmula (1) en donde:

Y^1 y Y^2 son juntos O;

z es NR^6 ;

n es 0 o 1;

W es CR^1R^2 o un enlace;

V es un grupo de fórmula (A);

t es 1;

B es aril, heteroaril o C_{1-4} alquínil opcionalmente sustituido por halo o C_{1-4} alquil;

5 R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno o metil;

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{12} y R^{13} son independientemente hidrógeno o metil; y

R^7 es hidrógeno, C_{1-4} alquil, halo C_{1-4} alquil, hidroxio C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcoxi C_{1-4} alquil o aril.

R^8 es hidrógeno; y

10 R^{14} es hidrógeno, metil o amino.

Otra clase preferida de compuestos es de fórmula (1) en donde:

Y^1 y Y^2 son juntos O;

z es NR^8 ;

15 n es 0;

W es un enlace;

V es un grupo de fórmula (A);

t es 1;

B es un grupo seleccionado de aril, heteroaril y heterociclil donde cada grupo
20 es opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente
seleccionado de nitro, trifluorometil, trifluorometoxi, halo, C_{1-4} alquil
(opcionalmente sustituido por uno o más halo), C_{2-4} alquínil, heteroaril, $-OR^9$,
ciano, $-NR^9R^{10}$, $-CONR^9R^{10}$ y $-NR^9COR^{10}$; o B es C_{2-4} alquenil o C_{2-4} alquínil
opcionalmente sustituido por C_{1-4} alquil, C_{3-6} cicloalquil o heterociclil;

25 R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^9 , R^{10} , R^{12} y R^{13} son independientemente hidrógeno o metil; y

R^7 es hidrógeno, C_{1-4} alquil, halo C_{1-4} alquil, hidroxio C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcoxi C_{1-4} alquil o aril.

R^8 es hidrógeno; y

R^{14} es hidrógeno, metil o amino.

Otra clase preferida de compuestos es de fórmula (1) en donde:

Y^1 y Y^2 son juntos O;

5 z es NR^8 ;

n es 0;

W es un enlace;

V es un grupo de fórmula (A);

t es 1;

10 B es aril, heteroaril o C_{1-4} alquil opcionalmente sustituido por halo o C_{1-4} alquil

R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno o metil;

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{12} y R^{13} son independientemente hidrógeno o metil; y

R^7 es hidrógeno, C_{1-4} alquil, halo C_{1-4} alquil, hidroxio C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcoxi C_{1-4} alquil o aril.

15 R^8 es hidrógeno; y

R^{14} es hidrógeno, metil o amino.

En otro aspecto de la invención, los compuestos preferidos de la misma son cualquiera de los siguientes:

20 (R/S)-5-(1-{3-metil-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)fenil]-2-oxopirrolidin-1-il}etil)imidazolidina-2,4-diona;

(R/S)-5-{3-metil-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)fenil]-2-oxopirrolidin-1-ilmetil}imidazolidina-2,4-diona;

5-metil-5-{3-metil-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)fenil]-2-oxopirrolidin-1-

25 ilmetil}imidazolidina-2,4-diona;

5-{3-amino-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)fenil]-2-oxopirrolidin-1-

ilmetil}imidazolidina-2,4-diona diclorhidrato;

5-[3-(4-benziloxifenil)-3-metil-2-oxopirrolidin-1-ilmetil]imidazolidina-2,4-diona;

- 5-{3-metil-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)fenil]-2-oxopirrolidin-1-ilmetil}-5-fenilimidazolidina-2,4-diona;
- 5-isobutil-5-{3-metil-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)fenil]-2-oxopirrolidin-1-ilmetil}imidazolidina-2,4-diona;
- 5-[(3-{4-[(2,5-dimetilbenzil)oxi]fenil}-3-metil-2-oxopirrolidin-1-il)metil]imidazolidina-2,4-diona;
- 5-[(3-{4-[(3,5-difluorobenzil)oxi]fenil}-3-metil-2-oxopirrolidin-1-il)metil]imidazolidina-2,4-diona;
- 5-[(3-{4-(but-2-in-1-iloxi)fenil}-3-metil-2-oxopirrolidin-1-il)metil]imidazolidina-2,4-diona;
- 5-hidroximetil-5-{3-metil-3-[4-(2-metil-quinolin-4-ilmetoxi)fenil]-2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil}-imidazolidina-2,4-diona;
- 5-[(3-{4-[(2,5-dimetilbenzil)oxi]fenil}-3-metil-2-oxopirrolidin-1-il)metil]-5-metilimidazolidina-2,4-diona;
- 5-[(3-metil-3-[4-(1-naftilmetoxi)fenil]-2-oxopirrolidin-1-il)metil]imidazolidina-2,4-diona; y
- 5-[(3-amino-3-[4-(1-naftilmetoxi)fenil]-2-oxopirrolidin-1-il)metil]imidazolidina-2,4-diona.

- En otro aspecto de la presente invención se provee un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster hidrolizable *in vivo* del mismo en donde Y^1 y Y^2 son juntos O, z es NR^8 y R^8 es hidrógeno, lo cual comprende convertir una cetona de o aldehído de fórmula (2) en una hidantoina de fórmula (1);

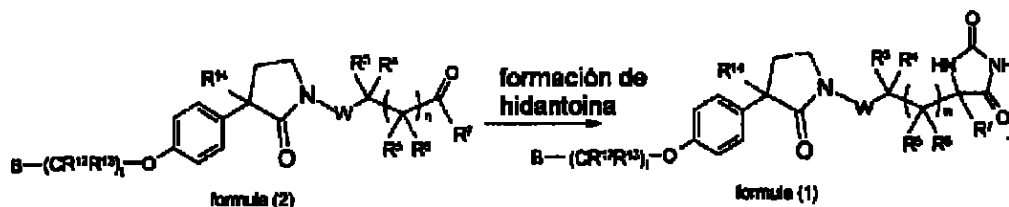


Gráfico 1

Y de allí en adelante si es necesario:

- i) convertir un compuesto de fórmula (1) en otro compuesto de fórmula (1);
 - 5 ii) remover cualquiera de los grupos protectores;
 - iii) formar una sal farmacéuticamente aceptable o un éster hidrolizable *in vivo*.
- La hidantoina se puede preparar mediante una cantidad de métodos por ejemplo:
- a) El aldehído o cetona se puede reaccionar con carbonato de amonio y
 - 10 cianuro de potasio en alcoholes acuosos utilizando el método de Bucherer y Bergs (*Adv. Het. Chem.*, 1985, 38, 177).
 - b) El aldehído o cetona pueden ser convertidos primero a cianohidrina y luego adicionalmente reaccionado con carbonato de amonio (*Chem. Rev*, 1950, 56, 403).
 - 15 c) El aldehído o cetona puede ser convertido a el alfa-amino nitrilo y luego o reaccionado con carbonato de amonio o dióxido de carbono acuoso, ó cianato de potasio seguido por ácido minera (*Chem. Rev*, 1950, 56, 403).

Un proceso para la preparación de una cetona o aldehído de fórmula (2) comprende convertir un compuesto de fórmula (3) en una cetona o aldehído de

20 fórmula (2):

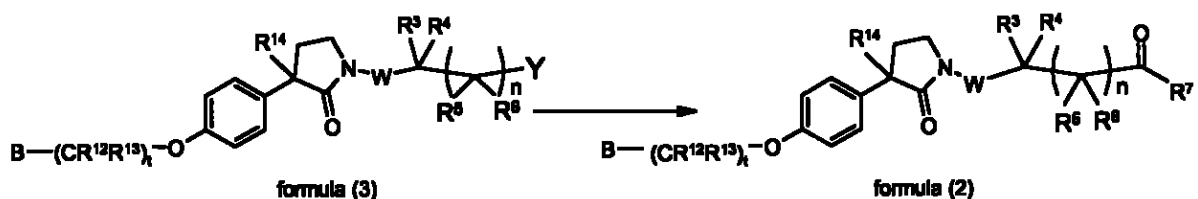
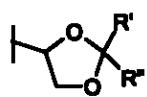


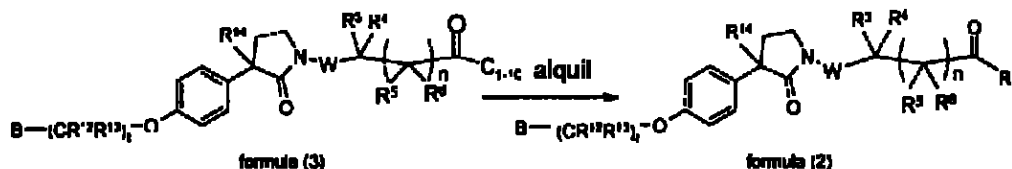
Gráfico 2

En donde Y es un grupo ester tal como $-\text{COOC}_{1-10}\text{alquil}$; a cetal tal como



donde R' y R'' son $\text{C}_{1-10}\text{alquil}$; un grupo alcohol tal como $-\text{CHR}^7\text{OH}$; o un grupo alqueno tal como $\text{CR}^7=\text{CH}_2$.

a) cuando Y es un grupo ester el gráfico 2 muestra la reacción:



5

Gráfico 2a

Los reactivos apropiados son los reactivos Grignard para preparar cetonas o hidruro de diisobutilaluminio en diclorometano a -78°C bajo una atmósfera de argón para preparar aldehídos.

b) cuando Y es un cetal el gráfico 2 muestra la reacción:

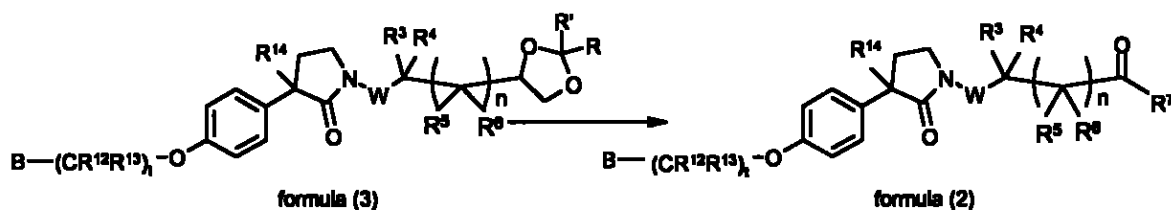


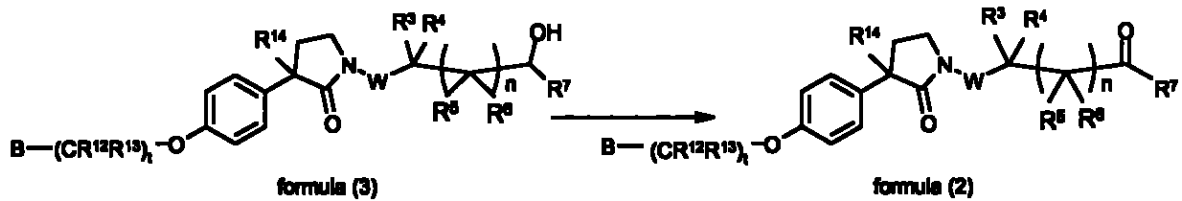
Gráfico 2b

15

Un reactivo apropiado es un ácido acuoso (ej: un ácido mineral tal como ácido clorhídrico) para hidrolizar el cetal a el diol (Protective Groups in Organic Synthesis; Theodora Greene and Peter Wuts, Wiley-InterScience), seguido por tratamiento con periodato de sodio o tetraóxido de osmio para generar el aldehído. Este puede ser convertido directamente a la hidrantoína como se describió anteriormente o reaccionado con reactivos Grignard o alquil litios

para preparar alcoholes secundarios los cuales pueden ser oxidizados a las cetonas con un agente oxidante.

c) cuando Y es un grupo alcohol el gráfico 2 muestra la reacción:

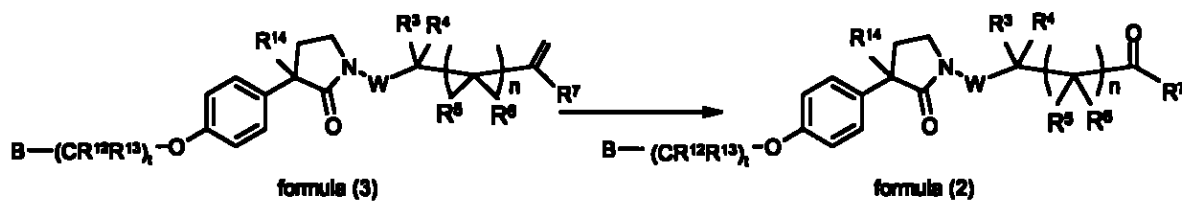


5

Gráfico 2c

Reactivos apropiados o agents oxidantes.

d) cuando Y es un grupo alqueno el gráfico 2 muestra la reacción:



10

Gráfico 2d

Reactivos apropiados incluyen reactivos para ozonólisis, periodato de sodio, tetraóxido de osmio y catalizadores de rutenio con un oxidante apropiado.

15 Una alternativa para el gráfico 2a, para la preparación del aldehído o cetona de fórmula (2) a partir de un éster de fórmula (3) se muestra en el gráfico 3 el cual comprende:

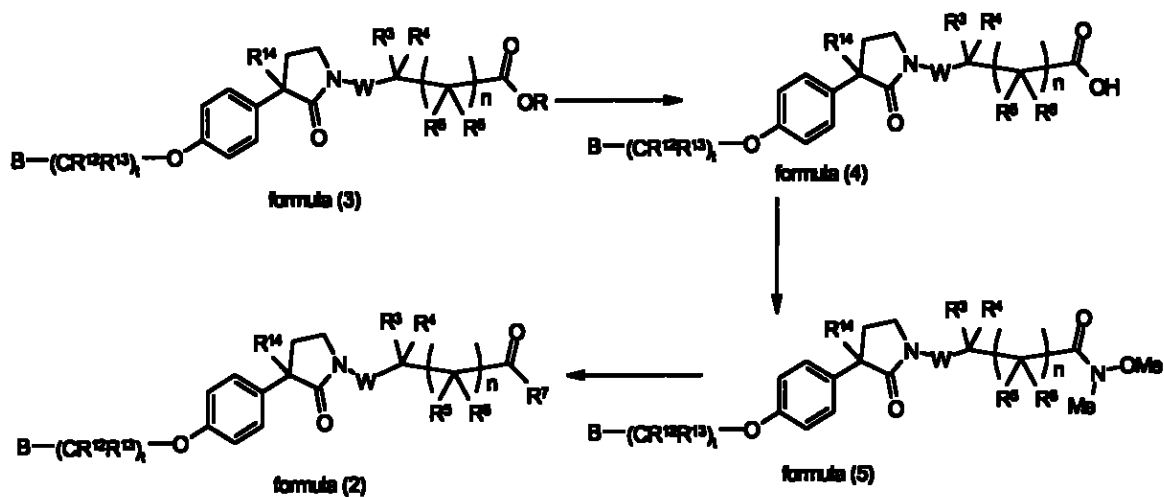


Gráfico 3

- a) reaccionar el ester de fórmula (3) con una base tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o carbonato de potasio en alcoholes o alcoholes acuosos a temperatura ambiente de 100°C seguido por la neutralización con ej.: ácido acético, para producir un ácido de fórmula (4);
- b) reaccionar el ácido de fórmula (4) con N, O-dimetilhidroxilamina clorhidrato bajo condiciones estándar de acoplamiento amida o mediante la reacción con trifenilfosfina, tetrabromuro de carbono y trietilamina en diclorometano durante 10 a 60 minutos (Synth. Commun., 1990, 20, 1105), para producir una amida de fórmula (5); y
- c) reaccionar la amida de fórmula (5) con un agente reductor tal como hidruro de diisobutilaluminio o hidruro de litio aluminio para producir un aldehído de fórmula (2) o reaccionar reactivos Grignard para producir una cetona de fórmula (2).

Un compuesto de fórmula (3) se puede preparar como se muestra en el gráfico 4;

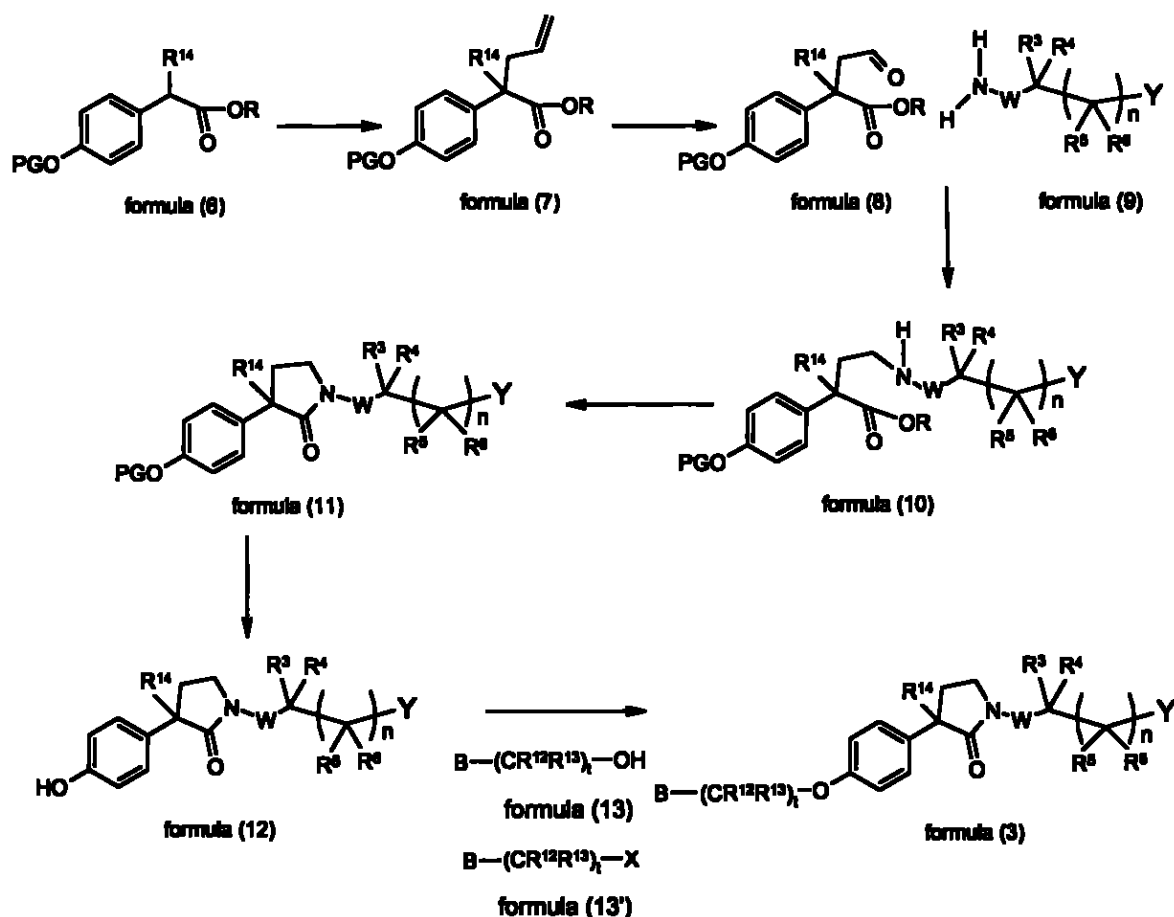


Gráfico 4

5 El proceso del gráfico 4 comprende los siguientes pasos:

- a) reaccionar un éster de fórmula (6), en donde PG es un grupo protector tal como bencil y R es C₁₋₁₀alquil, con una base como diisopropilamida de litio o bis(trimetilsilil) amida de litio en tetrahidrofurano a una temperatura de -78°C a 0°C seguido por la reacción con bromuro de alil de 30 minutos a 2 horas para
- 10 producir un producto alilado de fórmula (7);
- b) reaccionar el producto alilado de fórmula (7) con ozono, hasta que ningún material de partida sea observado mediante la cromatografía de capa delgada o la cromatografía/espectrometría de masa líquida de alto rendimiento seguido por la reducción del ozónido resultante con por ej. dimetilsulfido,
- 15 trifenilfosfina o polímero trifenilfosfine apoyado para producir un aldehído de fórmula (8);

- c) reaccionar el aldehído de fórmula (8) con una amina o sal amina de fórmula (9) (en donde Y es un grupo ester, un cetal, un grupo alcohol o un grupo alqueno como se definió anteriormente) en un solvente tal como diclorometano o dicloroetileno en la presencia de una base tal como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina de 30 minutos a 2 horas antes de la adición de un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio, borohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio y reaccionado a temperatura ambiente de 2 a 24 horas para producir una amina de fórmula (10);
- d) ciclación de la amina de fórmula (10) mediante calentamiento en un solvente inerte tal como tolueno de 90-110°C de 1 a 4 horas para producir un lactama de fórmula (11);
- e) remoción del grupo protector para producir un fenol de fórmula (12) (si un grupo protector bencil es utilizado éste puede ser removido mediante tratamiento con paladio o carbono en la presencia de hidrógeno o ciclohexeno; para un grupo protector siliil, puede ser utilizada hidrólisis ácida moderada o tratamiento con ion fluoro);
- f) reaccionar el fenol de fórmula (12) con un alcohol de fórmula (13) bajo condiciones tipo Mitsunobu o mediante la reacción del fenol con un haluro de fórmula (13') mediante la deprotonación con una base tal como hidruro de sodio, bis(trimetilsilil)amida de litio en un solvente como dimetilformamida o tetrahidrofurano de 0°C a 100°C o deprotonación con carbonato de cesio in presencia de yoduro tetrabutil de amonio en dimetilsulfóxido de temperatura ambiente a 100°C para producir un compuesto de fórmula (3).

25 Un compuesto de fórmula (1) se puede preparar mediante la remoción de grupos protectores directamente en la hidantoina. El grupo protector puede ser *tert*-butiloxicarbonil (BOC), benzil (Bn) o benziloxicarbonil (cbz). Estos pueden ser removidos mediante tratamiento con ácido

trifluoroacético ó cloruro de hidrógeno en dioxano para el primero, o mediante el tratamiento con paladio/hidrógeno para los dos últimos.

Será apreciado que algunos de los varios anillos sustituyentes en los compuestos de la presente invención se puedan introducir mediante reacciones estándar de sustitución aromática o generados por modificaciones funcionales convencionales del grupo o antes de o inmediatamente después de los procesos anteriormente mencionados, y como tal sean incluidos en el aspecto procesal de la invención. Tales reacciones y modificaciones incluyen, por ejemplo, la introducción de un sustituyente por medio de la reacción de sustitución aromática, reacción de sustituyentes, alquilación de sustituyentes y oxidación de sustituyentes. Los reactivos y las condiciones de reacción para tales procedimientos son bien conocidos en el arte de la química. Ejemplos particulares de reacciones de sustitución aromática incluyen la introducción de un grupo nitro utilizando un ácido nítrico concentrado, la introducción de un grupo acil utilizando, por ejemplo, un acil haluro y ácido Lewes (tal como tricloruro de aluminio) bajo condiciones Friedel Crafts; la introducción de un grupo alquil utilizando un alquil haluro y ácido Lewes (tal como tricloruro de aluminio) bajo condiciones Friedel Crafts; y la introducción de un grupo halógeno. Ejemplos particulares de modificaciones incluyen la reducción de un grupo nitro a un grupo amino por ejemplo, mediante hidrogenación catalítica con un catalizador de níquel ó tratamiento con hierro en presencia de ácido clorhídrico con calentamiento; oxidación de alquiltio a alquilsulfinil o a alquilsulfonil.

También será apreciado que en algunas de las reacciones aquí mencionadas pueda ser necesario/deseable proteger algunos grupos sensitivos en los compuestos. Las situaciones donde la protección es necesaria o deseable y los métodos apropiados para la protección son conocidos por aquellos versados en la materia. Grupos de protección

convencional se pueden utilizar de conformidad con práctica estándar (para información vea T.W. Green, *Protective Groups in Organic Syntheses*, John Wiley and Sons, 1991). Por lo tanto, si los reactantes incluyen grupos como amino, carboxi o hidroxil puede ser deseable proteger el grupo en algunas de las reacciones mencionadas aquí.

Un grupo protector apropiado para un grupo amino o grupo alquilamino es, por ejemplo, un grupo acil, por ejemplo un grupo alcanoil tal como acetil, un grupo alcóxicarbonil, por ejemplo un grupo metóxicarbonil, etóxicarbonil, o *tert*-butoxicarbonil, un grupo arilmetóxicarbonil, por ejemplo benzilóxicarbonil, o un grupo aroil, por ejemplo benzoil. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores varían necesariamente con la elección de grupo protector. Así, por ejemplo, un grupo acil tal como alcanoil o grupo alcóxicarbonil o un grupo aroil pueden ser removidos por ejemplo, mediante hidrólisis con una base apropiada como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio o sodio. De una manera alterna un grupo acil tal como un grupo *tert*-butoxicarbonil pueden ser removidos por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido apropiado como clorhídrico, ácido sulfúrico o fosfórico o ácido trifluoroacético y un grupo arilmetóxicarbonil tal como un grupo benzilóxicarbonil pueden ser removidos, por ejemplo, por hidrogenación sobre un catalizador como paladio-sobre-carbono, o por tratamiento con un ácido de Lewis por ejemplo boron tris(trifluoroacetato). Una alternativa apropiada de un grupo protector para un grupo amino primario es, por ejemplo, un grupo ftaloil el cual puede ser removido mediante tratamiento con una alquilamina, por ejemplo dimetilaminopropilamina, o con hidrazina.

Un grupo protector apropiado para un grupo hidroxil es, por ejemplo, un grupo acil, por ejemplo un grupo alcanoil tal como acetil, un grupo aroil, por ejemplo, benzoil, o un grupo arilmetil, por ejemplo bencil. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores

62

necesariamente variarán con la elección del grupo protector. Así, por ejemplo, un grupo acil como un alcanoil o un grupo aril puede ser removido, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base apropiada tal como hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de litio o sodio. De una manera alterna un
5 grupo arilmetil tal como un grupo bencil pueden ser removidos, por ejemplo, por hidrogenación sobre un catalizador como paladio-sobre-carbono.

