



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

05-50160

21. EXPEDIENTE No. 05-50160

54. TITULO N-SULFONILO-4-METILENEAMINO-3-HIDROXILO-2-PIRIDONAS COMO AGENTE
ANTIMICROBIANO.

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 213 89 A61K31/4421
A61P3/04

71. SOLICITANTE THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

DOMICILIO CINCINNATI, OHIO, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTA, D.C., 24 Mayo del 2005

(SS)



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

ESTADO DE PAGOS Y DEBITOS
Radicación: 0530150 00000000
Fecha: 05/05/2004 14:04:35
Folio: 68
Valor: \$1.100.000,00
Depositos: \$1.100.000,00
Depositos: \$1.100.000,00

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 09-06-2005

SOLICITUD DE:

1



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I



Capítulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: THE PROCTER & GAMBLE
COMPANY
Dirección: One Procter & Gamble Plaza
Cincinnati, Ohio 45202, Estados
Unidos de América
Nacionalidad o Domicilio: Cincinnati, Ohio,
Estados Unidos de América.
Lugar de Constitución: Ohio, Estados
Unidos de América
Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE
Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)
Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889
E-mail: tm-patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número 39.779.452T.P 68228

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER ANEXOS
Dirección:
Nacionalidad o domicilio:

Folio 3

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2003/035623 Fecha 7 de noviembre de 2003

Publicación Internacional No. WO 2004/043928 A2 Fecha 27 de mayo de 2004

6

TÍTULO (54) N-SULFONILO-4-METILENEAMINO-3-HIDROXILO-2-PIRIDONAS COMO
AGENTE ANTIMICROBIANO.

7

Clasificación Internacional (51)

C07D 213/89

A61K31/4427, A61P3/04

8

Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen
Estados Unidos
de América

(32) Fecha

9 de noviembre de 2002

(31) Número de Solicitud
60/425.071