Un grupo protector apropiado para un grupo carboxi es, por ejemplo, un grupo esterificador, por ejemplo, un metil, o un grupo etil el cual puede ser removido por ejemplo, mediante hidrólisis con una base como
10 hidróxido de sodio, o por ejemplo un grupo *tert*-butil el cual puede ser removido, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido, por ejemplo un ácido orgánico, como un ácido trifluoroacético, o por ejemplo un grupo bencil el cual puede ser removido por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador como paladio-sobre-carbono.

15 Los grupos protectores pueden ser removidos en cualquier etapa conveniente en la síntesis utilizando técnicas convencionales bien conocidas en el arte de la química.

Como se afirmó anteriormente los compuestos definidos en la presente invención poseen actividades inhibitorias metaloproteinasas, y en
20 particular actividad inhibitoria TACE. Esta propiedad puede ser evaluada, por ejemplo, utilizando el procedimiento establecido más adelante.

Pruebas de enzimas aisladas

Familia de Metaloproteinasas de Matriz Incluyendo por ejemplo MMP13.

25 El recombinante humano proMMP13 se puede expresar y purificar según lo descrito por Knauper *et al.* [V. Knauper *et al.*, (1996) The Biochemical Journal 271:1544-1550 (1996)]. La encima purificada se puede utilizar para monitorear inhibidores de actividad de la manera siguiente: el

65

proMMP13 purificado se activa usando 1mM de ácido amino fenil mercúrico (APMA), 20 horas a 21°C; el MMP13 activado (11.25ng por prueba) se incubaba por 4-5 horas a 35°C en prueba búfer (0.1M Tris-HCl, pH 7.5 conteniendo 0.1M NaCl, 20mM CaCl₂, 0.02 mM ZnCl y 0.05% (w/v) Brij 35 usando el sustrato sintético 7-metoxicoumarin-4-il)acetil.Pro.Leu.Gly.Leu.N-3-(2,4-dinitrofenil)-L-2,3-diaminopropionil.Ala.Arg0.NH₂ en presencia o ausencia de inhibidores. La actividad se determina midiendo la fluorescencia λ_{ex} 328nm y λ_{em} 393nm. El porcentaje de inhibición se calcula de la manera siguiente: % de innhibición es igual a la [Fluorescencia_{más Inhibidor} - Fluorescencia_{background}] dividido por la [Fluorescencia_{menos Inhibidor} - Fluoescence_{background}].

Un protocolo similar se puede utilizar para otros pro MMPs expresados y purificados usando condiciones óptimas de sustratos y búfers para el MMP particular, por ejemplo como se describió en C. Graham Knight *et al.*, (1992) FEBS Lett. 296(3):263-266.

15

Familia Adamalislina Incluyendo por ejemplo TNF convertasa

La capacidad de los compuestos para inhibir proTNF- α encima convertasa (TACE) puede ser evaluada utilizando una prueba de encima aislada parcialmente purificada, la encima obtenida de las membranas de THP-1 como lo describió K. M. Mohler *et al.*, (1994) Nature 370:218-220. La actividad de la encima purificada e inhibición de la misma se determinó por la incubación de la encima parcialmente purificada en la presencia o ausencia de compuestos de prueba utilizando el sustrato 4',5'-Dimetoxi-fluoresceinil Ser.Pro.Leu.Ala.Gln.Ala.Val.Arg.Ser.Ser.Ser.Arg.Cys(4-(3-succinimida-1-il)-fluoresceina)-NH₂ en prueba búfer (50mM Tris HCl, pH 7.4 conteniendo 0.1% (w/v) Triton X-100 y 2mM CaCl₂), a 26°C por 4 horas. La cantidad de inhibición se determina por MMP13 excepto que λ_{ex} 485nm y λ_{em} 538nm fueran usadas. El sustrato fue sometido a síntesis de la manera siguiente. La parte

peptídica del sustrato fué recogida en resina poliestireno Fmoc-NH-Rink-MBHA o manualmente o en un sintetizador péptido por métodos estándar involucrando el uso de aminoácidos Fmoc y O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HBTU) como agente acoplante con por lo

5 menos un múltiplo de exceso de 4- o 5- de aminoácido Fmoc y HBTU. Ser¹ y Pro² fueron doblemente acoplados. Se empleó la siguiente estrategia de protección de cadena lateral; Ser¹(But), Gln⁵(Tritil), Arg^{8,12}(Pmc o Pbf), Ser^{9,10,11}(Tritil), Cys¹³(Tritil). Posterior al agrupamiento, el grupo protector N-terminal Fmoc se removió mediante el tratamiento de resina Fmoc-peptidil con

10 DMF. La resina peptidil así obtenida fué acilada mediante tratamiento por 1.5-2 horas a 70°C con 1.5-2 equivalentes de ácido 4',5'-dimetoxi-fluoresceina-4(5)-carboxílico [Khanna & Ullman, (1980) Anal Biochem. 108:156-161) el cual había sido preactivado con diisopropilcarbodiimida y 1-hidroxibenzotriazola en DMF]. El dimetoxifluoresceinil-péptido fué luego desprotegido y desdoblado

15 simultáneamente de la resina mediante tratamiento con ácido trifluoroacético conteniendo cada uno 5% de agua y trietilsilano. El dimetoxifluoresceinil-péptido fué aislado por evaporación, trituración con dietil éter y filtración. El péptido aislado se reaccionó con 4-(N-maleimido)-fluoresceina en DMF conteniendo diisopropiletilamina, el producto se purificó por RP-HPLC y

20 finalmente se aisló por secado en frío de ácido acético acuoso. El producto se caracterizó por MALDI-TOF MS y análisis aminoácido.

Se ha encontrado que los compuestos de esta invención son activos contra TACE (produciendo una inhibición superior al 50%) a menos de 10 M, y en particular a 130nM del compuesto 6 produjo 50% de inhibición.

25

Sustratos Naturales

La actividad de los compuestos de la invención como inhibidores de degradación agregan pueden ser probados utilizando métodos basados

por ejemplo en las revelaciones de E. C. Arner *et al.*, (1998) Osteoarthritis y Cartilage 6:214-228; (1999) Journal of Biological Chemistry, 274 (10), 6594-6601 y en los anticuerpos descritos en ella. La potencia de los compuestos para actuar como inhibidores contra colagenasas se puede determinar como lo descrito por T. Cawston y A. Barrett (1979) Anal. Biochem. 99:340-345.

Inhibición de la actividad metaloproteínasa con base en la actividad célula/telido

Prueba como un agente para inhibir membranas sedasas tal como TNF

10 convertasa

La capacidad del compuesto de esta invención para inhibir el procesamiento celular de la producción TNF- α se puede evaluar en las células THP-1 usando un ELISA para detectar TNF liberado esencialmente como lo describió K. M. Mohler *et al.*, (1994) Nature 370:218-220. De manera similar el procesamiento o desprendimiento de otras moléculas de membranas tales como las descritas en N. M. Hooper *et al.*, (1997) Biochem. J. 321:265-279 se pueden probar utilizando líneas celulares apropiadas y con anticuerpos apropiados para detectar la proteína mudada.

Prueba como un agente para inhibir células con base en la invasión

20 La capacidad del compuesto de esta invención para inhibir la migración de células en una prueba de invasión se puede determinar según lo descrito en A. Albini *et al.*, (1987) Cancer Research 47:3239-3245.

Prueba como un agente para inhibir la actividad TNF sedasa en la sangre

25 completa

La capacidad de los compuestos de esta invención para inhibir la producción TNF- α se evalúa en la prueba de sangre humana entera donde

LPS se utiliza para estimular la liberación de TNF- α . 160 μ l de sangre humana heparinizada (10Units/ml) obtenidas de voluntarios, se adicionó a la bandeja y se incubó con 20 μ l del compuesto de prueba (duplicados), en RPMI1640 + bicarbonato, penicilina, estreptomycin, glutamina y DMSO 1%, por 30 min a 37°C en un incubador humidificado (5%CO₂/95%aire) incubado, antes de la adición de 20 μ l LPS (E. coli. 0111:B4; concentración final 10 μ g/ml). Cada prueba incluye controles de sangre pura incubada solo con medium o LPS (6 pozos/placa de cada uno). Las placas son luego incubadas durante 6 horas a 37°C (incubador humidificado), centrifugado (2000rpm por 10 min; 4°C), plasma cultivado (50-100 μ l) y almacenado en placas de 96 pozos a -70°C antes del análisis subsiguiente para una concentración TNF- α por ELISA.

Prueba como un agente para inhibir degradación de cartilago in Vitro

La habilidad de los compuestos de esta invención para inhibir la degradación del aggrecan o componentes colágenos de cartilago se pueden evaluar esencialmente según lo descrito por K. M. Bottomley *et al.*, (1997) Biochem J. 323:483-488.

Evaluación in vivo

20 Prueba como un agente anti-TNF

La capacidad de los compuestos de esta invención como inhibidores vivo TNF- α *in vivo* se evalúa en la rata. Brevemente, grupos de ratas hembras Westar Alderley Park (AP) ratas (90-100g) son dosificadas con el compuesto (5 ratas) o vehículo fármaco (5 ratas) por la vía apropiada ej. peroal (p.o.), intraperitoneal (i.p.), subcutánea (s.c.) 1 hora antes de la prueba lipopolisacarido (LPS) (30 μ g/rata i.v.). Sesenta minutos después de la prueba LPS las ratas son anestesiadas y una muestra de sangre Terminal tomada de

la vena cava posterior. La sangre se dejó coagular a temperatura ambiente por 2 horas y se obtuvieron muestras de suero. Estas son almacenadas a -20°C para TNF- α ELISA y análisis de concentración del compuesto.

Análisis de datos mediante software especializado calcula para
5 cada compuesto/dosis:

Porcentaje inhibición de

$$\text{TNF-}\alpha = \frac{\text{Promedio TNF-}\alpha (\text{Vehículo control}) - \text{Promedio TNF-}\alpha (\text{Tratado}) \times 100}{\text{Promedio TNF-}\alpha (\text{Vehículo control})}$$

10

Prueba como un agente anti-artrítico

La actividad del compuesto como un anti-artrítico se prueba en la artritis inducida por colágeno (CIA) según lo definido por D. E. Trentham *et al.*, (1977) J. Exp. Med. 146:857. En este modelo el colágeno tipo II nativo soluble
15 en ácido causa poliartritis en ratas cuando se administra en coadyuvante incompleto Freund. Condiciones similares se pueden utilizar para inducir artritis en ratones y primates.

Composiciones farmacéuticas

20 De conformidad con un aspecto adicional de la invención se ha proveído una composición farmacéutica la cual comprende un compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster hidrolizable *in vivo*, del mismo como se definió anteriormente en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

25 La composición puede ser en una forma apropiada para administración oral, por ejemplo como una tableta o cápsula, para inyección parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o

infusión) como una solución estéril, suspensión o emulsión, para administración tópica como un ungüento o crema o para administración rectal como un supositorio. La composición también puede ser en una forma adecuada para inhalación.

5 En general las composiciones anteriores se pueden preparar de una manera convencional utilizando excipientes convencionales.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención serán administradas normalmente a humanos de manera que, por ejemplo, se reciba una dosis diaria de 0.5 a 75 mg/kg peso corporal (y preferiblemente 0.5 a 30
10 mg/kg peso corporal). Esta dosis diaria se puede administrar en dosis divididas según sea necesario, la cantidad precisa del compuesto recibido y la vía de administración dependiendo del peso, edad y sexo del paciente bajo tratamiento y en la condición de enfermedad particular bajo tratamiento de acuerdo a los principios conocidos en el arte.

15 Típicamente las formas de unidad de dosificación contendrán alrededor de 1 mg a 500 mg de un compuesto de esta invención.

Por lo tanto un aspecto adicional de la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable o éster hidrolizable *in vivo* como se definió anteriormente, para uso
20 en un método de tratamiento terapéutico de un animal de sangre caliente tal como el hombre. También se proporciona un compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster hidrolizable *in vivo* del mismo, como se definió anteriormente, para utilización en un método de tratamiento a una condición de enfermedad mediada por una o más encimas
25 metaloproteinasa y en particular una condición de enfermedad mediada por TNF α . Adicionalmente proveído en un compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable o éster hidrolizable *in vivo* del mismo, como se definió anteriormente, para utilización en un método de tratamiento de

enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmune, enfermedades alérgico/atópicas, rechazo al trasplante, enfermedad injerto contra anfitrión, enfermedad cardiovascular, lesión de reperfusión y malignidad en animales de sangre caliente como el hombre. En particular un compuesto de fórmula (1), o
5 una sal farmacéuticamente aceptable o éster hidrolizable *in vivo* del mismo, como se definió anteriormente, se provee para uso en un método de tratamiento de artritis reumatoide, enfermedad de Crohn y psoriasis, y especialmente artritis reumatoide en animales de sangre caliente como el hombre. Un compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable
10 o éster hidrolizable *in vivo* del mismo, también se provee para utilización en un método de tratamiento de un desorden respiratorio tal como asma o COPD en un animal de sangre caliente como el hombre.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se ha provisto un compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable
15 o éster hidrolizable *in vivo* del mismo, para uso como un medicamento. También se proporciona un compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable o éster hidrolizable *in vivo* del mismo, como se definió anteriormente, para uso como un medicamento en el tratamiento de una condición de enfermedad mediada por una o mas encima
20 metaloproteinasa y en particular una condición de enfermedad mediada por TNF- α . Adicionalmente se proporciona un compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable o éster hidrolizable o *in vivo* del mismo, como se definió anteriormente, para uso como un medicamento en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmune, enfermedades
25 alérgico/atópicas, rechazo al trasplante, injerto contra enfermedad anfitriona, enfermedad cardiovascular, lesión de reperfusión y malignidad en un animal de sangre caliente como el hombre. En particular un compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable o éster hidrolizable *in vivo* del mismo,

como se definió anteriormente, se proveé para uso como un medicamento en el tratamiento de artritis reumatoide, enfermedad de Crohn y psoriasis, y especialmente artritis reumatoide en un animal de sangre caliente como el hombre. Un compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable o éster hidrolizable *in vivo* del mismo, como se definió anteriormente, se proveé para el uso como un medicamento en el tratamiento de un desorden respiratorio tal como asma, o COPD en un animal de sangre caliente como el hombre.

De acuerdo a este aspecto de la invención se proveé el uso de un compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable o éster hidrolizable *in vivo* del mismo, como se definió anteriormente, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de una condición mediada por una o más enzimas metaloproteinasas y en particular una enfermedad mediada por TNF- α en un animal de sangre caliente como el hombre.

También se proveé el uso de un compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable o éster hidrolizable *in vivo* del mismo, como se definió anteriormente, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmune, enfermedades alergico/atópicas, rechazo al trasplante, injerto contra enfermedad anfitrión, enfermedad cardiovascular, lesión de repercusión y malignidad en un animal de sangre caliente como el hombre. En particular el uso de un compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable o éster hidrolizable *in vivo* del mismo, como se definió anteriormente, se proveé en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de artritis reumatoide, enfermedad de Crohn y psoriasis, y especialmente artritis reumatoide en un animal de sangre caliente como el hombre. El uso de un compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable o éster hidrolizable o *in vivo* del mismo, también se proveé en la fabricación de un

medicamento para uso en el tratamiento de un desorden respiratorio tal como asma o COPD en un animal de sangre caliente como el hombre.

De acuerdo a otro aspecto de la invención se provee un compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable o éster
5 hidrolizable *in vivo* del mismo, como se definió anteriormente, para uso en el tratamiento de una condición de enfermedad mediada por una o más encimas metaloproteinasa y en particular una condición de enfermedad mediada por TNF- α en un animal de sangre caliente como el hombre. También se provee un compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable o éster
10 hidrolizable *in vivo* del mismo, como se definió anteriormente, para uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmune, enfermedades alergico/atópicas, rechazo al transplante, injerto contra enfermedad anfitrión, enfermedad cardiovascular, lesión de reperfusión y malignidad en un animal de sangre caliente como el hombre. En particular un
15 compuesto de fórmula (1), o una farmacéuticamente aceptable o éster hidrolizable *in vivo* del mismo, como se definió anteriormente, se provee para el uso en el tratamiento de artritis reumatoide, enfermedad de Crohn y psoriasis, y especialmenate artritis reumatoide en animales de sangre caliente como el hombre. Un compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable
20 o éster hidrolizable *in vivo* del mismo, también es proveído para uso en el tratamiento de un desorden respiratorio tal como asma o COPD en un animal de sangre caliente como el hombre.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se provee un método de producir un efecto inhibitorio
25 metaloproteinasa en un animal de sangre caliente, como el hombre, en necesidad de tal tratamiento el cual comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (1).

De acuerdo a una característica adicional de este aspecto de la

invención se provee un método para producir un efecto inhibitorio TACE en un animal de sangre caliente, como el hombre, en necesidad de tal tratamiento el cual comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (1). De acuerdo a esta característica adicional de este

5 aspecto de la invención se provee un método para tratar enfermedad autoimmune, enfermedades alergico/atópicas, rechazo al transplante, injerto contra enfermedad anfitrión, enfermedad cardiovascular, lesión de reperfusión y malignidad en un animal de sangre caliente como el hombre, en necesidad de tal tratamiento el cual comprende administrar a dicho animal una cantidad

10 efectiva de un compuesto de fórmula (1). También se provee un método para tratar artritis reumatoide, enfermedad de Crohn y psoriasis, y especialmente artritis reumatoide en un animal de sangre caliente, como el hombre, en necesidad de tal tratamiento el cual comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (1). Se provee adicionalmente

15 un método para tratar un desorden respiratorio como asma o COPD en un animal de sangre caliente, como el hombre, en necesidad de tal tratamiento el cual comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (1).

Adicional a su uso en medicina terapéutica, los compuestos de

20 fórmula (1) y sus sales farmacéuticamente aceptables también son útiles como herramientas farmacológicas en el desarrollo y estandarización de sistemas de prueba *in vitro* e *in vivo* para la evaluación de los efectos de inhibidores de la actividad cíclica celular en animales de laboratorio como gatos, perros, conejos, monos, ratas y ratones, como parte de la búsqueda de nuevos

25 agentes terapéuticos.

En la anterior composición farmacéutica, proceso, método, uso y característica de fabricación del medicamento, las incorporaciones alternativas

y preferidas de los compuestos de la invención descritos aquí también se aplican.

Los compuestos de esta invención se pueden utilizar en combinación con otros fármacos y terapias usadas en el tratamiento de varios
5 estados de enfermedad inmunológica, enfermedad inflamatoria o maligna las cuales se beneficiarían de la inhibición de TACE.

Si se formula como una dosis fija tal combinación de productos emplea los compuestos de esta invención dentro del rango de dosificación descrita aquí y el otro agente farmacéuticamente activo dentro de su rango de
10 dosis aprobado. Se contempla el uso secuencial cuando una combinación de formulación es inapropiada.

Ejemplos

La invención será ahora ilustrada por los siguientes ejemplos no limitantes en
15 los cuales, al menos que se indique de otra manera:

- (i) las temperaturas son dadas en grados Celsius (°C); operaciones fueron llevadas a cabo a temperatura ambiente, eso es, a una temperatura en el rango de 18-25°C;
- (ii) las soluciones orgánicas fueron secadas sobre sulfato de magnesio anhidro;
20 evaporación del solvente fue llevada a cabo usando un evaporador rotatorio bajo presión reducida (600-4000 Pascales; 4.5-30 mmHg) con una temperatura de baño hasta de 60°C;
- (iii) la cromatografía, al menos que sea mencionado diferente, significa cromatografía instantánea en sílica gel; la cromatografía de capa delgada
25 (TLC) fué llevada a cabo en platos de sílica gel; donde una columna de "Bond Elut" se refiere a, esto significa una columna que contiene 10g o 20g de sílica de partículas de 40 micrones de tamaño, la sílica siendo contenida en una jeringa desechable de 60 ml y soportada por un disco poroso, obtenida de

Varian, Harbor City, California, USA bajo el nombre "Mega Bond Elut SI".

Donde una "columna IsoluteTM SCX" se refiere a, esto significa una columna conteniendo ácido bencenosulfónico (sin tapa) obtenida en International Sorbent Technology Ltd., 1st House, Duffryn Industrial Estate, Ystrad Mynach,

5 Hengoed, Mid Glamorgan, UK. Donde se hace referencia a Flashmaster II, esto significa una unidad de cromatografía UV manejada automáticamente suministrada por Jones;

(iv) en general, el curso de las reacciones fué seguida por TLC y tiempos de reacciones son dados para ilustración únicamente;

10 (v) los rendimientos, cuando son dados, lo son para ilustración únicamente y no son necesariamente esos que pueden ser obtenidos por desarrollo de procesos diligentes; las preparaciones fueron repetidas si más material era requerido;

(vi) cuando es dada, data ¹H NMR es citada y es de la forma de valores delta
15 para mayor protones de diagnóstico, dados en partes por millón (ppm) relativo a tetrametilosilano (TMS) como un estándar interno, determinado a 400 MHz usando CDCl₃ como el solvente al menos que sea mencionado diferente; constantes de emparejamiento (J) son dadas en Hz;

(vii) símbolos químicos tienen su significado usual; unidades del sistema
20 internacional SI y símbolos son usados;

(viii) la relación de solventes son dados en porcentaje por volumen;

(ix) espectro de masa (MS) fué manejado con energía electrónica de 70 electron-voltios en el modo de la ionización química (APCI) usando una prueba de exposición directa; donde la ionización indicada fué efectuada por
25 fumigación eléctrica (ES); donde los valores para m/z son dados, generalmente únicamente iones que indican la masa precursora son reportados, y al menos que se indique diferente, la masa de ion citada es la masa ion positiva -(M+H)⁺;

75

(x) la catacterización LCMS fué llevada a cabo usando un par de bombas Gilson 306 con muestras Gilson 233 XL y espectómetro de masa marca Waters ZMD4000. El LC consta de columna C18 simetría de agua 4.6x50 con partícula tamaño 5 micrones. Los eluentes fueron: A, agua con 0.05% ácido formico y B, acetonitrilo con 0.05% ácido formico. El gradiente del eluente fué de 95% A a 95% B en 6 minutos. Donde la ionización indicada fué efectuada por fumigación eléctrica (ES); donde los valores para m/z son dados, generalmente únicamente iones que indican la masa precursora son reportados, y al menos que se indique diferente, la masa de ion citada es la masa ion positiva $-(M+H)^+$; y

(xi) se usan las siguientes abreviaciones:

	min	minuto(s);
	h	hora(s);
	d	día(s);
15	DMSO	dimetil sulfóxido;
	DMF	<i>N</i> -dimetilformamida;
	DCM	diclorometano;
	NMP	<i>N</i> -metilpirrolidinona;
	DIAD	di-isopropilazodicarboxilato;
20	LHMDS o LiHMDS	litio bis(trimetilsilil)amida;
	MeOH	metanol;
	RT	temperatura ambiente;
	TFA	ácido trifluoroacético;
	EtOH	etanol;
25	EtOAc	etilacetato;
	THF	tetrahidrofurano;
	DIBAL	hidruro de di-isobutilaluminio;
	NMO	4-metilmorfolina <i>N</i> -óxido; y

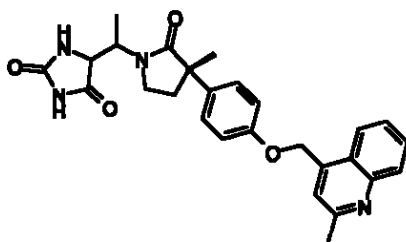
78.

TPAP

tetra-n-propilammonio perrutenato (VII)

EJEMPLO 1

(R/S)-5-(1-{3-Metil-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi) fenil]-2-oxopirrolidin-1-il}etil) imidazolidina-2,4-diona



A una solución agitada de 2-{3-metil-3-[4-(2-metilquinolina-4-ilmetoxi) fenil]-2-oxo-pirrolidina-1-il}propionaldehído (540mg, 1.34mmol) en EtOH (5ml) y agua
 10 (5ml) se adicionó carbonato de amonio (770mg, 8.0mmol) y cianuro de potasio (174mg, 2.68mmol). La mezcla se calentó en reflujo durante 1.5 h antes de su adición a una porción adicional de carbonato de amonio (300mg, 3.1mmol). El calentamiento se continuó durante 1 h y la solución se dejó en reposo a RT por 40 h. La solución se recalentó en reflujo por 3 h, luego se evaporó bajo
 15 presión reducida para producir un amarillo sólido. El residuo se repartió entre DCM (30ml) y agua (30ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (20ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (eluto con enlace de sílica 20g, Flashmaster II, eluente 2% MeOH / DCM) para rendir el producto, como
 20 una mezcla de 4 diastereoisómeros, como una espuma blanca (200mg, 0.42mmol); MS: 473.

El material de partida 2-{3-metil-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)fenil]-2-oxo-pirrolidin-1-il}propionaldehído se preparó de la manera siguiente :

- i) A una solución de metil (R)-2-[3-(4-hidroxifenil)-3-metil-2-oxopirrolidin-1-il] propionato§ (725mg, 2.62mmol) en DMSO (30ml) se agregó 4-clorometil-2-metilquinolina† (500mg, 2.62mmol), carbonato de cesio (1.7g, 5.2 mmol) y yoduro tetra-*n*-butilamonio (1.0g, 2.6 mmol). La solución resultante se agitó a 5 60 °C por 75 min. La mezcla de reacción se dejó enfriar luego se diluyó con EtOAc (200ml) y se lavó con salmuera (3x100ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se evaporó y purificó mediante cromatografía (eluto con enlace de sílica 50 g, Flashmaster II, eluente 50 100% EtOAc / isohexano) para producir metil (R)-2-[3-metil-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi) fenil]-2-oxopirrolidin-1-10 il]propionato (780mg, 1.8mmol) como un aceite; NMR 1.43 (d, 3H), 1.55 (s, 3H), 2.21 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 3.31 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.93 (q, 1H), 5.48 (s, 2H), 6.99 (d, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.07 (d, 1H); MS 433
- ii) Metil (R)-2-[3-metil-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)fenil]-2-oxopirrolidin-1-15 il]propionato (780mg, 1.8mmol) se mezcló con tolueno, se disolvió en DCM (10ml) y la solución se enfrió a -78°C. A esto se agregó por goteo una solución de DIBAL (1.0M in DCM, 3.6mmol, 3.6ml) durante 10 min. La solución se agitó a -78°C por 2 h, antes de ser apagada con solución de cloruro de amonio y dejada calentar a RT. La solución fue luego diluida con agua (20ml) 20 y DCM (20ml) y la fase acuosa extraída con DCM (3x30ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se concentraron y purificaron mediante cromatografía (eluto con enlace de sílica 20g, Flashmaster II, eluente 50 100% EtOAc / isohexano) para producir 2-[3-metil-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi) fenil]-2-oxopirrolidin-1-il]propionaldehído como una 25 mezcla 2:1 de diastereoisómeros (540mg, 1.34mmol); NMR 1.37 (d, 3H, isómero mayor), 1.40 (d, 3H, isómero menor), 1.56 (s, 3H, isómero menor), 1.59 (s, 3H, isómero mayor), 2.22-2.28 (m, 1H), 2.45-2.51 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 3.26-3.36 (m, 2H), 4.71 (q, 1H), 5.49 (s, 2H), 7.00 (d, 2H, isómero menor), 7.01

(d, 2H, isómero mayor), 7.36 (d, 2H, isómero mayor), 7.40 (d, 2H, isómero menor), 7.45 (s, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.07 (d, 1H); MS: 403.

§ La síntesis de metil (R)-2-[3-(4-hidroxifenil)-3-metil-2-oxopirrolidin-1-il]propionato ha sido descrita en WO99/18974 y tiene un registro CAS número 223406-12-0.

† La síntesis de 4-clotometil-2-metilquinolin ha sido descrita en WO99/65867 y tiene un registro CAS número 288399-19-9.

10 De una manera alterna (R/S)-5-(1-{3-metil-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)fenil]-2-oxopirrolidin-1-il}etil)imidazolidin-2,4-diona se puede preparar de la manera siguiente:

A una solución agitada de 2-{3-metil-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)fenil]-2-oxopirrolidin-1-il}propionaldehida (100mg, 0.25mmol) en EtOH (3ml) y agua
15 (3ml) se adicionó carbonato de amonio (150mg, 1.5mmol) y cianuro de potasio (33mg, 0.5mmol). La mezcla se calentó en reflujo durante 4 h. La solución se dejó reposar a RT durante toda la noche luego se calentó a reflujo por 5 h y de nuevo se dejó reposar a RT por 3 d. La solución se evaporó bajo presión reducida para producir un sólido amarillo. El residuo se repartió entre EtOAc
20 (30ml) y salmuera (30ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (30ml) y las fases orgánicas combinadas secadas (Na_2SO_4) y evaporadas. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (eluto con enlace sílica 20g, Flashmaster II, eluente 3% MeOH / DCM) para rendir el producto, como una mezcla de 2 diastoisómeros, como una espuma blanca (19mg, 0.04mmol); MS:
25 473.

El material de partida 2-{3-metil-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)fenil]-2-oxopirrolidin-1-il}propionaldehida se preparó de la manera siguiente :

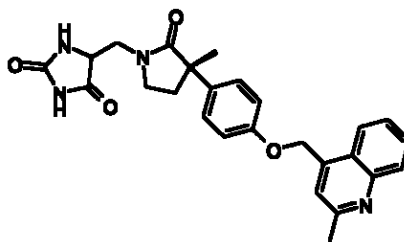
i) Metil 2-{3-metil-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)fenil]-2-oxopirrolidin-1-il}propionato (330mg, 0.76mmol) [*J. Med. Chem.*, 2002, 45, 4954.] se disolvió en THF (6ml). A esto se agregó una solución de borohidruro de litio (2.0M in THF, 1.68mmol, 0.85ml). La solución se agitó a RT durante 1 h, antes de apagarla con solución de cloruro de amonio saturado. La solución se diluyó luego con DCM (20ml) y la fase acuosa extraída con DCM (10ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), concentraron y purificaron mediante cromatografía (eluto con enlace de sílica 20 g, Flashmaster II, eluente 50 100% EtOAc / isohexano) para producir 1-(2-hidroxi-1-metiletil)-3-metil-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)fenil]pirrolidin-2-uno como un diastoisómero simple (100mg, 0.25mmol); NMR (CDCl_3) 1.19 (d, 3H), 1.53 (s, 3H), 2.17 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.69 (m, 1H) 2.75 (s, 3H), 3.28 (m, 1H), 3.40 (m, 1H) 3.64 (m, 1H) 3.75 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 5.48 (s, 2H), 7.00 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.07 (d, 1H); MS: 405.

ii) 1-(2-Hidroxi-1-metiletil)-3-metil-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)fenil]pirrolidin-2-uno (100mg, 0.25mmol) se disolvió en DCM (2.5ml). A esto se agregó una solución de reactivo de Dess-Martin (15% w/v en DCM, 0.7ml). La solución se agitó a RT por 3 h y la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (40ml), se lavó con salmuera (20ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. El producto resultante se utilizó en el paso final sin purificación; MS: 403.

25

EJEMPLO 2

(R/S)-5-{3-Metil-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)fenil]-2-oxopirrolidin-1-ilmetil}imidazolidina-2,4-diona



A una solución agitada de {3-metil-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)fenil]-2-oxopirrolidin-1-il}acetaldeida (450mg, 1.16mmol) en EtOH (5ml) y agua (5ml) se
 5 agregó carbonato de amonio (668mg, 7.0mmol) y cianuro de potasio (151mg, 2.3mmol). La mezcla se calentó en reflujo durante 3 h antes de la adición de otra porción de carbonato de amonio (300mg, 3.1mmol). EL calentamiento se continuó por 1 h y la solución se dejó enfriar y evaporar. El residuo se repartió entre DCM (30ml) y agua (30ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (30ml) y
 10 las fases orgánicas combinadas secadas (Na_2SO_4) y evaporadas. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (eluto con enlace de sílica 20 g, Flashmaster II, eluente 2% 5% MeOH en DCM) para rendir el producto como una mezcla de 2 diastereoisómeros, como una espuma blanca (130mg, 0.28mmol); MS: 457.

15

El material de partida {3-metil-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi) fenil]-2-oxopirrolidin-1-il}acetaldehído se preparó de la manera siguiente :

i) A una solución de metil 2-(4-benziloxifenil)-2-metil-4-oxobutanoato (3.71g, 11.9mmol) en 1,2-dicloroetano se agregó metil glicinato hidrocloreto
 20 (1.6g, 12.7mmol) y diisopropiletilamina (2.3ml, 13.2mmol). La solución resultante se agitó a RT por 90 min antes de ser adicionado triacetoxiborohidruro de sodio (3.3g, 15.5mmol). La mezcla de reacción fue agitada por otras 2 h, antes de la adición de DCM (150ml) y salmuera (150ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (150ml). Las fases orgánicas combinadas
 25 se secaron (Na_2SO_4) y evaporaron. El aceite resultante se disolvió en tolueno

B1

(50 ml) y se calentó a 90°C por 1 h, se dejó enfriar, se evaporó y purificó mediante cromatografía (eluto con enlace de sílica 100g, Flashmaster II, eluyente 20% EtOAc / isohexano) para rendir metil [3-(4-benziloxifenil)-3-metil-2-oxopirrolidin-1-il] acetato (2.18g, 6.2 mmol) como un sólido blanco; NMR 1.55 (s, 3H), 2.19 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 3.41 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 4.13 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 6.93 (d, 2H) 7.29-7.43 (m, 7H); MS 354.

ii) A una solución metil [3-(4-benziloxifenil)-3-metil-2-oxopirrolidin-1-il] acetato (2.18g, 6.2 mmol) en EtOH (50ml) se adicionó ciclohexano (6.3 ml, 62mmol) y 10% Pd/C (1.0g). La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo por 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar y evaporar para producir metil [3-(4-hidroxifenil)-3-metil-2-oxopirrolidin-1-il]acetato como un aceite (1.6g, 60.8mmol); NMR 1.55 (s, 3H), 2.19 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 3.44 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.13 (s, 2H), 6.74 (d, 2H), 7.24 (d, 2H). MS 264.

iii) A una solución de metil [3-(4-hidroxifenil)-3-metil-2-oxopirrolidin-1-il]acetato (1.0g, 3.8mmol) en DMSO (30ml) se adicionó 4-clorometil-2-metilquinoline† (725mg, 3.8mmol), carbonato de cesio (2.48g, 7.6 mmol) y tetra-*n*-butilamonio yoduro (1.4g, 3.8 mmol). La solución resultante se agitó a 60 °C por 90 min. La mezcla de reacción se dejó enfriar y luego se diluyó con EtOAc (200ml) y se lavó con salmuera (3x100ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se evaporó y purificó mediante cromatografía (eluto con enlace de sílica 50g, Flashmaster II, eluyente 50 100% EtOAc / isohexano) para producir metil {3-metil-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)fenil]-2-oxopirrolidin-1-yl}acetato (1.0g, 2.4mmol) como un aceite; NMR 1.57 (s, 3H), 2.21 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 3.44 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.15 (s, 2H), 5.49 (s, 2H), 7.00 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.07 (d, 1H); MS 419.

iv) Metil {3-metil-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmethoxi)fenil]-2-oxopirrolidin-1-il}acetato 0mg, 1.16mmol) se mezcló (azeotropó) con tolueno y se disolvió en

B4

DCM (6ml) y se enfrió la solución a -78°C . A esto se adicionó por goteo una solución de DIBAL (1.0M en DCM, 2.3mmol, 2.3ml) más de 10 min. La solución se agitó a -78°C por 1 h, antes de apagar con una solución saturada de cloruro de amonio y se dejó calentar a RT. La solución se diluyó luego con 5 agua (10ml) y DCM (10ml) y la fase acuosa se extrajo con DCM (3x30ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), y se evaporó para producir el aldehído crudo el cual fué utilizado sin purificación adicional; MS: 489.

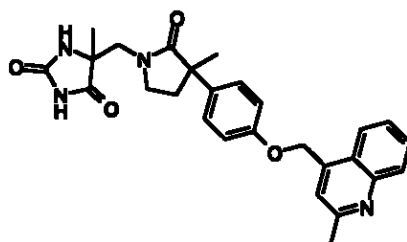
‡ La síntesis de metil 2-(4-benziloxifenil)-2-metil-4-oxobutanoato ha sido 10 descrita en *J. Med. Chem.*, 2002, 45, 4954., WO99/18974 y tiene registro CAS número 223406-00-6.

† La síntesis de 4-clorometil-2-metilquinolin ha sido descrita en WO99/65867 y tiene un registro CAS número 288399-19-9.

15

EJEMPLO 3

5-Metil-5-{3-metil-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)fenil]-2-oxopirrolidin-1-ilmetil}imidazolidina-2,4-diona



20

A una solución agitada de 3-metil-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)fenil]-1-(2-oxopropil)pirrolidin-2-uno (163mg, 0.41mmol) en EtOH (2ml) y agua (2ml) se adicionó carbonato de amonio (250mg, 2.6mmol) y cianuro de potasio (55mg, 0.85mmol). La mezcla fué calentada a 60°C por 2.5 h y luego 16 h a RT. Se 25 adicionó gel sílica (2g) y la suspensión se evaporó. El polvo resultante se



aplicó a la parte superior de un eluto con enlace de 10g y se purificó en un Flashmaster II elución con 0% 10% EtOH en DCM) para rendir el producto como una mezcla de 2 diastereoisómeros, como una espuma blanca (99mg, 0.21mmol); NMR 1.23 (s, 1.5H), 1.24 (s, 1.5H), 1.376 (s, 1.5H), 1.378 (s, 1.5H), 2.07 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 3.47 (ABq, 1H), 3.68 (d, 0.5H), 5.58 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 10.67 (s, 0.5H), 10.68 (s, 0.5H); MS: 473.

10 El material de partida 3-metil-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)fenil]-1-(2-oxopropil)pirrolidin-2-uno se preparó de la manera siguiente :

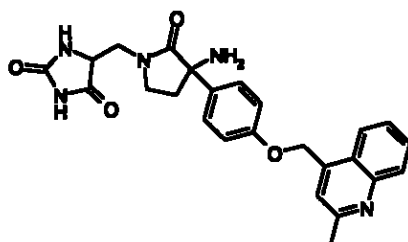
i) A una solución de metil 2-(4-benziloxifenil)-2-metil-4-oxobutanorato (521mg, 1.67mmol) en 1,2-dicloroetano (10ml) se adicionó 2-amino-1-propanol (0.18ml, 2.33mmol). La solución resultante se agitó a RT por 1 h antes de la
15 adición de triacetoxiborohidruro de sodio (496mg, 2.34mmol). La mezcla de reacción se agitó 1h más y se mantuvo a RT por 72 h antes de la adición de DCM (20ml) y salmuera (20ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. El aceite resultante se disolvió en tolueno (20ml) y se calentó a 90°C por 2 h, se dejó enfriar y evaporar. El aceite resultante se disolvió en EtOH
20 (10ml) y se colocó bajo una atmósfera de argón se adicionaron Ciclohexano (1.2ml, 17mmol) y 10% de paladio sobre carbón (200mg) y la mezcla resultante se calentó en reflujo por 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se filtró y evaporó a un aceite (440mg). El producto crudo se disolvió en DMSO (4ml). A este carbonato de cesio (1.1g, 3.38mmol), se adicionaron tetra-n-butilamono
25 yoduro (620mg, 1.68mmol) y 4-clorometil-2-metilquinoline (333mg, 1.74mmol) y la mezcla se calentó a 60°C por 45 min. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (20ml) y salmuera (20ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (2x20ml), secada y evaporada. El producto crudo se purificó mediante

cromatografía (Flashmaster II, eluto con enlace de sílica 20g, eluente 100% EtOAc) para rendir 1-(2-hidroxipropil)-3-metil-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)fenil]pirrolidin-2-uno como un aceite (475mg); MS: 405.

ii) A una solución de 1-(2-hidroxipropil)-3-metil-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)fenil]pirrolidin-2-uno en DCM (7ml) anhidrico se adicionó NMO (240mg, 1.8mmol) y un tamiz molecular 4A (660mg). La mezcla de reacción se agitó por 10 min antes de la adición de TPAP (22mg, 0.06mmol), la agitación se continuó por 20 min y la mezcla de reacción se vertió en un eluto con enlace sílica de 5g y se lavó con DCM/MeOH (1:1). El solvente se evaporó para rendir el producto cruto el cual se purificó mediante cromatografía (Flashmaster II, eluente 100% EtOAc) para rendir 3-metil-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)fenil]-1-(2-oxopropil)pirrolidin-2-uno como un aceite (130mg, 0.32mmol); NMR (400MHz, DMSO), 1.43 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.13 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 4.17 (ABq, 2H), 5.58 (s, 2H), 7.09 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.11 (d, 1H).

EJEMPLO 4

5-{3-Amino-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)fenil]-2-oxopirrolidin-1-ilmetil}imidazolidina-2,4-diona dihidroclorhidrato



20

A una solución agitada de acetil cloruro (0.5ml) en MeOH (5ml) se adicionó *tert*-butil {1-(2,5-dioxoimidazolidin-4-ilmetil)-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)fenil]-2-oxopirrolidin-3-yl}carbamato (183mg, 0.33mmol). La reacción se agitó a RT por 90 min tiempo durante el cual formó un precipitado blanco.

La mezcla de reacción se filtró para producir un sólido cristalino blanco (90mg, 0.17mmol) como una mezcla de diastereoisómeros; MS: 460. Las aguas madres fueron evaporadas para rendir 60mg adicionales de producto como un sólido blancuzco.

- 5 5-{3-Amino-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)fenil]-2-oxopirrolidin-1-ilmetil}imidazolidina-2,4-diona dihidrocloruro (50mg) se separó mediante cromatografía quiral (instrumento: Gilson, columna: Merck 50mm 20µm Chiralcel OJ, eluente EtOH/MeOH/TEA 50/50/0.5 a 35ml/min) para producir 4 isómeros como la base libre, isómero A (8mg, 79% pureza), MS:460; isómero
10 B (11mg, 64% pureza), MS: 460; isómero C (10mg, 63% pureza) MS: 460 e isómero D (10mg, 75% pureza) MS: 460.

El material de partida *tert*-butil {1-(2,5-dioxoimidazolidin-4-ilmetil)-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetioxi)fenil]-2-oxo-pirrolidin-3-il}carbarnato se preparó de la
15 manera siguiente :

- i) A una solución de metil 2-(4-benziloxifenil)-2-*tert*-butoxicarbonoilamino-4-oxobutanato (CAS número de registro 223407-41-8) (1.15g, 2.8mmol) en 1,2-dicloroetano (15ml) se adicionó metil glicinato hidrocloreuro (390mg, 3.1mmol) y diisopropiletilamina (0.54ml, 0.31 mmol). La solución resultante fué agitada a
20 RT por 60 min antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (770mg, 3.6mmol). La mezcla de reacción fué agitada por 2 h más, antes de la adición de DCM (35ml) y salmuera (50ml). La fase acuosa fue extraída con DCM (50ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron. El aceite resultante se disolvió en tolueno (30ml) y se calentó a
25 90°C por 90 min, se dejó enfriar, se evaporó y purificó mediante cromatografía (Flashmaster II, eluto con enlace 50g, eluente 20% a 80% EtOAc / isohexano) para rendir metil 3-(4-benziloxifenil)-3-*tert*-butoxicarbonoilamino-2-oxopirrolidin-1-ilacetato (2.18g, 6.2 mmol) como una aceite incoloro; NMR (400MHz, CDCl₃)

1.40 (br. s, 9H), 2.87 (br. s, 2H), 3.38-3.51 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.90 (d, 1H), 4.36 (br.d, 1H), 5.05 (s, 2H), 5.50 (br. s, 1H), 6.95 (d, 2H), 7.31-7.45 (m, 7H).

ii) A una solución de metil 3-(4-benziloxifenil)-3-*tert*-butoxicarbonoilamino-2-oxopirrolidin-1-ilacetato (800mg, 1.8mmol) en EtOH (25ml) se adicionó 5 ciclohexano (1.8 ml, 18mmol) y 10% Pd/C (400mg). La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo por 80 min. La mezcla de reacción se dejó enfriar y evaporar para producir metil [3-*tert*-butoxicarbonoilamino-3-(4-hidroxifenil)-2-oxopirrolidin-1-il]-acetato como espuma blanca (660mg, 1.8mmol); NMR (400MHz CDCl₃) 1.40 (s, 9H), 2.86 (br. s, 2H), 3.42-3.53 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 10 3.90 (m, 1H), 4.34 (br. d, 1H), 5.56 (br. s, 1H), 6.42 (br. s, 1H), 6.67 (d, 2H), 7.29 (d, 2H).

iii) A una solución de [3-*tert*-butoxicarbonoilamino-3-(4-hidroxifenil)-2-oxopirrolidin-1-il]acetato (600mg, 1.6mmol) en DMSO (15ml) se adicionó 4-clorometil-2-metilquinolina (320mg, 1.7mmol), carbonato de cesio (1.08g, 15 3.3mmol) y tetra-*n*-butilamonio yoduro (610mg, 1.65mmol). La solución resultante fué agitada a 60 °C por 70 min. La mezcla de reacción se dejó enfriar luego se diluyó con EtOAc (90ml) y se lavó con salmuera (3x45ml). La fase orgánica fué secada (Na₂SO₄), evaporada y purificada mediante cromatografía (Flashmaster II, eluto con enlace de sílica 50g, eluente 40 80% 20 EtOAc / isohexano) para producir metil {3-*tert*-butoxicarbonoilamino-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)fenil]-2-oxopirrolidin-1-il}acetato (525mg, 1.0mmol) as an oil; NMR (400MHz, CDCl₃) 1.41 (br. s, 9H), 2.75 (s, 3H), 2.89 (br. s, 2H), 3.43 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.90 (1H,d), 4.40 (br. d, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.54 (s, 1H), 7.02 (d, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.71 (m, 25 1H), 7.91 (d, 1H), 8.08 (d, 1H).

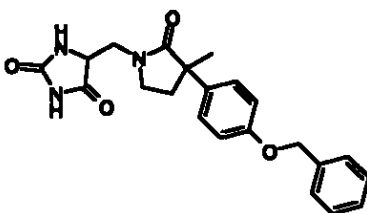
iv) Metil {3-*tert*-butoxicarbonoilamino-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)fenil]-2-oxopirrolidin-1-il}acetato (525mg, 1.01mmol) se disolvió en DCM (10ml) anhídrico y la solución enfriada a -78°C. A esto se adicionó por goteo una

solución de DIBAL (1.0M en DCM, 2.0mmol, 2.0ml) durante 2 min. La solución
 fué agitada a -78°C por 2.5 h, antes de la adición de una porción adicional de
 DIBAL (1.0M en DCM, 1.0mmol, 1.0ml). La mezcla de reacción fué agitada por
 otros 30 min, antes de apagar con solución saturada de cloruro de amonio
 5 (15ml) y dejada calentar a RT. La solución fué luego diluída con agua (20ml) y
 DCM (20ml). Esto fué luego filtrado y la fase orgánica secada (Na_2SO_4) y
 evaporada para producir el aldehído crudo (370mg) el cual fue utilizado sin
 purificación adicional; MS: 490.

v) A una solución agitada de tert-butil [3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)fenil]-
 10 2-oxo-1-(2-oxoetil)pirrolidin-3-il]carbamato (365mg, 0.75mmol) en EtOH (5ml) y
 agua (5ml) se agregó carbonato de amonio (430mg, 4.5mmol) y cianuro de
 potasio (98mg, 1.5mmol). La mezcla se calentó a 65°C durante 2 h antes de
 agregar una segunda porción de carbonato de amonio (430mg, 4.5mmol). La
 reacción se calentó por una 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar y luego
 15 se evaporó. El residuo se repartió entre DCM (20ml) y agua (30ml). La fase
 acuosa se extrajo con DCM (20ml) y las fases orgánicas combinadas se
 secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron hasta una espuma blanca. El producto
 crudo se purificó mediante cromatografía (Flashmaster II, eluto con enlace de
 sílica 20g., eluente 2% a 20%MeOH / DCM) para rendir el producto, como una
 20 mezcla de 2 diastereoisómeros (186mg, 0.33mmol).

EJEMPLO 5

**5-[3-(4-Benziloxifenil)-3-metil-2-oxopirrolidin-1-ilmetil]imidazolidina-2,4-
 diona**



A una solución agitada de [3-(4-benziloxifenil)-3-metil-2-oxopirrolidin-1-il]acetaldehído (343mg, 1.06mmol) en EtOH (5ml) y agua (5ml) se adicionó carbonato de amino (610mg, 6.35mmol) y cianuro de potasio (140mg, 2.15mmol). La mezcla se calentó en reflujo por 3 horas. La solución se dejó enfriar y evaporar. El residuo se repartió entre EtOAc (20ml) y agua (20ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (20ml), se secó (Na_2SO_4) y evaporó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (Flashmaster II, eluto con enlace de sílica 20g, eluyente 0% 10% MeOH en DCM) para rendir el producto como una mezcla 1:1 de diastereoisómeros, como una espuma blanca (64mg, 0.16mmol); NMR 1.38 (s, 3H), 2.07 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 3.17-3.66 (m, 4H), 4.25 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 6.92-6.96 (m, 2H), 7.27-7.45 (m, 7H), 8.02 (s, 0.5H), 8.05 (s, 0.5H), 10.70 (s, 1H); MS: 394.

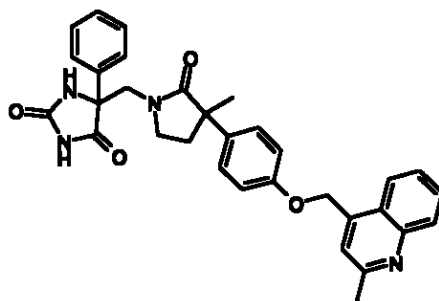
El material de partida [3-(4-benziloxifenil)-3-metil-2-oxopirrolidin-1-il]acetaldehído fue preparado de la manera siguiente:

i) Metil [3-(4-benziloxifenil)-3-metil-2-oxopirrolidin-1-il]acetato (440mg, 1.25mmol) (ejemplo 2 paso i)) fue disuelto en DCM y enfriado a -78°C . Se adicionó una solución de DIBAL (1.0M in DCM, 2.5ml, 2.5mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78°C por 1 hora. La reacción se apagó vertiéndola sobre sulfato de sodio decahidrato. La suspensión resultante se filtró y se evaporó para producir [3-(4-benziloxifenil)-3-metil-2-oxopirrolidin-1-il]acetaldehído, como un aceite, el cual fue utilizado en la etapa siguiente sin purificación adicional; MS: 324.

25

EJEMPLO 6

5-[3-Metil-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)fenil]-2-oxopirrolidin-1-ilmetil]-5-fenilimidazolidina-2,4-diona



A una solución agitada de 3-metil-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)fenil]-1-(2-oxo-2-feniletíl)pirrolidin-2-uno (90mg, 0.19mmol) en EtOH (2ml) y agua (2ml) se le adicionó carbonato de amonio (110mg, 1.15mmol) y cianuro de potasio (25mg, 0.38mmol). La mezcla se calentó a 56°C por 10 días. Se agregó Silica gel (1g) y la suspensión fue evaporada. El polvo resultante se aplicó encima de eluto con enlace 5g, y fue sometido a cromatografía (Flashmaster II, eluente EtOAc) para producir producto de baja pureza (24mg). Este fue después purificado mediante preparativo TLC para producir el compuesto (5mg, 0.009mmol) cómo una mezcla 1:1 de diastereoisómeros. MS: 535.

El material de partida 3-metil-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)fenil]-1-(2-oxo-2-feniletíl)pirrolidin-2-uno se preparó de la manera siguiente:

- i) A una solución de metil 2-(4-benziloxifenil)-2-metil-4-oxobutanato (4.90g, 15.7mmol) en 1,2-dichloroetano (100ml) se adicionó 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilmetilamina (3.3ml, 25.4mmol). La solución resultante fue agitada a RT por 60 minutos antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (5.3g, 25mmol). La mezcla de reacción se agitó por una hora más y se dejó reposar a RT durante toda la noche antes de la adición de DCM (100ml) y salmuera (100ml). La fase orgánica se lavó y se saturó con solución de bicarbonato de sodio (100ml), secada (Na₂SO₄) y evaporada. El aceite resultante (6.53g) se disolvió en EtOH (100ml) y se colocó bajo atmosfera de argon. Se adicionaron ciclohexeno (16ml, 160mmol) y 10% de paladio sobre carbón (2.0g) y la mezcla

resultante se calentó en reflujo por 2.5 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se filtró y evaporó hasta un aceite (5.54g). El producto crudo se disolvió en DMSO (60ml). A este carbonato de cesio (10.25g, 31.5mmol), se adicionaron yoduro de tetra-n-butilamonio (5.8g, 15.7mmol) y 4-clorometil-2-
 5 metilquinolin (3.0g, 15.7mmol) y la mezcla se calentó a 60°C por 40 min. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (200ml) y salmuera (100ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (2x100ml), se secó y evaporó. El producto
 10 crudo se purificó mediante cromatografía (Flashmaster II, eluente 100% EtOAc) para producir 1-(2,2-dimetil-[1,3]-dioxolan-4-ilmetil)-3-metil-3-[4-(2-
 metilquinolin-4-ilmetoxi)fenil]pirrolidin-2-uno, como un aceite (3.74g, 8.1mmol) como una mezcla 1:1 de diastereoisómeros; NMR 1.25 (s, 3H), 1.30 (s, 1.5H), 1.35 (s, 1.5H), 1.388 (s, 1.5H), 1.393 (s, 1.5H), 2.09 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.67
 . (s, 3H), 3.27-3.48 (m, 4H), 3.58 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 5.59 (s, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.31-7.35 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.58 (m, 1H),
 15 7.75 (m, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.11 (d, 1H); MS: 461.

ii) 1-(2,2-Dimetil-[1,3]-dioxolan-4-ilmetil)-3-metil-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)fenil]pirrolidin-2-uno, se disolvió en ácido clorhídrico (2M, 40ml) y se dejó reposar por 20 min, tiempo durante el cual se formó un precipitado blanco espeso. La suspensión se llevó a base con solución saturada de bicarbonato
 20 de sodio y se extrajo con DCM (2x150ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para producir 1-(2,3-dihidroxipropil)-3-metil-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)fenil]pirrolidin-2-uno (3.3g, 7.8mmol); NMR 1.39 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 3.10-3.44 (m, 6H), 3.66 (m, 1H), 4.52-4.57 (m, 1H), 4.76-4.78 (m, 1H), 5.58 (s, 2H), 7.078 (d, 1H), 7.084 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.34
 25 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.10 (d, 1H); MS: 421.

iii) Se disolvió 1-(2,3-Dihidroxipropil)-3-metil-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)fenil]pirrolidin-2-uno (1.65g, 3.93mmol) en MeOH (50ml) y agua (10ml).

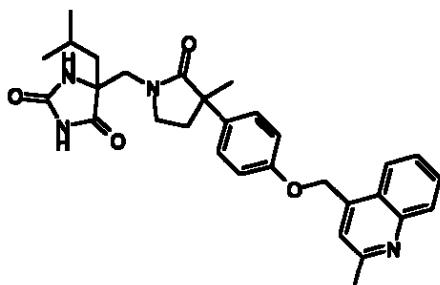
Se adicionó periodato de sodio a la solución y la mezcla se dejó reposar por 30 minutos, tiempo durante el cual se formó un precipitado espeso. MeOH fue evaporado y el residuo repartido entre bicarbonato de sodio saturado (50ml) y DCM (50ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (2x50ml). Las fases
5 orgánicas se secaron con (Na₂SO₄) y se evaporaron. El aceite resultante fue redissuelto en tolueno (100ml) y evaporado. Esto se repitió 5 veces más para producir {3-metil-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)fenil]-2-oxopirrolidin-1-il}acetaldehído en forma de aceite (1.52g, 3.92mmol). MS: 389.

iv) Se disolvió 3-Metil-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)fenil]-2-oxopirrolidin-1-
10 il}acetaldehído (210mg, 0.54mmol) en THF (5ml) y se enfrió a 0°C. A esta solución se adicionó una solución de bromuro de fenil magnesio (1.0M in THF, 0.65ml) y la solución se agitó a 0°C por 1 hora. Se adicionó una porción adicional de bromuro de fenil magnesio (1.0M in THF, 0.33ml) y se removió el baño helado. La solución se agitó a RT por 20 min antes de enfriar con cloruro
15 de amonio (10ml) y se repartió entre EtOAc (50ml) y salmuera (50ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (Flashmaster II, 10g eluto con enlace de silica, eluente 70% 100% EtOAc en esohexano) para producir 1-(2-hidroxi-2-feniletíl)-3-metil-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)fenil]pirrolidin-2-uno como un aceite amarillo
20 (120mg, 0.26mmol); MS: 467.

v) Se disolvió 1-(2-Hidroxi-2-feniletíl)-3-metil-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)fenil]pirrolidin-2-uno (120mg, 0.26mmol) en DCM (4ml). Se adicionaron NMO (53mg, 0.39mmol) y 4A molecular tamices (300mg). La reacción se agitó por 10 min antes de la adición de TPAP (6mg). La reacción
25 se agitó por 30 min y se virtió sobre un eluto con enlace de silica de 5g y se elutó con EtOAc para rendir 3-metil-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)fenil]-1-(2-oxo-2-feniletíl)pirrolidin-2-uno en forma de aceite (90mg, 0.19mmol); MS:465.

EJEMPLO 7

5-isobutil-5-{3-metil-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)fenil]-2-oxopirrolidin-1-ilmetil}imidazolidina-2,4-diona



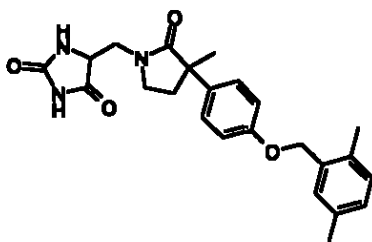
5

Se utilizó un método análogo al descrito en el Ejemplo 6, excepto que se utilizó cloruro isobutil magnesio (2.0M in THF) en vez de bromuro de magnesio (1.0M in THF) para producir 5-isobutil-5-{3-metil-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)fenil]-2-oxopirrolidin-1-ilmetil}imidazolidina-2,4-diona (6mg, 0.011mmol); MS:515.

10

EJEMPLO 8

5-[(3-{4-[(2,5-dimetilbenzil)oxi]fenil}-3-metil-2-oxopirrolidin-1-il)metil]imidazolidina-2,4-diona



15

Se utilizó un método análogo al descrito en el Ejemplo 6 para producir 5-[(3-{4-[(2,5-dimetilbenzil)oxi]fenil}-3-metil-2-oxopirrolidin-1-il)metil]imidazolidina-2,4-diona 68mg (0.161mmol); NMR (DMSO-d₆) 1.4 (m, 3H), 2.1 (m, 1H), 2.3 (m, 4H), 3.3 (m, 6H), 3.4-3.5 (m, 3H), 3.6 (m, 1H), 4.25 (t, 3H), 5.0 (s, 2H), 6.95 (m,

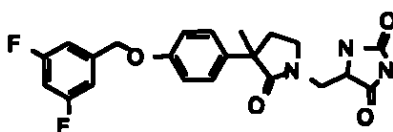
20

2H), 7.05-7.15 (m, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.3 (m, 2H), 8.1 (d, 1H), 10.8 (s, 1H); MS 422.

El material de partida se preparó de metil 2-(4-benziloxifenil)-2-metil-4-oxobutanoato cómo se destacó en el ejemplo 6 utilizando los paos i), ii) and iii), excepto que 4-clorometil-2-metilquinolin fue reemplazado con cloruro de 2,5-dimetilbenzil en el paso i).

EJEMPLO 9

10 **5-[(3-{4-[(3,5-difluorobenzil)oxi]fenil}-3-metil-2-oxopirrolidin-1-il)metil]imidazolidina-2,4-diona**

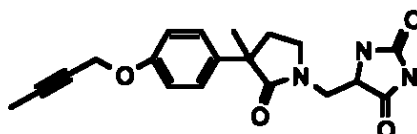


Se utilizó un método análogo al descrito en el ejemplo 6 para producir 5-[(3-{4-
15 [(3,5-difluorobenzil)oxi]fenil}-3-metil-2-oxopirrolidin-1-il)metil]imidazolidina-2,4-diona 60mg, 0.14mmol; NMR (DMSOd6) 1.35 (d, 2H), 2.1 (m, 1H), 2.2 (m, 2H), 3.2-3.7 (m, 4H), 4.2 (m, 1H), 5.1 (s, 2H), 6.95 (m, 2H), 7.2 (m, 3H) 7.3 (s, 2H), 8.1 (d, 1H) 10.7 (s, 1H); MS 430.

20 El material de partida fue preparado de metil 2-(4-benziloxifenil)-2-metil-4-oxobutanoato cómo se destacó en el ejemplo 6 utilizando los pasos i), ii) y iii), excepto que 4-clorometil-2-metilquinolin fue reemplazado con 3,5-difluorobenzil cloruro en el paso i).

EJEMPLO 10

5-({3-[4-(but-2-in-1-iloxi)fenil]-3-metil-2-oxopirrolidin-1-il}metil)imidazolidina-2,4-diona



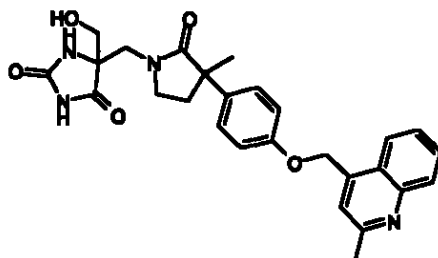
5

Se utilizó un método análogo al descrito en el ejemplo 6 para producir 5-({3-[4-(but-2-in-1-iloxi)fenil]-3-metil-2-oxopirrolidin-1-il}metil)imidazolidina-2,4-diona (52mg, 0.15mmol); NMR (DMSOd6) 1.4 (m, 3H), 1.8 (s, 3H), 2.1 (m, 1H), 2.3 (m, 1H), 3.2-3.7 (m, 4H), 4.25 (s, 1H), 4.7 (s, 2H), 6.9 (m, 2H), 7.3 (m, 2H), 8.0 (d, 1H), 10.7 (s, 1H); MS 365.

El material de partida se preparó a partir de metil 2-(4-benziloxifenil)-2-metil-4-oxobutanoato cómo se destacó en el ejemplo 6 usando los pasos i), ii) and iii), excepto que 4-clorometil-2-metilquinolin se reemplazó con 1-clorobut-2-ina en el paso i).

EJEMPLO 11

5-Hidroximetil-5-{3-metil-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)fenil]-2-oxopirrolidin-1-ilmetil}imidazolidina-2,4-diona



20

A una solución agitada de 1-(3-hidroxi-2-oxopropil)-3-metil-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)fenil]pirrolidin-2-uno (106mg, 0.25mmol) en EtOH (1ml) y agua (1ml) se le adicionó carbonato de amonio (144mg, 1.5mmol) y cianuro de potasio (32mg, 0.49mmol). La mezcla se calentó a 56°C por 90 min. Se adicionó silica
5 gel (1g) y la suspensión fue evaporada. El polvo resultante se aplicó a la capa de un eluto con enlace de 5g y se sometió a (Flashmaster II, eluente 0-10% EtOH in DCM) para rendir la mezcla como 1:1 de diastereoisómeros (60mg, 0.12 mmol); MS: 489.

10 El material de partida 1-(3-hidroxi-2-oxopropil)-3-metil-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxy)fenil]pyrrolidin-2-uno se preparó de la siguiente manera:

i) A una solución de 1-(2,3-dihidroxipropil)-3-metil-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)fenil]pirrolidin-2-uno (1.24g, 2.95mmol) (ejemplo 6 paso ii)) en DCM (30ml) se le agregó imidazola (300mg, 4.4mmol) y cloruro de *tert*-butildimetilsilil
15 (490mg, 3.25mmol). La solución resultante se agitó a RT por 3 horas. El solvente se evaporó y el residuo aceitoso se sometió a cromatografía (flashmaster II, 40-100% EtOAc en esohexano) para producir 1-[3-(*tert*-butildimetilsililoxy)-2-hidroxipropil]-3-metil-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)fenil]pirrolidin-2-uno en forma de aceite incoloro (1.15g, 2.15mmol);
20 MS: 535.

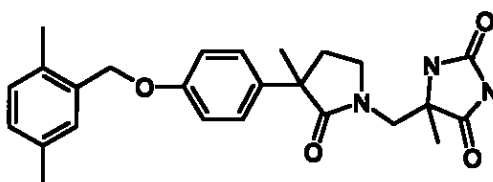
ii) A una solución de 1-[3-(*tert*-butildimetilsililoxy)-2-hidroxipropil]-3-metil-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)fenil]pirrolidin-2-uno (1.15g, 2.15mmol) en DCM (40ml) se le adicionó NMO (435mg, 3.22mmol) y 4A tamices moleculares (2.0g). La suspensión se agitó por 10 min a RT antes de la adición de TPAP
25 (40mg). La mezcla de reacción se agitó durante otros 30 min antes de verterla sobre un eluto con enlazante de gel y eluída EtOAc (50ml) para producir 1-[3-(*tert*-butildimetilsililoxy)-2-oxopropil]-3-metil-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)fenil]pirrolidin-2-uno (980mg, 1.8mmol); NMR 0.00 (s, 6H), 0.83 (s, 9H),

1.36 (s, 3H), 2.07 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 3.26 (m, 2H), 4.17 (ABq, 2H), 4.28 (s, 2H), 5.52 (s, 2H), 7.02 (d, 2H), 7.29 (d, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.03 (d, 1H); MS: 533.

iii) Se adicionó Acetil cloruro (2ml) a MeOH (20ml) a 0°C, luego se dejó a
 5 RT. A esto se le agregó 1-[3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-oxopropil]-3-metil-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)fenil]pirrolidin-2-uno (980mg, 1.8mmol). La mezcla de reacción se agitó a RT por 10 minutos y luego se evaporó hasta lograr una crema sólida. El sólido fue disuelto y saturado en bicarbonato de sodio (50ml) y extraído con DCM (2x50ml). Las bases orgánicas combinadas fueron
 10 secadas y evaporadas para producir 1-(3-hidroxi-2-oxopropil)-3-metil-3-[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)fenil]pirrolidin-2-uno en forma de aceite (820mg, 1.96mmol); NMR 1.47 (s, 3H), 2.19 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 3.30 (m, 2H), 4.17 (d, 2H), 4.30 (ABq, 2H), 5.33 (t, 1H), 5.63 (s, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.14 (d, 1H); MS:
 15 419.

EJEMPLO 12

5-[(3-{4-[(2,5-dimetilbenzil)oxi]fenil}-3-metil-2-oxopirrolidin-1-il)metil]-5-metilimidazolidina-2,4-diona



20

Se utilizó un método análogo al descrito en el ejemplo 3 para producir, excepto que 4-chlorometil-2-metilquinolin fue reemplazado con 2,5-dimetilbenzil cloruro en el paso i) para rendir 5-[(3-{4-[(2,5-dimetilbenzil)oxi]fenil}-3-metil-2-oxopirrolidin-1-il)metil]-5-metilimidazolidina-2,4-diona como un sólido blanco;

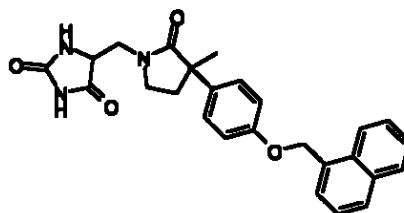
NMR (DMSO) 1.24 (d, 3H), 1.36 (d, 3H), 2.05 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.27 (s, 6H), 3.25 (m, 2H), 3.47 (q, 1H), 4.995 (d, 2H), 6.95 (t, 2H), 7.05 (dd, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.265 (dd, 2H), 7.989 (d, 1H), 10.67 (d, 1H); MS: 436 (MH⁺).

5

EJEMPLO 13

5-({3-metil-3-[4-(1-naftilmetoxi)fenil]-2-oxopirrolidin-1-

il}metil)imidazolidina-2,4-diona



10

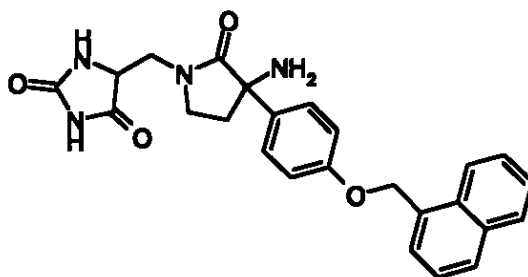
Se utilizó un método análogo al descrito en el ejemplo 3 para producir 5-({3-metil-3-[4-(1-naftilmetoxi)fenil]-2-oxopirrolidin-1-il}metil)imidazolidina-2,4-diona as sólido beige (22mg, 0.05mmol); NMR DMSOd6 2.08 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 3.20-3.66 (m, 4H), 4.25 (d, 1H), 5.50 (s, 2H), 7.00 (d, 2H), 7.29 (d, 2H), 7.43-
15 7.60 (m, 3H), 7.65 (d, 1H), 7.88-8.12 (m, 4H), 7.67 (d, 1H), 10.67 (s, 1H); MS 466(MNa⁺).

El material de partida fue preparado de ácido 2-(4-benziloxi-fenil)-2-metil-4-oxo-butíric metil ester cómo se destacó en el ejemplo 6 usando los pasos i), ii) and
20 iii), excepto que 4-chlorometil-2-quinolin fue reemplazado con 1-(chlorometil)naftalen.

EJEMPLO 14

5-({3-amino-3-[4-(1-naftilmetoxi)fenil]-2-oxopirrolidin-1-

il}metil)imidazolidina-2,4-diona



A una solución agitada de *tert*-butil {1-[(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)metil]-3-[4-(1-naftilmetoxi)fenil]-2-oxopirrolidin-3-il}carbamato (100mg, 0.18mmol) en DCM
 5 (5ml) se adicionó TFA (0.5ml). La reacción se agitó por 90 min, se evaporó hasta el secado y se purificó mediante fase inversa HPLC en una columna Phenomenex C-18 elutada con un acetonitrilo:water: gradiente TFA, lo cual en una purificación posterior en una columna isoluta de 10g SCX rindió el producto (10 mg, 0.02mmol) cómo una mezcla de diastereoisómeros; NMR
 10 DMSOd6 2.10-2.23 (m, 2H), 3.24-3.72 (m, 4H), 4.31 (t, 1H), 5.54 (d, 2H), 7.04 (t, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.50-7.61 (m, 3H), 7.67 (d, 1H), 7.93-8.00 (m, 2H), 8.05-8.10 (m, 2H), 10.75 (bs, 1H); MS: 467(MNa+).

El material de partida *tert*-butil {1-[(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)metil]-3-[4-(1-naftilmetoxi)fenil]-2-oxopirrolidin-3-il}carbamato, se preparó así:

i) A una solución de metil 2-(4-benziloxifenil)-2-*tert*-butoxicarbonoilamino-4-oxo-butanoato (1.64g, 3.97mmol) (ejemplo 4) en 1,2-dicloroetano (23ml) se adicionó 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-metilamina (0.52ml, 4.01mmol). La solución resultante fue agitada a RT por 60 min antes de la adición de addition of
 20 triacetoxiborohidruro de sodio (1.86g, 8.78mmol). La mezcla de reacción fue agitada por una hora más y se dejó en reposo a RT por 2 días antes de la adición de DCM (25ml) y salmuera (25ml). La fase orgánica se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (25ml), secada (Na₂SO₄) y evaporada para producir un aceite. El producto se purificó mediante

cromatografía instantánea en silica gel (esohexano:eter,50:50) para producir *tert*-butil {3-[4-(benziloxi)fenil]-1-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil]-2-oxopirrolidin-3-il]carbamato como una mezcla de diastereoisómeros (1.21g, 2.44mmol); NMR DMSOd6 1.24 (s, 6H), 1.33 (s, 9H), 2.77 (d, 2H), 3.33-3.64 (m, 6H), 3.92 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 5.46 (s, 1H), 6.86 (d, 2H), 7.22-7.37 (m, 7H).

ii) Una solución de *tert*-butil {3-[4-(benziloxi)fenil]-1-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil]-2-oxopirrolidin-3-il]carbamato (1.20g, 2.42mmol) en (THF:2N HCl, 50ml) fue agitada a RT por 2 días, evaporada hasta casi el secado y tratada con agua (25ml) y se adicionó carbonato de sodio acuoso saturado a pH8. La mezcla de reacción se extrajo con DCM, secada (MgSO₄) y evaporada. El crudo se purificó mediante cromatografía instantánea (20g columna silica isoluta, eluente 0%→10% MeOH en DCM) para producir 3-amino-3-[4-(benziloxi)fenil]-1-(2,3-dihidroxi)propil]pirrolidin-2-uno, como una mezcla de diastereoisómeros (0.4g, 1.12mmol); MS: 340 (MNH₃⁺).

iii) A una mezcla agitada y enfriada (hielo/agua) de 3-amino-3-[4-(benziloxi)fenil]-1-(2,3-dihidroxi)propil]pirrolidin-2-uno (0.4g,1.12mmol), THF (5ml), agua (5ml) y di-*tert*-butil dicarbonato (0.27g, 1.24mmol) se adicionó carbonato de potasio (0.3g, 2.17mmol) en forma de porciones. La mezcla de reacción se agitó a RT durante toda la noche, se evaporó, se extrajo con DCM, se secó (MgSO₄) y se evaporó hasta el secado para rendir *tert*-butil [3-[4-(benziloxi)fenil]-1-(2,3-dihidroxi)propil]-2-oxopirrolidin-3-il]carbamato, como una mezcla de diastereoisómeros (0.57g, 1.25mmol), la cual fue utilizada directamente en el paso siguiente.

iv) Una mezcla de *tert*-butil [3-[4-(benziloxi)fenil]-1-(2,3-dihidroxi)propil]-2-oxopirrolidin-3-il]carbamato (0.57g, 1.25mmol), ciclohexeno (1.27ml, 12.5mmol), EtOH (10ml) y 10% paladio sobre carbón fue agitada y sometida a reflujo por 2 horas y luego dejada a RT por 18 horas. La mezcla de reacción se

filtró por medio de celita, cargada en una columna isoluta 20g de silica inmediata, eluida con DCM, éter, EtOAc y 1/9 MeOH/DCM para rendir *tert*-butil [1-(2,3-dihidroxiopropil)-3-(4-hidroxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]carbamato como una mezcla de diastereoisómeros (300mg, 0.82mmol); NMR CDCl₃ 1.41 (s, 9H),
5 2.70 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 3.3-3.6 (m, 6H), 3.8-3.98 (m, 1H), 5.43 (d, 1H), 6.72 (d, 2H), 7.27 (d, 2H); MS: 389 (MNa⁺).

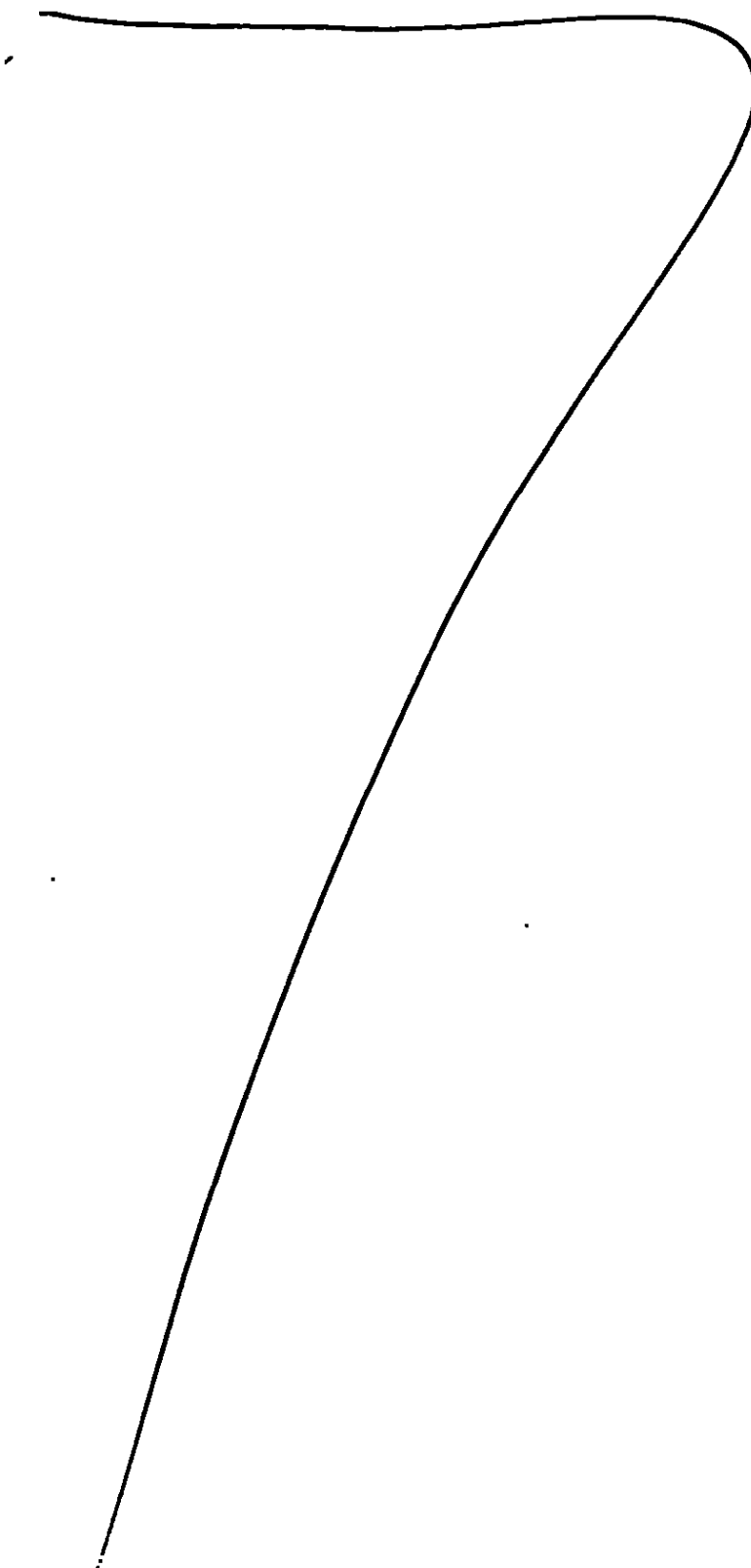
v) Una mezcla de *tert*-butil [1-(2,3-dihidroxiopropil)-3-(4-hidroxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]carbamato (150mg, 0.41mmol), DMSO (2ml), carbonato de cesio (0.266g, 0.82mmol), yoduro de tetrabutil amonio (0.151g, 0.409mmol) y
10 1-clorometilnaftaleno (61 mg, 0.407mmol) fue agitada y calentada hasta 60°C por 90 min. Después de enfriada, se adicionó EtOAc (25ml) y la mezcla de reacción se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (10 columna silica isoluta, eluante 0%→7% MeOH/DCM) para producir *tert*-butil {1-(2,3-dihidroxiopropil)-3-[4-(1-
15 naftilmetoxi)fenil]-2-oxopirrolidin-3-il]carbamato como una mezcla de diastereoisómeros (0.14g, 0.28mmol); MS: 529 (MNa⁺).

vi) A una solución de *tert*-butil {1-(2,3-dihidroxiopropil)-3-[4-(1-naftilmetoxi)fenil]-2-oxopirrolidin-3-il]carbamato (140mg, 0.28mmol) en DCM (1.0ml), MeOH (3.5ml) y agua (0.7ml) se adicionó periodato de sodio (59mg, 0.276mmol). La mezcla de reacción se agitó por 90 minutos, se evaporó, se
20 adicionaron: agua (10ml) y EtOAc (10ml) y se agitó por 30 minutos más. La capa orgánica fue secada (MgSO₄) y evaporada para rendir *tert*-butil [3-[4-(1-naftilmetoxi)fenil]-2-oxo-1-(2-oxoetil)pirrolidin-3-il]carbamato (90mg, 0.19mmol); MS: 529 (M/Hemi acetal/Na⁺).

25 vii) A una solución de *tert*-butil [3-[4-(1-naftilmetoxi)fenil]-2-oxo-1-(2-oxoetil)pirrolidin-3-il]carbamato (110mg, 0.316mmol) en EtOH (2.5ml) y agua (2.5ml) se adicionó carbonato de amonio (182mg, 1.89mmol) y cianuro de potasio (41mg, 0.63mmol). La mezcla de reacción se agitó y se calentó hasta

. 60 °C por 2 horas, se dejó 2 días a RT, luego se evaporó hasta el secado.. El residuo resultante se disolvió en DCM, se filtró y evaporó para dar el producto como una goma (100mg, 0.84mmol); MS: 576 (MNa+), 543 (M-).

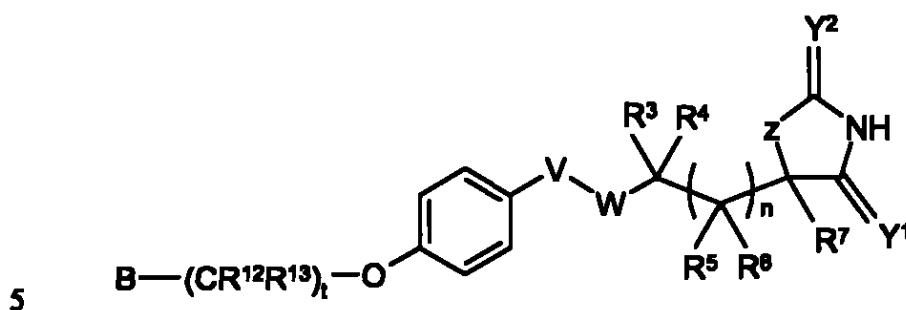
5



REIVINDICACIONES

Reivindicamos:

1. Un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:



fórmula (1)

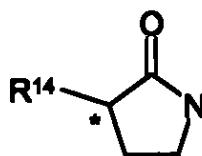
Y^1 y Y^2 son juntos O;

z es NR^8 , O o S;

n es 0 o 1;

10 W es CR^1R^2 o un enlace;

V es un grupo de fórmula (A):



fórmula (A)

- 15 donde el grupo de fórmula (A) está enlazado por medio del nitrógeno a W de fórmula (1) y por medio del carbono * al fenil de fórmula (1);

t es 0 o 1;

- B es un grupo seleccionado de aril, heteroaril y heterociclil donde cada grupo es opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de nitro, trifluorometil, trifluorometoxi, halo, ciano, C_{1-4} alquil (opcionalmente sustituido por R^9 o C_{1-4} alcoxi o uno o más halos), C_{2-4} alquenil (opcionalmente sustituido por halo o R^9), C_{2-4} alquinil (opcionalmente sustituido
- 20

por halo o R^9), C_{3-6} cicloalquil (opcionalmente sustituido por R^9 o uno o más halos), C_{5-6} cicloalquenil (opcionalmente sustituido por halo o R^9), aril (opcionalmente sustituido por halo o C_{1-4} alquil), heteroaril (opcionalmente sustituido por halo o C_{1-4} alquil), heterociclil (opcionalmente sustituido por C_{1-4} alquil), $-SR^{11}$, $-SOR^{11}$, $-SO_2R^{11}$, $-SO_2NR^9R^{10}$, $-NR^9SO_2R^{11}$, $-NHCONR^9R^{10}$, $-OR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-CONR^9R^{10}$ y $-NR^9COR^{10}$; o B es C_{2-4} alquenil o C_{2-4} alquinil, cada uno siendo opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado de C_{1-4} alquil, C_{3-6} cicloalquil, aril, heteroaril, heterociclil en donde este grupo es opcionalmente sustituido por uno o más halo, nitro, ciano, trifluorometil, trifluorometoxi, $-CONHR^9$, $-CONR^9R^{10}$, $-SO_2R^{11}$, $-SO_2NR^9R^{10}$, $-NR^9SO_2R^{11}$, C_{1-4} alquil y C_{1-4} alcoxi;

R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado de C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{2-6} alquinil, C_{3-6} cicloalquil y C_{5-6} cicloalquenil grupo el cual puede opcionalmente estar sustituido por halo, ciano, hidroxil o C_{1-4} alcoxi;

R^3 , R^4 , R^5 and R^6 son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado de C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{2-6} alquinil, C_{3-6} cicloalquil, C_{5-6} cicloalquenil, aril, heteroaril y heterociclil grupo el cual es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, nitro, ciano, trifluorometil, trifluorometoxi, C_{1-4} alquil, C_{2-4} alquenil, C_{2-4} alquinil, C_{3-6} cicloalquil (opcionalmente sustituido por uno o más R^{17}), aril (opcionalmente sustituido por uno o más R^{17}), heteroaril (opcionalmente sustituido por uno o más R^{17}), heterociclil, $-OR^{18}$, $-SR^{19}$, $-SOR^{19}$, $-SO_2R^{19}$, $-COR^{19}$, $-CO_2R^{18}$, $-CONR^{18}R^{20}$, $-NR^{18}COR^{18}$, $-SO_2NR^{18}R^{20}$ y $-NR^{18}SO_2R^{19}$;

o R^1 y R^3 junto con los átomos de carbono a los cuales están enlazados forman un anillo saturado de 3- a 7-miembros conteniendo opcionalmente 1 o 2 grupos heteroátomos seleccionados de NH, O, S, SO y SO_2 en donde el anillo es sustituido opcionalmente en el carbono por C_{1-4} alquil, fluoro o C_{1-3} alcoxi y/o nitrógeno por C_{1-4} alquil, $-COC_{1-3}$ alquil o $-SO_2C_{1-3}$ alquil;

o R^3 y R^4 junto con el átomo de carbono al cual están enlazados forman un anillo saturado de 3- a 7-miembros, conteniendo opcionalmente un grupo heteroátomo seleccionado de NH, O, S, SO y SO_2 donde el anillo es sustituido opcionalmente en el carbono por C_{1-4} alquil, fluoro o C_{1-3} alcoxi y/o nitrógeno por

5 C_{1-4} alquil, $-COC_{1-3}$ alquil o $-SO_2C_{1-3}$ alquil;

o R^3 y R^5 junto con los átomos de carbono a los cuales están enlazados, forman un anillo saturado 3- a 7-miembros, conteniendo opcionalmente un grupo heteroátomo seleccionado de NH, O, S, SO y SO_2 donde el anillo es sustituido opcionalmente en el carbono por C_{1-4} alquil, fluoro o C_{1-3} alcoxi y/o

10 nitrógeno por C_{1-4} alquil, $-COC_{1-3}$ alquil o $-SO_2C_{1-3}$ alquil;

o R^5 and R^6 junto con el átomo de carbono al cual están enlazados forman un anillo saturado de 3- to 7-miembros, conteniendo opcionalmente un grupo heteroátomo seleccionado de NH, O, S, SO y SO_2 donde el anillo es sustituido opcionalmente en el carbono por C_{1-4} alquil, fluoro o C_{1-3} alcoxi y/o nitrógeno por

15 C_{1-4} alquil, $-COC_{1-3}$ alquil o $-SO_2C_{1-3}$ alquil;

R^7 es hidrógeno o un grupo seleccionado de C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{2-6} alquinil, heteroalquil, C_{3-7} cicloalquil, aril, heteroaril o heterociclil grupo el cual es opcionalmente sustituido por halo, C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcoxi, C_{3-7} cicloalquil, heterociclil, aril, heteroaril y heteroalquil; y en donde el grupo del cual R^7 puede

20 ser seleccionado es sustituido opcionalmente en el grupo y/o en su sustituyente opcional por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, ciano, C_{1-4} alquil, nitro, halo C_{1-4} alquil, heteroalquil, aril, heteroaril, hidroxil C_{1-4} alquil, C_{3-7} cicloalquil, heterociclil, C_{1-4} alcoxil C_{1-4} alquil, halo C_{1-4} alcoxil C_{1-4} alquil, $-COC_{1-4}$ alquil, $-OR^{21}$, $-CO_2R^{21}$, $-SR^{25}$, $-SOR^{25}$, $-$

25 SO_2R^{25} , $-NR^{21}COR^{22}$, $-CONR^{21}R^{22}$ y $-NHCONR^{21}R^{22}$;

o R^3 y R^7 junto con los átomos de carbono a los cuales cada uno está enlazado y $(CR^5R^6)_n$ forman un anillo saturado de 5- a 7-miembros, conteniendo opcionalmente un grupo heteroátomo seleccionado de NH, O, S, SO y SO_2

105

donde el anillo es sustituido opcionalmente en el carbono por C₁₋₄alquil, fluoro o C₁₋₃alcoxi y/o nitrógeno por C₁₋₄alquil, -COC₁₋₃alquil o -SO₂C₁₋₃alquil;

R⁸ es hidrógeno o metil;

R⁹ y R¹⁰ son independientemente hidrógeno, C₁₋₆alquil o C₃₋₆cicloalquil;

5 o R⁹ y R¹⁰ juntos con el nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo heterocíclico de 4 a 7-miembros;

R¹¹ es C₁₋₆alquil o C₃₋₆cicloalquil;

R¹² y R¹³ son independientemente seleccionados de hidrógeno, C₁₋₆alquil y C₃₋₆cicloalquil;

10 R¹⁴ es hidrógeno, nitrilo, -NR²³R²⁴ o C₁₋₄alquil (opcionalmente sustituido por halo, -OR²³ y -NR²³R²⁴);

R¹⁶, R²³ y R²⁴ son independientemente hidrógeno o C₁₋₆alquil;

R¹⁷ es seleccionado de halo, C₁₋₆alquil, C₃₋₆cicloalquil y C₁₋₆alcoxi;

R¹⁸ es hidrógeno o un grupo seleccionado de C₁₋₆alquil, C₃₋₆cicloalquil, C₅₋₆cicloalquenil, heterociclil saturado, aril, heteroaril, arilC₁₋₄alquil y heteroarilC₁₋₄alquil grupo el cual es opcionalmente sustituido por uno o más halos;

R¹⁸ y R²⁵ son independientemente un grupo seleccionado de C₁₋₆alquil, C₃₋₆cicloalquil, C₅₋₆cicloalquenil, heterociclil saturado, aril, heteroaril, arilC₁₋₄alquil y heteroarilC₁₋₄alquil grupo el cual es opcionalmente sustituido por uno o más
20 halos;

R²⁰ es hidrógeno, C₁₋₆alquil o C₃₋₆cicloalquil;

o R¹⁸ y R²⁰ juntos con el nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo heterocíclico de 4- a 7- miembros;

R²¹ y R²² son independientemente hidrógeno, C₁₋₄alquil, haloC₁₋₄alquil, aril y
25 arilC₁₋₄alquil.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde B es un grupo seleccionado de aril, heteroaril y heterociclil, donde cada grupo es

106

opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de nitro, trifluorometil, trifluorometoxi, halo, C₁₋₄alquil (opcionalmente sustituido por uno o más halos), C₂₋₄alquinil, heteroaril, -OR⁹, ciano, -NR⁹R¹⁰, -CONR⁹R¹⁰ y -NR⁹COR¹⁰; o B es C₂₋₄alquenil o C₂₋₄alquinil
5 opcionalmente sustituido por C₁₋₄alquil, C₃₋₆cicloalquil o heterociclil.

3. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 en donde B es fenil, naftil, piridil, quinolinil, isoquinolinil, tienopiridil, 1,8-naftiridinil, 2,3-metilendioxfenil, 3,4-metilendioxfenil, 1,6-naftiridinil, tienopirimidinil,
10 piridoimidazolil, benzimidazolil, benzofuranil, benzotienil, indolil, benzotiazolil, benzotriazolil, benzisoxazolil, benzisotiazolil, indazolil, indolizinil, isobenzofuranil, quinazolinil, imidazopiridinil, pirazolopiridinil, indolinil, tetrahydroquinolinil, tetrahydroisoquinolinil o isoindolinil, donde cada uno es opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente
15 seleccionados de nitro, trifluorometil, trifluorometoxi, halo, C₁₋₄alquil (opcionalmente sustituido por uno o más fluoros), C₂₋₄alquinil, heteroaril, -OR⁹, ciano, -NR⁹R¹⁰, -CONR⁹R¹⁰ y -NR⁹COR¹⁰; o B es vinil o etinil opcionalmente sustituido por C₁₋₄alquil.

20 4. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 2 en donde B es aril, heteroaril o C₂₋₄alquinil opcionalmente sustituido por halo o C₁₋₄alquil.

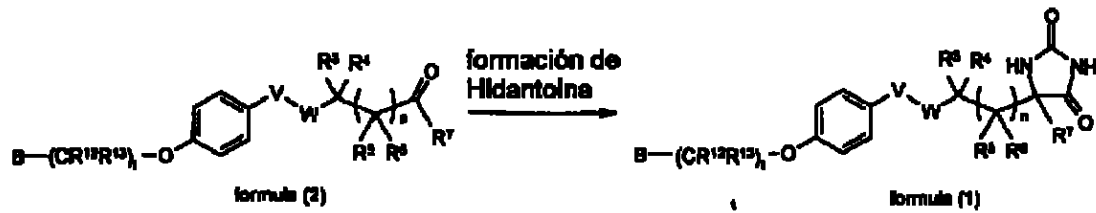
5. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 4 en donde B es 2-metilquinolin-4-il o 2,5-dimetilfenil.

25

6. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde t es 1.

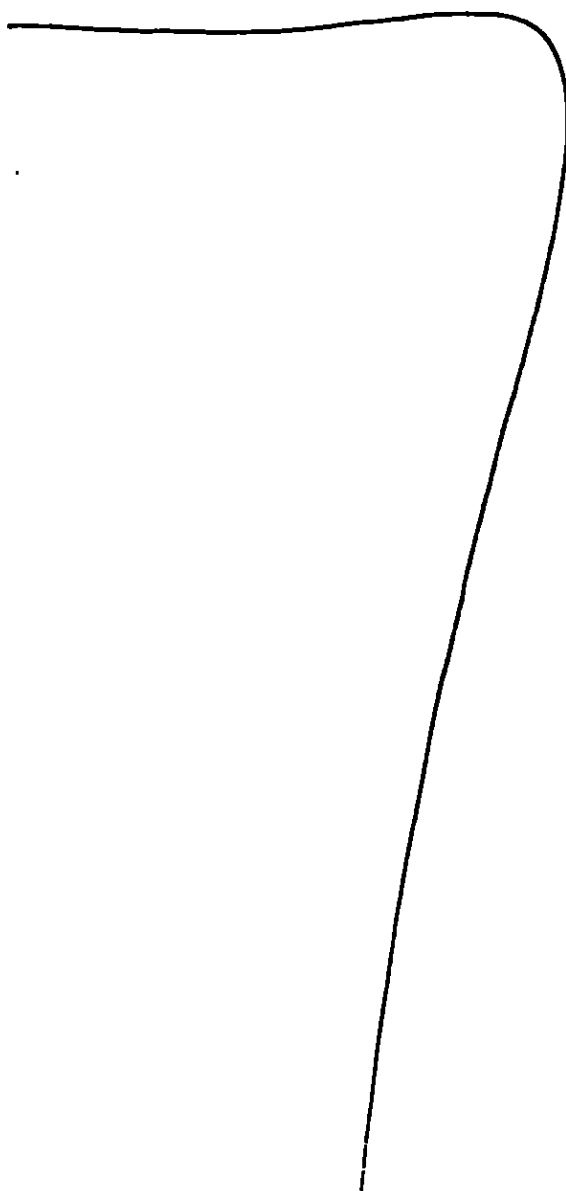
7. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde R^7 es seleccionado de hidrógeno, C_{1-4} alquil, halo C_{1-4} alquil, hidroxio C_{1-4} alquil, C_{1-4} alcoxi C_{1-4} alquil y aril.
- 5 8. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde R^{14} es hidrógeno, metil o amino.
9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 y un diluyente o portador farmacéuticamente
- 10 aceptable.
10. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 para uso como medicamento.
- 15 11. El uso de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades alérgico/atópicas, rechazo al trasplante, enfermedad de injerto contra anfitrión, enfermedades cardiovasculares, lesiones de reperfusión y malignidad en animales de sangre
- 20 caliente como el hombre.
12. Un método para el tratamiento de enfermedad autoinmune, enfermedades alérgico/atópicas, rechazo al trasplante, enfermedad de injerto contra anfitrión, enfermedad cardiovascular, lesión de reperfusión y malignidad
- 25 en animal de sangre caliente como el hombre, en necesidad de tal tratamiento el cual comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1.

13. Un proceso para preparar un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual comprende los pasos de convertir una cetona o aldehído de fórmula (2) en un compuesto de fórmula (1);



5 Y posteriormente , si es necesario:

- i) convertir un compuesto de fórmula (1) en otro compuesto de fórmula (1);
- ii) remover cualquier grupo(s) protector(es);
- iii) formar una sal farmacéuticamente aceptable o un éster hidrolizable *in vivo*.



TRADUCCION OFICIAL No. 2005-02-11-081
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

TRASPASO

Legalización de un Traspaso de la invención llamada "DERIVADOS DE HIDANTOINA Y SU USO COMO INHIBIDORES DE TACE", documento escrito en inglés y en español.

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

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1.961)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento público
2. ha sido firmado por Kenneth Greenwood
3. actuando como Notario Público
4. y lleva el sello/estampilla de dicho Notario Público

Certificado

- | | |
|--|-----------------------------|
| 5. en Londres | 6. el 28 de enero de 2005 |
| 7. por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth | |
| 8. No. G610644 | |
| 9. Timbre/Sello | 10. Firma: (ilegible) |
| Sello de la Oficina de Asuntos Exteriores y del Commonwealth | A. Batin |
| | Por el Secretario de Estado |

TRADUCCION OFICIAL
.../.../...
...
.../.../...
.../.../...

COMISIÓN DE RELACIONES
EXTERIORES

Ortiz
089288

Geobey
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB 15 A 10:30

ues
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

116

Si este documento se va a usar en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961, debe presentarse a la sección consular de la misión que representa a ese país. Una apostilla o certificado de legalización únicamente confirma que la firma, sello o estampilla sobre el documento es autentica. No significa que los contenidos del documento sean correctos o que la Oficina de Asuntos Exteriores y del Commonwealth apruebe los contenidos.

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 11 de febrero de 2005, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL:
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

123

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

089285
C. S. C. B. A.

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO RESEMPENA
LAS FUNCIONES DE

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 FEB 15 A 10:27

1206

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

ASSIGNMENT

The undersigned,

BURROWS, Jeremy, Nicholas

TUCKER, Howard

Both domiciled in

AstraZeneca R&D Alderley, Alderley Park, Macclesfield,
Cheshire SK10 4TG, England

hereby state under oath to be the sole and true inventor
of

HYDANTOIN DERIVATIVES AND DEREN VERWENDUNG ALS TACE INHIBITOREN INHIBIDORES DE TACE

We state as well that we assign, without reservations or
limitation, in favor of

AstraZeneca AB

a corporation organized and existing under the laws of
Sweden

domiciled in

SE-151 85 Södertälje, Sweden

all rights inherent to said invention, and that the above
mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its
name, for the corresponding patent in the Republic of
Colombia.

Jeremy Nicholas Burrows

BURROWS, Jeremy, Nicholas

TRASPASO

abajo firmado

BURROWS, Jeremy, Nicholas

TUCKER, Howard

domiciliado en

AstraZeneca R&D Alderley, Alderley Park,
Macclesfield, Cheshire SK10 4TG, Reino Unido

decla bajo juramento ser único y verdadero inventor

de. DERIVADOS DE HIDANTOINA Y SU USO COMO

INHIBIDORES DE TACE

Declaramos asimismo que cedemos y
transferimos sin reserva ni limitación, a favor de la
sociedad

AstraZeneca AB

organizada y existente de conformidad con la leyes de

Suecia

domiciliada en

SE-151 85 Södertälje, Suecia

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la
citada sociedad queda facultada para solicitar en su
nombre la patente correspondiente en la República de
Colombia.

Howard Tucker

TUCKER, Howard

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los 21 días del mes de Enero
2005, compareció personalmente ante mi,
Notario Publico,

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

NOTARY PUBLIC (Notario Público)

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

On this 27th day of Jan 2005
2005 personally appeared before me, a Notary Public,
JEREMY NICHOLAS BRANNS.

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

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

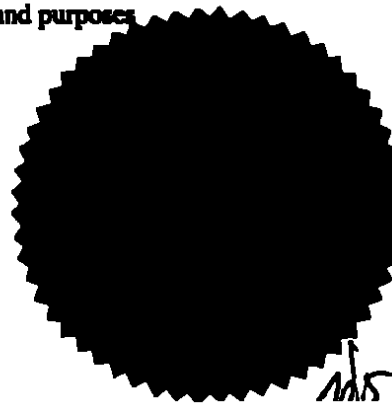
A los 21 días del mes de Enero
2005, compareció personalmente ante mi,
Notario Publico,

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

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

On this 21st day of Jan 2005
2005 personally appeared before me, a Notary Public,
HOWARD TUCKER

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



1/15

113

APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **Kenneth Greenwood**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/c 28 January 2005

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G610644**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **A. Bantia**



For the Secretary of State Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

7/16

**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] 25
- ◆ 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 []

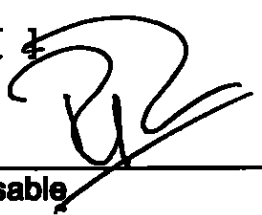
INCOMPLETA []

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

2020
Bogotá D.C.

Doctor(a)
ALICIA LLOREDA RICAURTE
Representante y/o Apoderado(a)
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA:	Radicación No.	05 21491
	Solicitud Internacional	PCT/GB2003/003914
	Fecha inicio fase nacional	13-04-2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	077
	Folios	001

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

Cúmplase
Dado en Bogotá DC

21 ABR. 2005


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

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

CLASE		CLASE TIPO	TITULAR	CERTIFI.	URG.	NO. RD/VOINS	EV FECHA	ULT. AUT.	CLASE		CLASE TIPO	TITULAR	CERTIFI.	URG.	NO. RD/VOINS	EV FECHA	ULT. AUT.	
IDENTICAS		5	5 N ACTIFARMIA S.A.	05	23540	1	35	UTRUS	5 N ALIBALL PRODESARMIA, S.A		219044	26/07/09	99	9603	1	09/06/99	35	
CONTENIDA		00		00				ESTFILMOLINA	5 N SMITH KLINE & FRENCH LABO		77567	24/04/82	92	117006				
PARECIDAS		00		00				ACTIFARMIA	5 N JOSE DEL CARRER SUAREZ		82684	24/06/94	92	120211				
				00				ALFUR	5 N NORTON-NORDICH PRODUCTS I		30739	30/09/12	92	1208450U				
INTERFARMIA			5 N PRODUCTORA DE CAPSULAS DE	92	297350	1	20/12/91	40	ALFUR	5 N THE NORDICH PHARMACAL CO		39471	08/05/82	92	1208450U			
OPTIFARMIA			5 N LABORATORIOS VIVIAN PHARM	278916	24/06/13	01	106789	1	16/02/04	35 UNIFRES								
ACTIFARMIA			5 N ACTIFARMIA AG	244088	01/11/11	01	17921	1	29/11/01	35 ANTEFOLIN								
STAFFARM			5 N NORWATIS AG	247486	10/01/12	01	31785	1	20/02/02	35 STAUFFER								
STAFFULL			5 N LABORATORIOS NATURAL FRES	253166	11/04/12	01	37311	1	21/10/02	35 STAUFFER								
ULTRAFOLIC			5 N TECHOFARMIA S.A.	146684	31/01/14	92	351411	1	08/10/93	5 ALFUR								
ULTRAFOLIC			5 N ZIDINC INTERNATIONAL CORP	146684	31/01/14	92	351411	1	08/10/93	5 ACTIFUR								
ULTRAFOLIC			5 N ZIDINC INTERNATIONAL CORP	146684	31/01/14	92	351411	1	08/10/93	5 ANTIFOLIN								
ECTOFUS			5 N VALLEE S.A.	259114	24/01/13	01	98553	1	28/02/03	35 ECTOFUL								
ANTIFLAM			5 N ALVARO DURANITIA HERRERA E	02	36743	1	29/05/02	5	ALFUR	5 N NORTON-NORDICH PRODUCTS,		34518	06/12/79	92	135314C			
OSTEOPORTIL			5 N INSTITUTO SIDA INDUSTRIA	02	38037	1	22/11/02	71	ESTAFOSID	5 N AKTIEBOLAGET ASTRA		40567	30/11/12	92	135372			
OSTOFILL			5 N BEN STETIC S.A.	265796	08/05/13	02	66568	1	19/05/03	35 METAFOLIN								
OSTOFLEX			5 N HEALTHCO LIMITED	270251	13/06/13	02	72826	1	31/07/03	35 STAFULIN								
OSTOFLEX			5 N HENCK USA	03	41896	1	29/04/04	385	OSTOFOLIN	5 N ESPECIALIDADES OPTALMOLOG		96	45970	1	27/06/02	109		
OSTOFLEX			5 N KODGEN LABORATORIOS DE CO	03	44990	1	26/02/04	27	OSTOFOLIN	5 N ZIDINC INTERNATIONAL CORP		227768	31/03/09	98	33666	1	18/07/00	35
STIFOL			5 N LABORATORIOS CHALVER DE C	280568	31/03/14	03	80637	1	08/10/03	35 STAFULIN								
OPTAFLEX			5 N ELI LILLY AND COMPANY	283280	30/04/14	03	82514	1	22/10/03	5 OCTAFEN								
ACTIFLEX			5 N ELI SANDOZ	246794	24/10/11	92	364609	1	31/01/02	35 OCTAFEN								
ACTIFLEX			5 N WEISSERDORF AG	92	359010	1	15/01/96	71	METAFOLIN	5 N HENCKE CHEMICALS & PLASTI		63814	02/11/81	92	158512			
INSTAFINER			5 N PHARMATITE LLC	281979	28/05/14	03	93571	1	01/12/03	5 STAFF								
OPTIFARMIA			5 N LABORATORIOS VIVIAN PHARMIA	284260	25/08/14	03	103051	1	10/12/03	5 ANTEFOLIN								
INSTAFINUS			5 N VPI VECTORS AND PEST INHA	287303	25/08/14	04	10877	1	25/02/04	5 "ANTIFOLIN"								
ANTIFLUMES			5 N PRODUCTOS FARMACEUTICOS	295033	27/01/15	04	70251			STAUFFER,								
OPTIFEN			5 N PRODUCTOS FARMACEUTICOS E	92	355777	1	18/11/95	71	STAUFFER	3		18/02/92	1	EXTAFUS				
STAUFFER			5 N STAUFFER CHEMICAL COMPANY	38801	05/02/97	92	354468			STEFAST								
INTAFARM			5 N LABORATORIOS BIOLOGICOS	297966	16/06/15	04	116364			41		ACTIFENFEND						
STAUFFER			5 N STAUFFER CHEMICAL COMPANY	38802	05/02/02	92	354470	3	27/06/95	5 N		92	166760	1	20/03/97	99		
ETOFIN			5 N SUKETHO CORP. COLOMBIA	299896	18/07/15	04	125408	1	18/04/00	35 "VECTOFER"								
OSTEFLAMOMA			5 N RUPSHIN THERAPEUTICS LTD	225150	29/03/10	99	51747			ETOFUL								
ETIFARMIA			5 N ETIFARMIA S.A.	04	129079					STAFER								
INTAFASH			5 N HEALTHCO LIMITED	271880	31/10/11	99	43124	1	05/09/03	35 INTAFER								
ANTIFLAMON			5 N ALVARO BLANCO RODRIGUEZ	99	13573	1	11/03/99	5	ACTIFOLIN	5 N HAUSPHARM LABORATORIES INC		96266	29/07/86	92	173383			
ANTIFLAMON			5 N CRUFARCO LTD.	05	20417					5 N A. H. ROBINS COMPANY, INC		23991	14/06/83	92	1735382			
ULTRAFAM			5 N LABORATORIOS LEGRAND S.A	05	23994					5 N KILES LABORATORIES INC.		96842	14/02/87	92	176607			
ANTIFLAMON			5 N	05	38362					5 N		92	184052	1	11/09/89	40		
INTIFEN			5 N	05	39435					5 N MARIA DEL CARRER POUCHARD		101550	16/05/88	92	184179			
ESTAFASH			5 N	05	81267					5 N LABORATORIOS MENDEL LTDA		160649	04/01/04	92	184319	1	13/09/94	35
STAUFLER			5 N	38801	05/02/97	92	38801			5 N LABORATORIOS ZAPYE LTDA.		113587	03/03/01	92	188132			
STAUFLER			5 N	38802	05/02/87	92	38802			5 N THE MELLICONE FOUNDATION L		71659	28/07/10	92	189906	3	01/12/93	37
STAUFLER			5 N STAUFFER CHEMICAL CO.	38802	05/02/87	92	38802A			5 N THE MELLICONE FOUNDATION L		71659	28/07/10	92	189906	3	01/12/93	37
VECTOFER			5 N ASTRAZENECA AD	40567	30/11/12	92	40567			5 N RICARDO MAYA CORREA		109369	08/08/00	92	189500			
ICTYFUS			5 N	54914	14/09/83	92	54914			5 N JOSE DEL CARRER SUAREZ		92	190665	1	10/12/93	38		
EXTAFUS			5 N CIBA-GEIGY S.A.	64423	26/04/87	92	64423A			5 N HUECHST AKTIENGESSELLSCHAFT		97	47153	1	08/10/98	70		
STAUFFER			5 N STAUFFER CHEMICAL COMPANY	66955	06/05/88	92	66955A			5 N JOHNSON & JOHNSON		74640	27/05/11	92	200120			
STAFREE			5 N JOHNSON & JOHNSON	74640	27/05/11	92	74640			5 N LEI PHARMACEUTICAL PRODU		105410	17/07/89	92	203299			
INTAFARM			5 N	74934	30/07/86	92	74934			5 N LABORATORIOS MALICOM LIMI		96	66024	1	27/02/98	71		

CONTINUA EN LA SIGUIENTE PAGINA

CONTINUA EN LA SIGUIENTE PAGINA

CONTINUA EN LA SIGUIENTE PAGINA

MARCA	Clas Tipo	TITULAR	Certifi.	Vigen.	No. Rd/colos	Ev	Fecha y Ult. Aut	MARCA	Clas Tipo	TITULAR	Certifi.	Vigen.	No. Rd/colos	Ev	Fecha y Ult. Aut		
STAUFFER	5 N	STAUFFER CHEMICAL COMPANY	38802	05/02/02	92	2053438		OTTOFENCIL	5 N	LABORATORIOS RUSSIE, DUST	155298	30/05/04	94	2189	1 14/02/94	5	
VECTOFER	5 N	ANTIBIOLAGET ASTRA	40567	30/11/12	92	2081072		INTERFENAL	5 N	INTERNATIONAL LABORATORIE	178177	12/05/05	93	414983	1 03/08/95	35	
ETROFILAN	5 N	DAUER A.G.	107788	13/03/00	92	209134		INTERFLAN	5 N	INTERNATIONAL LABORATORIE	154878	26/04/04	93	412103	1 16/11/93	5	
EXTAFUS	5 N	CIBA-GEIGY S.A.	64423	26/04/92	92	209971	3 21/03/95	41	DESTROFAN	5 N	FARANGHI LTDA.	172548	31/01/05	93	411810	1 04/04/95	35
APTOFEN	5 N	FARCO LTDA.	213328	29/10/93	92	215365	1 23/10/98	35	INTAFMAR	5 N	LABORATORIOS DIPHAR	157037	28/03/04	93	396750	1 28/07/93	5
ACTOFEN	5 N	KIMBUNA DE COLOMBIA S.A.			96	59328	1 25/11/97	71	OPTIFLEX	5 N	ELI LILLY AND COMPANY	134166	01/08/06	92	291167	3 31/03/97	35
MONTERFRESH	5 N	COLGATE-PALMOLIVE COMPANY	114411	15/10/11	92	218967	30 30/09/96	37	OPTIFLEX	5 N	ELI LILLY AND COMPANY	134166	01/08/06	92	291167	3 31/03/97	35
MONTERFRESH	5 N	COLGATE-PALMOLIVE COMPANY	114411	15/10/11	92	218967	30 30/09/96	37	OPTIFLEX	5 N	ELI LILLY AND COMPANY	134166	01/08/06	92	291167	3 31/03/97	35
STAUFFER	5 N	STAUFFER CHEMICAL COMPANY	66955	06/05/98	92	222165		OPTIFLEX	5 N	ELI LILLY INTERMEXICANA,	134166	01/08/06	92	291167	3 31/03/97	35	
STAUFFER	5 N	STAUFFER CHEMICAL COMPANY	66955	06/05/98	92	222165		STAUFUS	5 N	DON AGROSCIENCES LLC	154486	14/03/04	92	376083	1 05/11/93	5	
ACTOFEN	5 N	A.N. RIBINS COMPANY, INC.	112616	24/02/91	92	222351		STAUFUS	5 N	DON AGROSCIENCES LLC	154486	14/03/04	92	376083	1 05/11/93	5	
ATUFOLINE	5 N	A.T.O. ZIZINE	197328	26/05/97	96	55959	1 28/05/97	35	STAUFUS	5 N	RUHN AND HAAS COMPANY	154486	14/03/04	92	376083	1 05/11/93	5
STIEFEL	5 N	STIEFEL LABORATORIES INC.	118719	24/08/12	92	228976	3 29/04/03	40	VECTOFER	5 N	ASTRAZENECA AB	40567	30/11/12	92	371232	3 25/05/95	41
STIEFEL	5 N	STIEFEL LABORATORIES, INC.	118719	24/08/12	92	228976	3 29/04/03	40	ENTROFEN	5 N	HECK FROST CANADA INC	81453	14/03/04	92	299381	2 30/05/00	35
ENTROFEN	5 N	HECK FROST CANADA INC	81453	14/03/04	92	230152	1 04/06/85	37	ENTROFEN	5 N	HECK FROST CANADA INC.	81453	14/03/04	92	299381	2 30/05/00	35
ENTROFEN	5 N	HECK FROST CANADA INC	81453	14/03/04	92	230152	1 04/06/85	37	ENTROFEN	5 N	HECK FROST CANADA INC.	81453	14/03/04	92	299381	2 30/05/00	35
HANTIFARMAN	5 N	JOSE DEL CARMEN SUAREZ	82684	24/06/94	92	233386	3 04/03/95	41	ENTROFEN	5 N	HECK FROST CANADA INC	81453	14/03/04	92	299381	2 30/05/00	35
ACTIFEDON	5 N	THE WELLCOME FOUNDATION L	71659	28/07/10	92	245557	3 08/03/95	41	ENTROFEN	5 N	HECK FROST CANADA & CO.	81453	14/03/04	92	299381	2 30/05/00	35
STAUFREE	5 N	JOHNSON & JOHNSON	74648	27/05/11	92	253128	3 13/03/95	41	VECTOFER	5 N	ASTRAZENECA AB	40567	30/11/12	92	371232	3 25/05/95	41
STOFER	5 N				92	256160	1 26/02/92	40	VECTOFER	5 N	ASTRA ANTIBIOLAG	40567	30/11/12	92	371232	3 25/05/95	41
ITALFUS	5 N	INSTITUTO FARMACOLOGICO C	88398	25/11/01	92	259703	3 31/03/95	41	VECTOFER	5 N	ANTIBIOLAGET ASTRA	40567	30/11/12	92	371232	3 25/05/95	41
STAUFFER	5 N	STAUFFER CHEMICAL COMPANY	38801	05/02/97	92	265496	3 26/04/95	41	ANTROFENAC	5 N	TECHNOFARMAS S.A.		92	368984	1 04/09/00	277	
STAUFFER	5 N	STAUFFER CHEMICAL COMPANY	38802	05/02/02	92	265498	3 17/03/95	41	HANTIFARMAN	5 N	JOSE DEL CARMEN SUAREZ	82684	24/06/94	92	304278	3 21/04/95	41
STAUFFER	5 N	STALLEN AG	194464	24/02/97	96	45383	1 30/08/96	5	ETROFILAN	5 N	DAUER AG	107788	13/03/00	92	305016	3 06/04/93	37
EXTAFUS	5 N	CIBA-GEIGY S.A.	64423	26/04/92	92	267305	3 11/04/95	41	OPTIFLAN	5 N	SYNTEX (U.S.A.) INC		92	305379	1 31/01/01	277	
ACTIFLOC	5 N	FARMICA ITALIANA KITRONAT	196879	15/04/07	96	30511	1 04/10/96	5	ITALFPA	5 N	LEI PHARMACEUTICAL PHIDUC	105410	17/07/09	92	305980	3 24/07/99	35
ACTIFLOC	5 N	THE WELLCOME FOUNDATION L			96	13841	1 30/01/03	114	ITALFPA	5 N	LEI PHARMACEUTICAL PHIDUC	105410	17/07/09	92	305980	3 24/07/99	35
ENTROFEN	5 N	SCANDINAVIA PHARMA LTDA.	225491	22/10/09	94	42797	1 08/05/00	35	ITALFUS	5 N	INSTITUTO FARMACOLOGICO C	88398	25/11/01	92	311225	4 23/12/02	90
VECTOFER	5 N	ANTIBIOLAGET ASTRA	40567	30/11/12	92	273022	3 11/04/95	41	OSTEFUS	5 N	TECHFARMA LTDA.	138726	15/09/12	92	313341	3 12/11/02	2
OPTOFAR	5 N	DISTRIDUINDRA FARMACEUTIC	131322	26/09/15	92	275947	3 05/09/95	35	OSTEFUS	5 N	TECHFARMA S.A.	138726	15/09/12	92	313341	3 12/11/02	2
OPTOFAR	5 N	DISTRIDUINDRA FARMACEUTIC	131322	26/09/15	92	275947	3 05/09/95	35	OSTEFUS	5 N	ZIDAC INTERNATIONAL CORP	138726	15/09/12	92	313341	3 12/11/02	2
STEFANO	5 N	COLGATE-PALMOLIVE COMPANY	128542	05/06/15	92	277382	3 19/05/95	35	OSTEFUS	5 N	ZIDAC INTERNATIONAL CORP	138726	15/09/12	92	313341	3 12/11/02	2
STEFANO	5 N	COLGATE-PALMOLIVE COMPANY	128542	05/06/15	92	277382	3 19/05/95	35	STAFAN	5 N	GRUFARMA LTDA.		92	314853	1 11/08/94	2	
ULTRAFLEX	5 N	COLOMBIANA DE ADHESIVOS C	167828	17/08/04	92	277993	1 16/12/94	35	ANTIFENAC	5 N	RICHEN FARMACEUTICA DE C	153776	12/01/04	92	369148	1 28/10/92	5
STAFARM	5 N	SWITHLINE DEECHAN CORPUS	130109	04/10/05	92	280486	1 14/01/91	54	INTAFREN	5 N	LABORATORIOS KRESSFOR DE	167315	21/11/04	92	318727	2 25/02/99	35
STAFARM	5 N	SWITHLINE DEECHAN CORPUS	130109	04/10/05	92	280486	1 14/01/91	54	INTAFREN	5 N	PATEXES, MARCAS Y REGIST	167315	21/11/04	92	318727	2 25/02/99	35
STAFARM	5 N	SWITHLINE DEECHAN CORPUS	130109	04/10/05	92	280486	1 14/01/91	54	INTAFREN	5 N	DISTRIDUINDRA FARMACEUTIC	171231	29/12/14	92	319567	2 11/01/01	35
STAFARM	5 N	PFIZER INC.	130109	04/10/05	92	280486	1 14/01/91	54	INTAFREN	5 N	TECHNOFARMAS S.A.	171231	29/12/14	92	319567	2 11/01/01	35
STAFARM	5 N	SWITHLINE DEECHAN CORPUS	130111	04/10/05	92	280493	1 30/05/97	75	INTAFREN	5 N	THE WELLCOME FOUNDATION L	71659	28/07/10	92	321020	3 15/06/95	41
STAFARM	5 N	SWITHLINE DEECHAN CORPUS	130111	04/10/05	92	280493	1 30/05/97	75	INTAFREN	5 N	THE WELLCOME FOUNDATION L	71659	28/07/10	92	321020	3 15/06/95	41
STAFARM	5 N	SWITHLINE DEECHAN CORPUS	130111	04/10/05	92	280493	1 30/05/97	75	INTAFREN	5 N	THE WELLCOME FOUNDATION L	71659	28/07/10	92	321020	3 15/06/95	41
STAFARM	5 N	PFIZER INC.	130111	04/10/05	92	280493	1 30/05/97	75	INTAFREN	5 N	DISTRIDUINDRA FARMACEUTIC	171225	28/12/04	92	321727	1 04/08/97	126
STAFARM	5 N	SYNTHESIS S.A.	225491	22/10/09	94	42797	1 08/05/00	35	INTAFREN	5 N	QUINICA PATRIC LTDA.		92	321849	1 18/05/98	109	
STAFARM	5 N	LABORATORIOS RUSSIE, DUST	169474	31/10/04	94	28674	1 08/02/95	35	INTAFREN	5 N	MICHEL OLIVER ARABE	153519	28/02/04	92	324956	1 17/12/03	116
STEFAST	5 N	SHELL INTERNATIONAL PETRO	131054	20/11/05	92	287235	2 10/11/94	35	INTAFREN	5 N	MICHEL OLIVER ARABE	153519	28/02/04	92	324956	1 17/12/03	116
STEFAST	5 N	AMERICAN CYANAMID COMPANY	131054	20/11/05	92	287235	2 10/11/94	35	INTAFREN	5 N	CIFAR S.A.	153519	28/02/04	92	324956	1 17/12/03	116
STEFAST	5 N	AMERICAN CYANAMID COMPANY	131054	20/11/05	92	287235	2 10/11/94	35	INTAFREN	5 N	RICHARD MAYA CORREA	109369	08/08/00	92	325513	3 05/05/95	41
STEFAST	5 N	AMERICAN CYANAMID COMPANY	131054	20/11/05	92	287235	2 10/11/94	35	INTAFREN	5 N	RICHEN FARMACEUTICA DE C	193313	12/09/06	92	326007	1 22/01/97	35
STEFAST	5 N	DAF AGRI S.U., ARDEN CH	131054	20/11/05	92	287235	2 10/11/94	35	INTAFREN	5 N	RICHEN FARMACEUTICA DE C	153776	12/01/04	92	369148	1 28/10/92	5
STEFAST	5 N	INVERSIONES TRANSCOLM. S			94	4385	1 28/05/97	71	INTAFREN	5 N	LABORATORIOS FARMACOL LTD	228892	18/07/10	92	330720	1 28/07/00	35

CONTINUA EN LA SIGUIENTE PAGINA

MARCA	Cls Tipo	TITULAR	Certifi.	Vigen.	No. Rd/cion	Ev	Fecha y HCE	Act	MARCA	Cls Tipo	TITULAR	Certifi.	Vigen.	No. Rd/cion	Ev	Fecha y HCE	Act			
ARTIFEX	5	N LABORATORIOS FARMACOL S.A	228092	18/07/10	92	330720	1	28/07/00	35	N AFAC SUI	83992	18/06/09	92	217462						
MENTERFRESH	5	N COLGATE - PALMOLIVE CIA.	54826	05/08/14	92	334301	30	16/09/96	90	N AFAC SOC	83992	18/06/09	92	228807	3	02/03/95	41			
ACTIFRIS	5	N A.H. RODRIGS COMPANY, INCO				92	335017	1	31/01/03	40	N TIF VILLI	128175	22/12/94	92	246091	1	05/04/90	37		
STAYFREE	5	N JOHNSON & JOHNSON	74648	27/05/11	92	335608	30	11/08/98	35	N WYFREE HXI-PHOS	89244	13/04/87	92	267313	3	12/03/92	40			
STAYFREE	5	N JOHNSON & JOHNSON DE COLO	74648	27/05/11	92	335608	30	11/08/98	35	N WYFREE H XI-PHOS	89245	13/04/87	92	267314	3	18/04/90	38			
STAYFREE	5	N JOHNSON & JOHNSON	74648	27/05/11	92	335608	30	11/08/98	35	N WYFREE H XI-PHOS				92	270692	1	29/05/90	40		
OPTIFAZ	5	N NIDEL FARMACEUTICA S.A.				92	366236	1	04/10/08	277	N ULTRA-FIZZ	217054	26/03/09	95	3677	1	29/03/99	35		
STIEFEL	5	N STIEFEL LABORATORIES INC.	118724	24/08/12	92	366897	3	21/12/99	35	N LTI PHARM	104765	17/07/09	92	283321	14	15/04/03	109			
STIEFEL	5	N STIEFEL LABORATORIES INC.	118724	24/08/12	92	366897	3	21/12/99	35	N OPTI-PHARM				92	283321	14	15/04/03	109		
OSTEODIFIX	5	N SANDIX	246794	24/10/11	92	366897	1	31/01/02	35	N OPTI-FREE	5	N ALCON PHARMACEUTICALS LTD	141563	02/06/13	92	289628	1	27/05/93	37	
ITRAFUNGOL	5	N JOHNSON & JOHNSON	157261	29/04/04	92	339265	1	29/06/94	75	N ACTIVED ULTRA PLUS	5	N COLGEMECOS S.A.			94	18481	1	28/08/02	109	
ITRAFUNGOL	5	N JOHNSON & JOHNSON	157261	29/04/04	92	339265	1	29/06/94	75	N OPTI-FREE	5	N ALCON UNIVERSAL LTD.	141563	02/06/13	92	289628	1	27/05/93	37	
ATIFLAV	5	N LABORATORIOS FRANCO-COLOMB	150943	22/11/13	92	340571	1	13/11/92	5	N OPTI-FREE	5	N ALCON PHARMACEUTICALS LTD	141563	02/06/13	92	289628	1	27/05/93	37	
ATIFLAV	5	N LABORATORIOS FRANCO-COLOMB	150943	22/11/13	92	340571	1	13/11/92	5	N INTRAFER PLUS	5	N LABORATORIOS UNIC LTDA			05	12098				
MENTERFRESH	5	N COLGATE PALMOLIVE COMPANY	114411	15/10/11	92	340586	3	29/05/02	75	N PEPFLAN BRANESCO INSECCIONADO ARTIFICIAL	94	370			1	16/04/01	5			
MENTERFRESH	5	N COLGATE PALMOLIVE COMPANY	114411	15/10/11	92	340586	3	29/05/02	75	N OPTI-FREE	5	N LABORATORIOS ALCON DE COL	141563	02/06/13	92	289628	1	27/05/93	37	
MENTERFRESH	5	N COLGATE PALMOLIVE COMPANY	114411	15/10/11	92	340586	3	29/05/02	75	N OPTI-FREE	5	N LABORATORIOS ALCON DE COL	141563	02/06/13	92	289628	1	27/05/93	37	
ETIFAR	5	N LABORATORIOS ZINYE S.A.	113587	03/03/01	92	340753	3	25/05/95	41	N ACTIDONEL (ANTIACIDO-ANTIPLATULENTO ES N	5	N BODEN LABORATORIOS DE C			05	9245				
ETIFAR	5	N LABORATORIOS ZINYE S.A.	113587	03/03/01	92	340753	3	25/05/95	41	N ACTIDONEL	5	N ALCON, INC.	141563	02/06/13	92	289628	1	27/05/93	37	
OPTIFUSI	5	N NIDEL FARMACEUTICA S.A.	150413	24/01/04	92	343525	1	08/10/93	5	N STAY-OFF	5	N BELLEZA EXPRESS S.A.	246208	16/07/11	00	41441	1	29/11/01	35	
INTRAFER	5	N LABORATORIOS UNIC LTDA				00	21038	1	24/06/02	311	N OPTI-PHARM	5	N ITAL-LENT LTDA.	104765	17/07/09	92	295423	3	21/07/99	35
OSTEODIFIX	5	N LABORATORIOS BODEN DE CO				00	31245	1	18/05/00	5	N STAYFREE SLINEA	5	N JOHNSON & JOHNSON DE COLO	156286	22/03/04	92	376245	30	11/08/98	35
ATOPHIX	5	N NOVARTIS AG				00	39567	1	04/06/01	277	N STAYFREE SLINEA	5	N JOHNSON & JOHNSON	156286	22/03/04	92	376245	30	11/08/98	35
OPTIFUSI	5	N NIDEL FARMACEUTICA S.A.	150413	24/01/04	92	343525	1	08/10/93	5	N STAYFREE FORMA DE CUERPO	5	N JOHNSON & JOHNSON	156286	22/03/04	92	376245	1	05/11/99	5	
ESTRAFEN	5	N ORIENTAL COLUMBIANA S.A	234238	05/04/11	00	53325	1	30/04/01	35	N OPTI-PHARM	5	N ITAL-LENT LTDA.	104765	17/07/09	92	295423	3	21/07/99	35	
ARTIFEX	5	N GERMAN BERTZ VILLADA	238371	14/05/11	00	63989	1	27/07/01	35	N STAYFREE TEEN	5	N JOHNSON & JOHNSON	134210	20/08/06	92	298129	3	07/02/97	35	
OPTIFRESH	5	N COLPHAR LTDA	264598	31/01/13	00	75033	1	30/04/03	35	N STAYFREE TEEN	5	N JOHNSON & JOHNSON	134210	20/08/06	92	298129	3	07/02/97	35	
OPTIFRESH	5	N COLPHAR S.A.	264598	31/01/13	00	75033	1	30/04/03	35	N STAFAC 500	5	N SHUTTLHINE BECKMAN CORP	83992	18/06/09	92	303975	3	24/07/99	35	
OPTIFALL	5	N COLPHAR LTDA.	238566	05/07/11	00	75059	1	30/07/01	35	N STAFAC 500	5	N SHUTTLHINE BECKMAN CORP	83992	18/06/09	92	303975	3	24/07/99	35	
OPTIFALL	5	N COLPHAR S.A.	238566	05/07/11	00	75059	1	30/07/01	35	N STAFAC 500	5	N PFIZER, INC.	83922			92	303975	3	24/07/99	35
ESTROFEN	5	N NOVU HORSICK A/S				92	346308	1	04/11/98	109	N STAYFREE HXI-PHOS	5	N JOHNSON & JOHNSON	89245	13/04/87	92	152545			
ECTOFIN	5	N TERVET LTDA				00	86622	1	07/12/01	109	N STAFAC 500	5	N PFIZER INC.	83992	18/06/09	92	303975	3	24/07/99	35
ITALFIS	5	N INSTITUTO FARMACOLOGICO C	88398	25/11/01	92	350022	3	28/06/95	41	N AUTO FULL	5	N SHELL INTERNATIONAL PETRO	248077	07/03/12	92	315340	1	30/04/03	75	
OPTIFLOR	5	N MAYRODENT LTDA.	243944	06/11/11	01	21272	1	29/11/01	35	N STIEFEL DORVAC	5	N STIEFEL LABORATORIES, INC	179564	22/05/15	92	327830	1	11/09/95	35	
INTER-PHARMIA	5	N JOAQUIN BORDONEZ SANCHEZ	99851	28/05/02	92	270912	3	06/04/95	41	N STAYFREE NIGHT (SEGUN MODELO AJOJUNTO)	5	N JOHNSON & JOHNSON	153580	13/12/13	92	336681	1	22/12/92	5	
STAYFREE-PHARMIA	5	N AMAZONIA LTDA	258761	13/12/12	01	88376	1	26/02/03	35	N STAYFREE NIGHT (SEGUN MODELO AJOJUNTO)	5	N JOHNSON & JOHNSON	153580	13/12/13	92	336681	1	22/12/92	5	
INTER-PHARMIA	5	N JOAQUIN BORDONEZ SANCHEZ	99851	28/05/02	92	361085	3	24/05/95	41	N ULTRA-FUEL	5	N LABORATORIOS BODEN DE CO			92	366224	1	25/09/97	90	
INTER-PHARMIA	5	N JOAQUIN BORDONEZ SANCHEZ	99851	28/05/02	92	178925				N ACTIF VIII	5	N PATEUR MERCIER SERVUS ET	128175	22/12/94	92	337075	2	13/10/94	40	
STAMP FAMEL	5	N OPTIFLEX LTD	15238	05/02/78	92	157273				N ACTIF VIII	5	N INSTITUT MERCIER INTERWAT	128175	22/12/94	92	337075	2	13/10/94	40	
OPTI-FREE EXPRESS	5	N ALCON, INC.	216118	25/02/09	97	54296	5	16/01/01	35	N STAYFREE ALETTE	5	N JOHNSON & JOHNSON	209032	29/01/08	92	352033	30	11/08/98	35	
OPTI-FREE EXPRESS	5	N LABORATORIOS ALCON DE COL	216118	25/02/09	97	54296	5	16/01/01	35	N STAYFREE ALETTE	5	N JOHNSON & JOHNSON DE COLO	209032	29/01/08	92	352033	30	11/08/98	35	
OPTI-FREE EXPRESS	5	N ALCON PHARMACEUTICALS LTD	216118	25/02/09	97	54296	5	16/01/01	35	N STAYFREE HXI-PHOS	5	N JOHNSON & JOHNSON	89244	13/04/87	92	152546				
OPTI-FREE EXPRESS	5	N ALCON UNIVERSAL LTD.	216118	25/02/09	97	54296	5	16/01/01	35	N STAYFREE DORADA	5	N JOHNSON & JOHNSON	168704	24/08/04	92	352034	1	16/01/95	35	
OPTI-FREE EXPRESS	5	N ALCON PHARMACEUTICALS LTD	216118	25/02/09	97	54296	5	16/01/01	35	N OPTIFLON (MILITAD CONSEJO DE ESTADO)	5	N PRODUCTOS FARMACEUTICOS E	146707	10/11/03	92	355770	1	27/06/97	103	
STAFAC QUADIENTUS	5	N	83992	18/06/09	92	83992				N OPTI-FREE REPLEXION	5	N ALCON, INC.	293771	02/03/15	04	81537				
ACTIF VIII	5	N INSTITUT MERCIER	98760	26/02/87	92	158288				N STIEFEL DIMOYL	5	N STIEFEL LABORATORIES, IN	294976	21/02/15	04	71929				
SOLCO STAFILOVAC	5	N SOLCO BASLE LIMITED	104648	21/06/89	92	198018				N OPTIFLON FLUXIN	5	N ESPECIALIDADES OFTALMOLOG	289183	04/06/14	03	92349	1	20/11/03	5	
OPTI-PHARM	5	N OPTI PHARM LTDA.	104765	17/07/09	92	203575	1	31/08/84	277	N OPTIFLON FLUXIN-D	5	N ESPECIALIDADES OFTALMOLOG	289185	04/06/14	03	92344	1	20/11/03	5	
SYNTHEVISION - OPTAFLOX	5	N SYNTHEVISION S.A.				97	15694	1	29/09/00	70	N PROBIENT ACTIF PUR	5	N JOHNSON & JOHNSON	267655	13/09/12	01	92204	1	28/05/03	35
SYNTHEVISION - OPTAFLOX	5	N SYNTHEVISION S.A				97	15694	1	29/09/00	70	N OPTI-PHARM	5	N ITAL-LENT LTDA.			01	81733	1	29/05/03	110

CONTINUA EN LA SIGUIENTE PAGINA -----)

CONTINUA EN LA SIGUIENTE PAGINA -----)

NARCA	Cls Tipo	TITULAR	Certifi.	Vigen.	No.Rd/eion	Ev	Fcha y Ult. Act	NARCA	Cls Tipo	TITULAR	Certifi.	Vigen.	No.Rd/eion	Ev	Fcha y Ult. Act
OTRI-WAY FEVER	5 N	NUBARTIS AG	248915	07/03/12	01	46817	1 26/06/02 35	SUPERFARMIA	5 N	DRONAYON BOGOTA S.A.	248157	12/02/12	01	53140	1 24/04/02 35
ANTI-FLAT	5 N	SHAPER S.A.	243859	18/10/11	01	10816	1 28/11/01 35	STILOPHARMIA	5 N	RAKZO DELGADO ECHEVERRY	94169	92	308069	2 10/08/95 99	
UNI INTRAFER	5 N	LABORATORIOS UNI LTDA.	237815	20/06/11	00	78990	1 19/07/01 35	STILOPHARMIA	5 N	RAKZO DELGADO ECHEVERRY	94169	92	308069	2 10/08/95 99	
ELIDIFARMA	5 N	SOCIETA FARMACEUTICI ITAL	42428	18/12/93	92	1761388		EUROPHARMIA	5 N	EUNGEFARMIA INTERNATIONAL	109045	27/09/09	92	318387	3 09/06/99 35
MAEUFARMA	5 N			05	37529			EUROPHARMIA	5 N	BOEHRINGER INGELHEIM INTE	109045	27/09/09	92	318387	3 09/06/99 35
DIUFARMA	5 N			92	181882		1 08/11/89 30	EUROPHARMIA	5 N	BOEHRINGER INGELHEIM INTE	109045	27/09/09	92	318387	3 09/06/99 35
GEUFARMA	5 N	GEUFARMA E.U.	303252	21/09/15	05	13508		ROUEPHARMIA	5 N	ROUE PHARMIA S.A.	255705	01/08/12	01	52440	1 16/12/02 35
NUVISFARMA	5 N	LABORATORIO NUVIS FARMA		04	96718			TECOPHARMIA	5 N	ZODIAC INTERNATIONAL CORP	196523	30/12/04	92	317056	1 25/04/97 35
PENTAFARMIA	5 N	MANUEL VILELA MONTANO	118153	28/11/90	92	193894		TECOPHARMIA	5 N	TECNOQUIMICAS S.A.		92	321415	1 24/12/96 71	
INPROFARMIA	5 N	ZIPROFARMIA LIMITADA	294178	09/02/15	04	66158		PENIFARMIA	5 N	FARMA DE COLOMBIA S.A.	200973	30/04/07	92	322045	1 17/07/01 103
EUROPHARMIA	5 N	EUROPHARMIA INTERNATIONAL	109045	27/09/09	92	207935		PENIFARMIA	5 N	LABORATORIOS FARMACOL S.A	200973	30/04/07	92	322045	1 17/07/01 103
COFARMA	5 N	LABORATORIOS COFARMA S.A.	75643	16/02/12	92	209007		UTIFARMIA	5 N	LABORATORIOS UTIFARMIA L	141353	14/07/13	92	322135	3 12/08/03 2
ANDOFARMA	5 N	LABORATORIOS FARMACEUTICI		92	226527		1 30/11/90 90	DISFARMIA	5 N	DISFARMIA LTDA	252393	11/06/11	00	52087	1 30/09/02 35
ELIDIFARMA	5 N	VETEN S.P.A.	118734	24/08/92	92	229178		ASKOPHARMIA	5 N	LABORATORIOS ASKOPHARMIA	249896	31/01/12	01	6947	1 05/08/02 35
SUPERFARMIA	5 N	NEVIDS LTDA. Y CIA S.C.A.	295418	23/02/15	04	38727		TECOPHARMIA	5 N	TECNOQUIMICAS S.A.		92	323525	1 18/08/98 109	
FERRIFARMIA	5 N	FARMA DE COLOMBIA S.A. E.	118671	31/08/02	92	231789	1 29/10/02 75	UNIFARMIA	5 N	UNIFARMIA S.A.	147601	14/12/13	92	325701	2 13/05/03 2
UTIFARMIA	5 N	LABORATORIOS UTIFARMIA L	120179	10/02/13	92	242146		UNIFARMIA	5 N	PRICAPS S.A.	147601	14/12/13	92	325701	2 13/05/03 2
DIUFARMA	5 N	LABORATORIOS DIIDEN LTDA.		92	242408		1 31/03/97 71	UNIFARMIA	5 N	FRESEKUS MEDICAL CARE CO	147601	14/12/13	92	325701	2 13/05/03 2
SUPERFARMIA	5 N	NEVIDS LTDA. Y CIA S.C.A.	295698	03/03/15	04	38723		UNIFARMIA	5 N	PRICAPS S.A.	147601	14/12/13	92	325701	2 13/05/03 2
UTIFARMIA	5 N			92	252828		1 11/08/92 36	TELEFARMIA	5 N	REPRESENTACIONES Y DISTRI	246632	02/10/11	00	83720	1 30/01/02 35
UTIFARMIA	5 F			92	252906		1 10/12/98 99	OMOTIFARMIA	5 N	DICHO ACHEVERRI ACEVEDO		92	331301	1 04/10/00 90	
PROFARMIA	5 N	MIGUEL ALFONSO RUIERO CAI	146178	10/12/03	92	253688	1 20/08/92 37	NUTRIFARMIA	5 N	LABORATORIOS NUTRIFARMIA L	294476	24/03/14	92	331812	1 16/09/03 5
COLPHARMIA	5 N	COLPHARMIA LTDA.		92	256539		1 21/10/94 71	SEPHARMIA	5 N	SEPHARMIA S.A.	250538	22/10/12	00	64474	1 30/09/02 116
ROUEPHARMIA	5 N	ROUE-POULENC SANTE.	131623	28/11/95	92	270383	1 26/07/95 41	UNIFARMIA (ETIQUETA) SEGUN RUBELIO ADJUNT	5 N	UNIFARMIA S.A.	147498	24/11/09	92	334693	1 22/07/93 5
SUPERFARMIA	5 N	NEVIDS LTDA. Y CIA S.C.A.	295700	03/03/15	04	38716		COFARMA	5 N	UNIFARMIA S.A.	51750	20/06/87	92	51750	
COFARMA	5 N	LABORATORIOS COFARMA S.A	51750	20/06/92	92	272092	3 31/03/95 41	EUROPHARMIA (ETIQUETA) SEGUN RUBELIO ADJUNT	5 N	EUROPHARMIA S.A.	224876	26/12/85	92	334762	1 25/02/00 35
VIDAFARMIA	5 N	VIDAFARMIA S.A.		04	27468		1 03/05/04 5	ANIDOFARMA	5 N		78650	03/11/82	92	78650	
UTALFARMIA	5 N	TRIDEX FARMACEUTICA S.A.		04	11824		1 09/03/04 2	PSIFARMIA	5 N	LABORATORIOS CALIFORNIA S	160236	29/06/04	92	340664	1 07/09/94 35
UCIFARMIA	5 N	UCIFARMIA S.A.	283527	23/08/14	03	110664	1 25/02/04 5	PSIFARMIA	5 N	PSIFARMIA LTDA.	160236	29/06/04	92	340664	1 07/09/94 35
ASOFARMA	5 N	ASOCIADOS FARMACEUTICOS	167005	12/08/04	92	275650	1 16/12/94 35	PSIFARMIA	5 N	PSIFARMIA LTDA.	160236	29/06/04	92	340664	1 07/09/94 35
DIUFARMIA	5 N	BOISEN LABORATORIOS DE CO		03	101932		1 15/04/04 5	MUNTEFARMIA	5 N		85436	18/08/85	92	85436	
DIUFARMIA	5 N	BOISEN LABORATORIOS DE CO		03	97852		1 27/11/03 5	NUURYPHARMIA	5 N	N. V. NUURYPHARMIA	78728	22/11/82	92	1233278	
AURIFARMIA	5 F	CARLOS ALBERTO ZAPATA - A		92	282471		1 18/05/98 109	USAFARMIA	5 N	PRODUCTOS FARMACEUTICOS U	48611	20/05/76	92	127143	
EKIFARMIA	5 N	DISTRIBUIDORA FARMACEUTIC		92	283372		1 25/11/91 31	FERRIFARMIA	5 N	FARMA DE COLOMBIA S.A.E.N	114671	31/08/02	92	365124	3 04/05/95 41
QUIDEPHARMIA	5 N	DISTRIBUIDORA FARMACEUTIC	131654	27/09/95	92	283373	1 26/07/95 41	NUURYPHARMIA	5 N	N. V. NUURYPHARMIA	77821	22/08/82	92	1281508	
CENTAFARMIA	5 N	DISTRIBUIDORA FARMACEUTIC		92	283374		1 06/06/90 34	COFARMA	5 N	CONSORCIO FARMACEUTICO CO	521893	30/08/77	92	1324458	
CETAFARMIA	5 N	DISTRIBUIDORA FARMACEUTIC	170689	17/08/04	92	283375	1 04/08/97 126	PENIFARMIA	5 N	LABORATORIOS FARMACOL LTD		92	369709	1 30/10/95 71	
APUFARMIA	5 N	DISTRIBUIDORA FARMACEUTIC	131655	27/09/95	92	283376	1 26/07/95 41	UTIFARMIA	5 N	LABORATORIOS UTIFARMIA L	120179	10/02/13	92	374926	3 25/05/95 41
ANUFARMIA	5 N	DISTRIBUIDORA FARMACEUTIC	129925	27/09/95	92	283377	1 31/01/91 54	UTIFARMIA	5 N	VIDIAC COLOMBIA LTDA	120179	10/02/13	92	374926	3 25/05/95 41
KANAFARMIA	5 N	DISTRIBUIDORA FARMACEUTIC	129926	11/10/95	92	283378	1 31/01/91 54	UTIFARMIA	5 N	VIDIAC COLOMBIA LTDA	120179	10/02/13	92	374926	3 25/05/95 41
ANULIDOFARMA	5 N	VETEN SPA	232180	23/08/10	92	287529	1 26/03/01 35	INDUFARMIA	5 N	TECNOQUIMICAS S.A.		93	381539	1 27/12/95 71	
HOMIDEPHARMIA	5 N	LABORATORIOS FAKIAGUIN S.	281056	30/04/14	03	69027	1 26/09/03 5	EXP-FARMIA	5 N	RAKZO A. BUSTILLO CABRERA		93	386612	1 22/06/95 90	
INDUFARMIA	5 N	MEFTALI MORENO	137972	06/08/04	92	290953	3 23/05/97 35	NU-FARMIA	5 N	FARMACAPSULAS DE COLOMBIA		93	387054	1 15/09/99 277	
INDUFARMIA	5 N	MEFTALI MORENO	137972	06/08/04	92	290953	3 23/05/97 35	CEUFARMIA	5 N	SOCIETA FARMACEUTICI ITAL	40487	20/09/82	92	135057	
MEGAFARMIA	5 N	INVERSIONES TRANSCOLMIL S	170697	26/08/04	92	292061	1 13/02/95 35	ELIFARMIA	5 N		42430	02/03/86	92	42430	
TAROFARMIA	5 N	TARO PHARMACEUTICALS U.S.	281707	28/05/14	03	33566	± 31/10/03 5	ELUFARMIA	5 N	SOCIETA FARMACEUTICI ITAL	42428	18/12/83	92	1409010	
VITROFARMIA	5 N	VITROFARMIA S.A.	235136	28/03/11	00	44481	1 22/05/01 35	MUNTEFARMIA	5 N	CARLO ERDA S.P.A.	85435	18/08/85	92	1473498	
FERRIFARMIA	5 N	GRUPO FARMA DE COLOMBIA	267412	22/05/13	02	83945	1 27/05/03 35	CEUFARMIA	5 N	DECAFARMIA S.A.	154977	12/04/04	93	411861	1 20/10/93 5
DIIDENFARMIA	5 N	BOISEN LABORATORIOS DE CO		01	110246		1 05/06/00 35	CEUFARMIA	5 N	DECAFARMIA S.A.	154977	12/04/04	93	411861	1 20/10/93 5
SUPERFARMIA	5 N	NEVIDS LTDA. & CIA. S.C.A	248157	12/02/12	05	53140	1 24/04/02 35	CEUFARMIA	5 N	DORIMENCHO S.A.	154977	12/04/04	93	411861	1 20/10/93 5

CONTINUA EN LA SIGUIENTE PAGINA

MARCA	Cls Tipo	TITULAR	Certifi. Vigen. No.Rd/voen Ev Fcha y Ult. Act	MARCA	Cls Tipo	TITULAR	Certifi. Vigen. No.Rd/voen Ev Fcha y Ult. Act		
DECAFARMA	5 N	FARMA 3000 LTDA	154977 12/04/04 93 411861	5 N	FARMA	5 N BUEHNSER TINGELHEIN INTE	95 32858 3 20/10/97 71		
ICOFARMA	5 N	INSTITUTO COLOMBIANO FARM 158973 29/04/04 93 417632	1 26/11/93	5 N	ICOFARMA VITANEX	268738 01/11/11 95 31537	1 25/06/03 35		
ICOFARMA	5 N	INSTITUTO COLOMBIANO FARM 158973 29/04/04 93 417632	1 26/11/93	5 N	SANOFI INTERAMERICANA	176584 17/07/05 95 8637	1 16/08/95 35		
ICOFARMA	5 N	INSTITUTO COLOMBIANO FARM 158973 29/04/04 93 417632	1 26/11/93	5 N	A-2 PHARMA S.A.	157656 20/04/04 93 394708	1 21/10/93 5		
PROFARMA	5 N	PROFARM, C.A.	94 5758	1 17/06/97	71 A	5 N	A-2 PHARMA S.A.	157656 20/04/04 93 394708	1 21/10/93 5
EUROPHARMA	5 N	LABORATORIOS SYNTHESIA LT	94 17396	1 29/10/02	109 A	5 N	A-2 PHARMA S.A.	155923 22/03/04 93 394707	1 22/07/93 5
LIDOPHARMA	5 N	LIDOPHARMA LABORATORIOS L	94 31986	1 04/12/00	277	5 N	SANOFI-SYNTHELABO	00 9638	1 03/05/01 277
FIOTOFARMA	5 N	ALVARO RDA ANGARCITA	172630 30/12/04 94 38792	1 04/04/95	35 A	5 N	A-2 PHARMA S.A.	155923 22/03/04 93 394707	1 22/07/93 5
BETAFARMA	5 N	GRUPO FARM DE COLOMBIA S.A	94 49655	1 03/05/01	71 A	5 N	LABORATORIOS BUSSE S.A	92 369110	1 02/08/00 277
NOVAFARMA	5 N	LABORATORIOS NOVAFARMA DE	174107 18/04/15 94 57894	2 22/05/01	2	5 N	LABORATORIOS BUSSE S.A.	92 368110	1 24/09/92 5
NOVAFARMA	5 N	GRUPO FARM DE COLOMBIA S	174107 18/04/15 94 57894	2 22/05/01	2	5 N	JUAN HENRIZ MUÑOZ	92 353350	1 21/07/97 45
EUROPHARMA	5 N	EUROPHARMA INTERNATIONAL	63401 11/01/82 92 163056	1 21/11/03	35	5 N	TECNOLOGICAS S.A.	132764 15/02/95 92 347717	2 09/08/96 35
ACUFARMA	5 N	LABORATORIOS BUSSE, DUST	275635 19/03/13 95 16394	1 17/10/97	71	5 N	BLANCO-PHARMA S.A.	130467 15/11/15 92 340382	4 19/02/96 35
NOVAFARMA	5 N	HEALTHCO LIMITED	95 19498	1 17/10/97	71	5 N	SOCIETA FARMACEUTICI ITAL	05 93922	
ANCIOPHARMA	5 N	SOCIETA FARMACEUTICI ITAL	93253 31/05/88 92 163231			5 N	SOCIETA FARMACEUTICI ITAL	40487 20/09/82 92 135057A	
SOFARMA	5 N		05 80401			5 N		05 56907	
CIFARMA	5 N	LABORATORIOS CIFARMA S.A.	51750 20/06/92 92 166702			5 N	SOCIETA FARMACEUTICI ITAL	93252 31/05/88 92 163248	
CIFARMA	5 N	LABORATORIOS CIFARMA S.A.	51750 20/06/92 92 166702			5 N		05 29637	
CEROFARMA	5 N	SOCIETA FARMACEUTICI ITAL	30456 10/09/82 92 168537			5 N	UESALUS PHARMA LTDA.	05 19025	
NUTROFARMA	5 N	SOCIETA FARMACEUTICI ITAL	192277 13/12/06 95 50446	1 31/10/95	5	5 N	GRUPO INTERNACIONAL FARM	04 121698	
ALPHARMA	5 N	ALPHARMA INC	222316 27/08/09 96 23641	1 11/11/99	35	5 N	TRIDEX FARMACEUTICA S.A.	04 117007	
MUNDIFARMA	5 N	MUNDIFARMA AG	196749 30/04/07 96 57415	1 01/11/96	5	5 N	LIBRA-PHARMA GESELLSCHAFT	104892 10/07/14 92 189221	
EPICOFARMA	5 N	EPICOFARMA S.A.	96 60408	1 18/06/98	75	5 N	ANCIOPHARMA-CALYING	262830 24/05/12 98 47937	1 11/04/03 35
PUBLICIFARMA	5 N	LABORATORIO FRANCO COLON	202019 09/10/07 97 15084	1 15/10/97	35	5 N	HLA PHARMA GROUP S.A.	297115 07/04/15 04 95289	
BEALPHARMA	5 N	MEYAL AKTIENGESellschaft	226168 27/04/10 99 52020	1 25/05/00	35	5 N	ALPES CHENIE S.A.	239850 10/08/11 00 53777	1 31/08/01 35
LIDOPHARMA	5 N	GRUPO FARM DE COLOMBIA S	223906 21/01/10 99 29392	1 11/02/00	35	5 N	PRODILIN PHARMA S.A.	295961 29/04/15 04 92819	
BEALPHARMA	5 N	MEYAL AKTIENGESellschaft	205156 28/01/08 97 36453	1 30/01/98	35	5 N	COOPERATIVA NACIONAL DE	04 91011	
MATUPHARMA	5 N	FARMACIA PASTEUR S.A.	207318 13/04/08 97 40140	1 21/04/98	35	5 N	OSIMON PHARMA S.A.	295023 01/03/15 04 83207	
LIWAFARMA	5 N	LIBRARI A. VARGAS N.	204042 24/02/08 97 43825	1 26/02/98	35	5 N	OSIMON PHARMA LTDA.	04 74854	
LIDOPHARMA	5 N	LIBRA-PHARMA GESELLSCHAFT	223906 21/01/10 99 29392	1 11/02/00	35	5 N	LABORATORIOS FARMACEUTICO	132764 15/02/95 92 189241	1 28/07/95 41
LIDOPHARMA	5 N	MUNDIFARMA AG	213644 30/10/08 97 72703	1 10/11/98	35	5 N	THE LATIN AMERICA TRADENA	04 53719	
LIDOPHARMA	5 N	GRUPO FARM DE COLOMBIA S	223890 21/01/10 99 29385	1 11/02/00	35	5 N	ROS PHARMA (ROGER DELLIN	103004 30/09/08 92 203049	
LIDOPHARMA	5 N	LIBRA-PHARMA GESELLSCHAFT	223890 21/01/10 99 29385	1 11/02/00	35	5 N	LABORATORIOS DIOFARMA	92 231510	
EMPOFARMA	5 N	MARCO A. GUSTILLO CARRERA	217141 26/03/09 98 64365	1 29/03/99	35	5 N	LABORATORIOS MEDHEALTH S	92 251023	1 04/03/92 31
SANVO PHARMA	5 N	SANVO COMPANY LIMITED	217948 21/04/09 98 65346	1 27/04/99	35	5 N	BIDRES PHARMA LTDA	04 28624	1 05/05/04 5
FLUDEN ANCIOPHARMA	5 N	ANCIOPHARMA S.A.	240215 09/06/10 99 28385	1 29/04/02	35	5 N	BLANCO-PHARMA LTDA	130467 15/11/15 92 273644	2 01/04/03 2
GEN - DAYPHARMA	5 N	HEMPHIS PRODUCTS S.A.	259888 15/02/12 98 32642	1 19/03/03	35	5 N	FABA PHARMA S.A.	286455 30/07/14 03 112631	1 14/01/04 5
ZIKUNEY PHARMA	5 N	ZIKUNEY PHARMA S.A.	234912 17/04/11 98 17545	1 22/05/01	35	5 N	BLANCO-PHARMA S.A.	130467 15/11/15 92 273644	2 01/04/03 2
ZIKUNEY PHARMA	5 N	ZIKUNEY PHARMA S.A.	213657 30/10/08 98 9091	1 10/11/98	35	5 N	AMERICANA DE COSMETICOS S	130467 15/11/15 92 273644	2 01/04/03 2
PURQUE PHARMA	5 N	MUNDIFARMA AG	208431 19/05/08 97 61752	1 27/05/98	35	5 N	DISTRIBUIDORA FARMACEUTIC	130487 26/09/15 92 278794	1 04/08/97 126
PEKIFARMA FARMACOL	5 N	LABORATORIOS FARMACOL S.A	263526 12/08/12 97 34202	1 24/04/03	35	5 N	COOPERATIVA NACIONAL DE O	03 87319	1 04/11/03 5
PHARMICYN ANCIOPHARMA	5 N	ANCIOPHARMA S.A.	99 54834	1 31/01/03	109	5 N	DISTRIBUIDORA FARMACEUTIC	130487 26/09/15 92 278794	1 04/08/97 126
NELOTAN ANCIOPHARMA	5 N	ANCIOPHARMA S.A.	99 59549	1 10/07/01	277	5 N	VETEN SPA	137948 12/12/96 92 287532	1 09/03/92 37
SALBUTAMOL - IBEROFARMA	5 N	LABORATORIO FARMACEUTICO	99 62194	1 26/02/01	311	5 N	LABORATORIOS QUIPROPHARMA	03 23048	1 28/08/03 27
SALBUTAMOL IBEROFARMA	5 N	LABORATORIOS FARMACEUTICO	259994 19/10/10 99 77963	1 19/03/03	35	5 N	PSIPHARMA LTDA	274106 24/11/13 02 111150	1 27/01/03 5
OSIMON IBEROFARMA	5 N	LABORATORIOS FARMACEUTICO	268010 29/10/12 99 77965	1 19/03/03	35	5 N	ORBUS PHARMA LTDA.	271282 27/06/13 02 108217	1 21/08/03 35
PEKIFARMA FARMACOL	5 N	LABORATORIOS FARMACOL LTD	263526 12/08/12 97 34202	1 24/04/03	35	5 N	ROS PHARMA (ROGER DELLIN	103004 30/09/08 92 293102	3 13/06/89 40
ASEPHARMA-LOSMET	5 N	MAURICIO ARDANDO UTERO	95 41894	1 22/11/96	71	5 N	HERBAL PHARMA Y CIA. LTDA	266583 25/03/13 02 63538	1 21/05/03 35
ASEPHARMA-FLUASTAN	5 N	MAURICIO ARDANDO UTERO	95 41893	1 26/09/96	71	5 N	ALTANA A.C.	258738 23/01/13 02 46113	nm 30/03/04 75
ASEPHARMA-ISRODIP	5 N	MAURICIO ARDANDO UTERO	95 41892	1 26/09/96	71	5 N	LIBRA-PHARMA GESELLSCHAFT	104892 10/07/14 92 301573	3 21/06/95 41

NO SE HA AGOTADO LA CONTINUA EN LA SIGUIENTE PAGINA ----->

NO SE HA AGOTADO LA CONTINUA EN LA SIGUIENTE PAGINA ----->

M A R C A	Cls Tipo	T I T U L A R	Certfcl. Vigen.	No. Rd/cion	Ev Foba	g Ult. Act
ZEPAX PSIFARMIA	5 N	PSIFARMIA LTDA	01	108026	1	28/10/02 115
ASOFARMA NUTROVIT	5 N	ASOCIADOS FARMACEUTICOS A	253570	18/10/11 00	45145	1 23/10/02 35
UTETIFARMIA - RUMDEL	5 N	LABORATORIOS UTETIFARMIA L	254673	12/08/12 01	102770	1 21/11/02 35
LIDRA-FARMIA	5 N	LIDRA-FARMIA GESELLSCHFT	104892	10/07/14 92	301573	3 21/06/95 41
LIDRA-FARMIA	5 N	GRUNENTHAL PHARMA GMBH & C	104892	10/07/14 92	301573	3 21/06/95 41
LIDRA-FARMIA	5 N	GRUNENTHAL PHARMA GMBH & C	104892	10/07/14 92	301573	3 21/06/95 41
TECHIFARMA.	5 N	TECHIFARMA LTDA.	196523	30/12/06 92	317056	1 25/04/97 35
LABORATORIOS UTETIFARMIA	5 N	VIRBAC COLOMBIA LTDA.	141353	14/07/13 92	322135	3 12/08/03 2
CORPAS FARMIA	5 N	JOSE FERNANDO PI-ERDAS RUC	239495	17/08/11 00	96228	1 30/08/01 35
LABORATORIOS UTETIFARMIA	5 N	VIRBAC COLOMBIA LTDA	141353	14/07/13 92	322135	3 12/08/03 2
NATURALSEN FARMIA	5 N	SERFARMIA S.A.	00	64476	1	29/04/04 27
LABORATORIOS UTETIFARMIA LTDA. (ETIQUETA)	5 N	LABORATORIOS UTETIFARMIA L	144317	19/11/03 92	330775	1 11/08/93 5
DERMATREX DE QUICOPHARMIA	5 N	LABORATORIOS QUICOPHARMIA	00	68243	1	11/12/01 277

Principales Actuaciones (Act): 2=Requerimiento; 5=Ordena Publicacion Solicitud; 71=Observacion Niega; 35=Para Entre
45 Rechazo Recurso; 90=Declara Caducidad; 99=Ordena Archivo; 311=Declarado Abandonad
LA PRESENTE INFORMACION PUEDE CONTENER INEXACTITUDES QUE NO COMPROMETEN A LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y
COMERCIO PARA CUALQUIER TRAMITES QUE SE ADELANTE ANTE LA MISMA, O ANTE CUALQUIER OTRA ENTIDAD.

DE CONFORMIDAD CON EL ARTICULO 25 DEL CODIGO CONTENCIOSO ADMINISTRATIVO, LA PRESENTE INFORMACION NO OBLIGA NI
COMPROMETE LA RESPONSABILIDAD DE LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO.

MARCA	Clas Tipo	TITULAR	Certifi.	Vigen.	No. R4/cion	Ev	Fcha y Ult. Act	MARCA	Clas Tipo	TITULAR	Certifi.	Vigen.	No. R4/cion	Ev	Fcha y Ult. Act		
===== IDENTICAS =====	41				05	21936	1	35	SEÑORITA CHOCO CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	41	N	CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	202062	09/10/07	97 14456 1 15/10/97 35		
"AFB FRANCESA DE BELLEZA" ✓	41	N ANAPAR DEL CARMEN NARVAE	05	21936				SEÑORITA NORTE DE SANTANDER CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	41	N	CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	202063	09/10/07	97 14457 1 15/10/97 35			
===== CONTENIDA =====					00			SEÑORITA CAROLINA CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	41	N	CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	202093	10/10/07	97 14458 1 20/10/97 35			
===== PARECIDAS =====					00			SEÑORITA META CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	41	N	CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	202064	09/10/07	97 14459 1 15/10/97 35			
ACADEMIA FRANCESA DE BELLEZA	41	N ANIMO DEL CARMEN NARVAE	01	15377	1	06/03/01	5	NISS ATLANTICO CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	41	N	CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	267083	13/12/11	97 14460 1 26/05/03 35			
FRANCESA	42	N UNIVERSIDADES NACIONALES LT	134515	31/12/75	92	275834	1	08/08/95	41	N	SEÑORITA ATLANTICO CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	41	N	CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	202065	09/10/07	97 14461 1 15/10/97 35
PASTELERIA FRANCESA	42	N LUZ MARCEA GARCIA SEGURA	94	45212	1	10/10/00	277	SEÑORITA SUCRE CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	41	N	CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	202066	09/10/07	97 14462 1 15/10/97 35			
CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	42	N CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	100531	18/05/13	92	191729		SEÑORITA SANTA MARTA CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	41	N	CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	202092	10/10/07	97 14463 1 20/10/97 35			
REDAIDA OFICIAL DE LA BELLEZA	41	N UNICOMIN S.A.	160312	28/04/14	93	418705	1	09/09/94	35	NISS BOLIVAR CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	41	N	CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	202067	09/10/07	97 14464 1 15/10/97 35	
REDAIDA NACIONAL DE BELLEZA	41	N CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	100533	18/05/13	92	373675	3	21/06/95	41	N	SEÑORITA VALLE CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	41	N	CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	202055	09/10/07	97 14465 1 15/10/97 35
REDAIDA NACIONAL DE BELLEZA	41	N CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	100529	18/05/03	92	373671	3	07/07/95	41	N	SEÑORITA ANTIOQUIA CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	41	N	CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	202048	09/10/07	97 14466 1 15/10/97 35
REDAIDA NACIONAL DE BELLEZA	41	N CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	100529	18/05/03	92	281432	3	22/03/95	41	N	CASA DE PREPARACION DE RECIDAS CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	41	N	CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA			97 14467 1 14/04/98 71
SU ACADEMIA DE BELLEZA	41	N NI MIDALLADO EN BASE	269095	04/09/12	00	74135	1	10/07/03	35	SEÑORITA TULIO CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	41	N	CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	202050	09/10/07	97 14468 1 15/10/97 35	
SU ACADEMIA DE BELLEZA	41	N NI MIDALLADO EN BASE	269095	04/09/12	00	74135	1	10/07/03	35	NISS VALLE CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	41	N	CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	202051	09/10/07	97 14470 1 15/10/97 35	
SU ACADEMIA DE BELLEZA	41	N NI MIDALLADO EN BASE	269095	04/09/12	00	74135	1	10/07/03	35	SEÑORITA ANTIOQUIA CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	41	N	CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	202053	09/10/07	97 14472 1 15/10/97 35	
SU ACADEMIA DE BELLEZA	41	N NI MIDALLADO EN BASE	269095	04/09/12	00	74135	1	10/07/03	35	SEÑORITA CUNDINAMARCA CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	41	N	CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	202057	09/10/07	97 14474 1 15/10/97 35	
REDAIDA NACIONAL DE BELLEZA	41	N CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	100533	18/05/13	92	281430	3	16/03/95	41	N	SEÑORITA SAN ANDRES Y PROVIDENCIA CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	41	N	CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	202058	09/10/07	97 14475 1 15/10/97 35
SPA MANANTIAL DE BELLEZA	42	N ELORITA PATRICIA ISSA ORTIZ	02	4835	1	24/02/03	311	VERREDA DE COLUMBIA CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	41	N	CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	202437	27/11/07	97 14476 1 28/11/97 35			
REDAIDA NACIONAL DE BELLEZA	41	N CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	100533	18/05/13	92	281430	3	16/03/95	41	N	SEÑORITA SANTANDER CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	41	N	CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	202059	09/10/07	97 14477 1 15/10/97 35
CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	42	N CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	100531	18/05/13	92	373672	3	21/06/95	41	N	SEÑORITA SANTAFE DE BOGOTA CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	41	N	CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	202056	09/10/07	97 14478 1 15/10/97 35
REDAIDA NACIONAL DE BELLEZA	41	N CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	100529	18/05/03	92	191726			SEÑORITA DARIANAVILLA CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	41	N	CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	202052	09/10/07	97 14479 1 15/10/97 35		
ACADEMIA DE BELLEZA SANMIA	41	N CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	100529	18/05/03	92	191726			FESTIVAL DE LA BELLEZA	41	N	CACHARERIA LA 14 S.A.	236810	11/08/13	00 34968 1 28/04/01 35		
CENTRO DE BELLEZA VENUS	41	N	05	54356				SEÑORITA CALDAS CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	41	N	CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	202054	09/10/07	97 14480 1 15/10/97 35			
REDAIDA DE BELLEZA DE COLUMBIA	42	N CARLOS ALBERTO CASTELLANO	279881	25/04/15	04	70004		F.H. BELLEZA EN FRIO	42	N	FRANCISCO JAVIER HURTADO	255341	10/08/11	99 24044 1 28/11/02 35			
SALA DE BELLEZA CACITA	42	N CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	100532	17/05/13	92	191730		SEÑORITA CESAR CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	41	N	CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	202045	09/10/07	97 14481 1 15/10/97 35			
REDAIDA DE BELLEZA DE COLUMBIA	42	N ARTURO HERNANDEZ BELTRAN					1 27/11/96	71	SEÑORITA CAUCA CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	41	N	CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	202047	09/10/07	97 14482 1 15/10/97 35		
CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	42	N CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	100532	17/05/13	92	281428	3	16/03/95	41	N	SEÑORITA NULA CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	41	N	CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	202046	09/10/07	97 14483 1 15/10/97 35
CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	42	N CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	100532	17/05/13	92	281428	3	16/03/95	41	N	SEÑORITA GUAJIRA CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	41	N	CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	202049	09/10/07	97 14484 1 15/10/97 35
CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	42	N CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	100531	18/05/13	92	281431	3	21/03/95	41	N	NISS SANTAFE DE BOGOTA CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	41	N	CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA			97 14485 1 08/02/02 277
REDAIDA NACIONAL DE BELLEZA	42	N CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	100531	18/05/13	92	281431	3	21/03/95	41	N	SEÑORITA REISARALDA CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	41	N	CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	202048	09/10/07	97 14486 1 15/10/97 35
REDAIDA NACIONAL DE BELLEZA	42	N CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	100529	18/05/03	92	281432	3	24/04/03	37	NISS BELLEZA	41	N	UNIVISION NETWORK LIMITED			97 28101 1 10/04/97 2	
REDAIDA NACIONAL DE BELLEZA	42	N CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	100529	18/05/03	92	281432	3	24/04/03	37	INSTITUTO DE BELLEZA YVONNE (LA EXPRESION)	41	N	JOSE LAUSANY AROS	228710	11/05/10	99 55959 1 31/08/00 35	
VIRREDA NACIONAL DE LA BELLEZA	42	N CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA					1 30/04/03	115	FESTIVAL DE LA BELLEZA	42	N	CACHARERIA LA 14 S.A.	236790	00	34970 1 28/04/01 35		
REDAIDA DE BELLEZA DE COLUMBIA	42	N CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	100532	17/05/13	92	373670	3	14/06/95	41	N	FESTIVAL DE LA BELLEZA	42	N	CACHARERIA LA 14 S.A.	236790	00	34970 1 28/04/01 35
CORCULO DE LA BELLEZA	41	N	05	75055					FESTIVAL DE LA BELLEZA	42	N	CACHARERIA LA 14 S.A.	236790	00	34970 1 28/04/01 35		
REDAIDA NACIONAL E INTERNACIONAL DE LA BELLEZA	41	N	05	204258					FESTIVAL DE LA BELLEZA	42	N	CACHARERIA LA 14 S.A.	236790	00	34970 1 28/04/01 35		
TERCERA PRINCESA NACIONAL DE LA BELLEZA	41	N CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	280331	26/02/14	03	13542	1	09/07/03	5	LAS HAS BELLAS POR COLUMBIA (Las de las)	42	N	CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	247546	21/12/11	98 77377 1 20/02/02 35	
SEGUNDA PRINCESA NACIONAL DE LA BELLEZA	41	N CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	287755	30/07/14	03	13539	1	09/07/03	5	ESTA CAJA CONTIENE SALUD Y BELLEZA	42	N	BIDGEN LABORATORIOS DE CO	22/01/12	04 2350 1 06/02/04 5		
CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA MAMA COLOMBIA	41	N HECTOR FAJARDO FAJARDO	298291	10/06/15	03	4003	1	14/04/03	5	ESTA CAJA CONTIENE SALUD Y BELLEZA	42	N	BIDGEN LABORATORIOS DE CO	22/01/12	04 2350 1 06/02/04 5		
D. DIOSAS (Las expresiones CONCURSO INTER)	41	N ORGANIZACION EMPRESARIAL	297075	20/05/14	01	99513	1	08/05/02	5	ESTA CAJA CONTIENE SALUD Y BELLEZA	42	N	BIDGEN LABORATORIOS DE CO	22/01/12	04 2350 1 06/02/04 5		
REDAIDA NACIONAL DE BELLEZA CONCURSO NA	41	N CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	100533	18/05/13	92	281430	3	16/03/95	41	ESTA CAJA CONTIENE SALUD Y BELLEZA	42	N	BIDGEN LABORATORIOS DE CO	22/01/12	04 2350 1 06/02/04 5		
NISS ITALIA-LE OLIMPIADA DELLA BELLEZA	41	N NISS ITALIA S.R.L.	249314	04/04/12	01	63419	1	11/07/02	90	ESTA CAJA CONTIENE SALUD Y BELLEZA	42	N	BIDGEN LABORATORIOS DE CO	22/01/12	04 2350 1 06/02/04 5		
FESTIVAL DEL ESTILO Y LA BELLEZA	41	N SOCIEDAD EVINCOL LTDA					1 16/12/96		35	ESTA CAJA CONTIENE SALUD Y BELLEZA	42	N	BIDGEN LABORATORIOS DE CO	22/01/12	04 2350 1 06/02/04 5		
FESTIVAL DE LA BELLEZA	41	N CACHARERIA LA 14 S.A.	236810	11/08/13	00	34968	1	28/04/01	35	ESTA CAJA CONTIENE SALUD Y BELLEZA	42	N	BIDGEN LABORATORIOS DE CO	22/01/12	04 2350 1 06/02/04 5		
FESTIVAL DE LA BELLEZA	41	N CACHARERIA LA 14 S.A.	236810	11/08/13	00	34968	1	28/04/01	35	ESTA CAJA CONTIENE SALUD Y BELLEZA	42	N	BIDGEN LABORATORIOS DE CO	22/01/12	04 2350 1 06/02/04 5		
FESTIVAL DE LA BELLEZA	41	N CACHARERIA LA 14 S.A.	236810	11/08/13	00	34968	1	28/04/01	35	ESTA CAJA CONTIENE SALUD Y BELLEZA	42	N	BIDGEN LABORATORIOS DE CO	22/01/12	04 2350 1 06/02/04 5		
NISS ANTIOQUIA CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	41	N CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	263031	13/12/11	97	14452	1	15/04/03	35	ESTA CAJA CONTIENE SALUD Y BELLEZA	42	N	BIDGEN LABORATORIOS DE CO	22/01/12	04 2350 1 06/02/04 5		
SEÑORITA BOYACA CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	41	N CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	261153	13/12/11	97	14453	1	26/03/03	35	ESTA CAJA CONTIENE SALUD Y BELLEZA	42	N	BIDGEN LABORATORIOS DE CO	22/01/12	04 2350 1 06/02/04 5		
SEÑORITA MACALENA CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	41	N CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	202060	09/10/07	97	14454	1	15/10/97	35	NISS COLUMBIA (Las de las expresiones se)	42	N	CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	257644	07/03/12	98 77376 1 31/01/03 35	
SEÑORITA NARIÑO CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	41	N CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	202061	09/10/07	97	14455	1	15/10/97	35	PRIMOTORA DE BELLEZA Y SALUD CIBELLA EN	41	N	PRIMOTORA DE BELLEZA Y SA	281048	30/04/14	03 21890 1 30/10/03 5	

CONTINUA EN LA SIGUIENTE PAGINA ----->

CONTINUA EN LA SIGUIENTE PAGINA ----->

MARCA	Clas Tipo	TITULAR	Certif.	Vigen.	No. Rd/voim	Ev	Fecha y Ult.	Act
CONCURSO DE BELLEZA UNIVERSITARIO MISS UN	41	N PRIMOTURA DE BELLEZA Y SA		03	22547	1	10/12/03	5
CHICA CARIBE. CONCURSO NACIONAL DE BELLE	41	N CONCURSO NACIONAL DE BELL	286394	28/07/14	03	22921	1 22/01/04	5
SE-ORITA CARIBE. CONCURSO NACIONAL DE BE	41	N CONCURSO NACIONAL DE BELL	287771	23/08/14	03	22922	1 20/02/04	5
REINADO POPULAR DE COLOMBIA. CONCURSO NA	41	N CONCURSO NACIONAL DE BELL	286395	28/07/14	03	22923	1 22/01/04	5
REINA POPULAR DE COLOMBIA. CONCURSO NACI	41	N CONCURSO NACIONAL DE BELL	286396	28/07/14	03	22925	1 22/01/04	5
SEÑORA COLOMBIA. CONCURSO NACIONAL DE BE	41	N CONCURSO NACIONAL DE BELL	289339	30/09/14	03	22927	1 22/01/04	5
REINADO ARTESANAL NACIONAL E INTERNACION	41	N JOSE DEIVER CASTELLANOS Z	289521	29/07/14	03	50931	1 29/08/03	5
TERCERA PRINCESA NACIONAL DE LA BELLEZA	42	N CONCURSO NACIONAL DE BELL		92	281434	1	30/07/03	107
PRIMERA PRINCESA NACIONAL DE LA BELLEZA	42	N CONCURSO NACIONAL DE BELL		92	281435	1	11/07/02	311
PRIMERA PRINCESA NACIONAL DE BELLEZA. CI	41	N CONCURSO NACIONAL DE BELL	280332	26/02/14	03	13549	1 09/07/03	5
SEGUNDA PRINCESA NACIONAL DE L	42	N CONCURSO NACIONAL DE BELL		92	281437	1	31/07/03	107
FESTIVAL DEL ESTILO Y LA BELLEZA	42	N SOCIEDAD EVIDENCIAL LTDA		92	281789	1	19/12/91	2
CONCURSO NACIONAL DE LA BELLEZA JUVENIL	42	N JUAN JOSE LLINAS RIOS		92	335505	1	22/02/94	5
PIEL CAMELA. CENTRO DE BELLEZA INTERNAL	42	N MARIA VICTORIA GONZALEZ N		92	341526	1	09/02/94	5
EXPO-BELLEZA	42	N PREFERENCIAS LTDA.	155841	28/02/04	92	371610	1 10/12/92	5
VIENEJA NACIONAL DE BELLEZA. CONCURSO N	41	N CONCURSO NACIONAL DE BELL	280330	26/02/14	03	13546	1 30/07/03	5
PREMIOS DE LA BELLEZA	41	N		05	71397			
IN-SHAPÉ. LAS PALMIRAS SALUD, BELLEZA, E	42	N JOSE ALEJANDRO ENCISO USP	166287	29/07/04	94	13152	1 02/12/94	35
REINA DE LOS ENCANES CONCURSO NACIONAL	42	N CONCURSO NACIONAL DE BELL	201004		96	55462	1 19/09/97	35
SEÑORITA FOTOGENIA CONCURSO NACIONAL DE	42	N CONCURSO NACIONAL DE BELL		96	55463	1	28/04/03	398
MISS FOTOGENICA CONCURSO NACIONAL DE BEL	42	N CONCURSO NACIONAL DE BELL	264739	03/07/11	96	55464	1 13/05/03	35
REINA MADRE CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	42	N CONCURSO NACIONAL DE BELL	201005		96	55465	1 19/09/97	35
REINA MUNDIAL DEL TURISMO CONCURSO NACIO	42	N CONCURSO NACIONAL DE BELL	201006		96	55466	1 19/09/97	35
CAROLLO MAS LINDO CONCURSO NACIONAL DE B	42	N CONCURSO NACIONAL DE BELL		96	55467	1	24/02/98	71
SEÑORITA TURISMO MUNDIAL CONCURSO NACIO	42	N CONCURSO NACIONAL DE BELL	201007		96	55468	1 19/09/97	35
SEÑORITA BOLIVAR CONCURSO NACIONAL DE BE	42	N CONCURSO NACIONAL DE BELL		96	55469	1	21/03/02	71
REINADO MUNDIAL DEL TURISMO	42	N CONCURSO NACIONAL DE BELL	200817	29/08/07	96	55470	1 08/09/97	35
REINADO TURISMO MUNDIAL CONCURSO NACIO	42	N CONCURSO NACIONAL DE BELL	201008		96	55471	1 19/09/97	35
SEÑORITA CARTAGENA DISTRITO TURISTICO Y	42	N CONCURSO NACIONAL DE BELL	203033	19/11/07	96	55472	1 24/11/97	35
BELLEZA CON UN PROPÓSITO CONCURSO NACIO	42	N CONCURSO NACIONAL DE BELL	264645	16/04/08	96	55473	1 30/04/03	35
REINADO INTERNACIONAL DEL TURISMO CONCUR	42	N CONCURSO NACIONAL DE BELL	200443	27/08/07	96	55474	1 29/08/97	35
SEÑORITA COLOMBIA INTERNACIONAL. CONCURS	42	N CONCURSO NACIONAL DE BELL	255427	21/12/11	97	75484	1 29/11/02	35
MISS COLOMBIA INTERNACIONAL. CONCURSO IN	42	N CONCURSO NACIONAL DE BELL	244651	18/07/11	97	75487	1 17/12/01	35
SEÑORITA INTERNACIONAL COLOMBIA. CONCURS	42	N CONCURSO NACIONAL DE BELL	244652	18/07/11	97	75488	1 17/12/01	35
MISS INTERNATIONAL COLOMBIA. CONCURSO NA	42	N CONCURSO NACIONAL DE BELL	244653	18/07/11	97	75489	1 17/12/01	35
MISS WORLD BEACH. CONCURSO NACIONAL DE B	42	N CONCURSO NACIONAL DE BELL	246674	11/05/11	98	8157	1 31/01/02	35
MISS MUNDO PLAYA. CONCURSO NACIONAL DE B	42	N CONCURSO NACIONAL DE BELL	246673	11/05/11	98	8159	1 31/01/02	35
REINA DE REINAS. CONCURSO NACIONAL DE BE	42	N CONCURSO NACIONAL DE BELL	214624	25/11/08	98	8161	1 30/11/98	35
KITCHIE UNA COMPAÑIA CON PROYECCION INTER	42	N KITCHIE S.A.	240598	17/07/11	98	26705	1 22/09/01	35
TODA REINA. CONCURSO NACIONAL DE BELLEZA	42	N CONCURSO NACIONAL DE BELL	244445	16/07/11	98	77373	1 30/11/01	35
ARTE FRANCES	42	N SILVA & CIA. S. EN C.	162487	24/08/04	94	3295	1 06/10/94	35
ARTE FRANCES	42	N SILVA Y CIA. S. EN C.	162487	24/08/04	94	3295	1 06/10/94	35

INFORMACIÓN DE ANTECEDENTES

Principales Actuaciones (Act): 2=Requerimiento; 5=Ordena Publicacion Solicitud; 7i=Observacion Niega; 35=Para Entre
45 Rechazo Recurso; 90=Declara Caducidad; 99=Ordena Archivo; 31i=Declara Abandonad

LA PRESENTE INFORMACION PUEDE CONTENER INEXACTITUDES QUE NO COMPROMETEN A LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y
COMERCIO PARA CUALQUIER TRAMITES QUE SE ADELANTE ANTE LA MISMA, O ANTE CUALQUIER OTRA ENTIDAD.

DE CONFORMIDAD CON EL ARTICULO 25 DEL CODIGO CONTENCIOSO ADMINISTRATIVO, LA PRESENTE INFORMACION NO OBLIGA NI
COMPROMETE LA RESPONSABILIDAD DE LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO.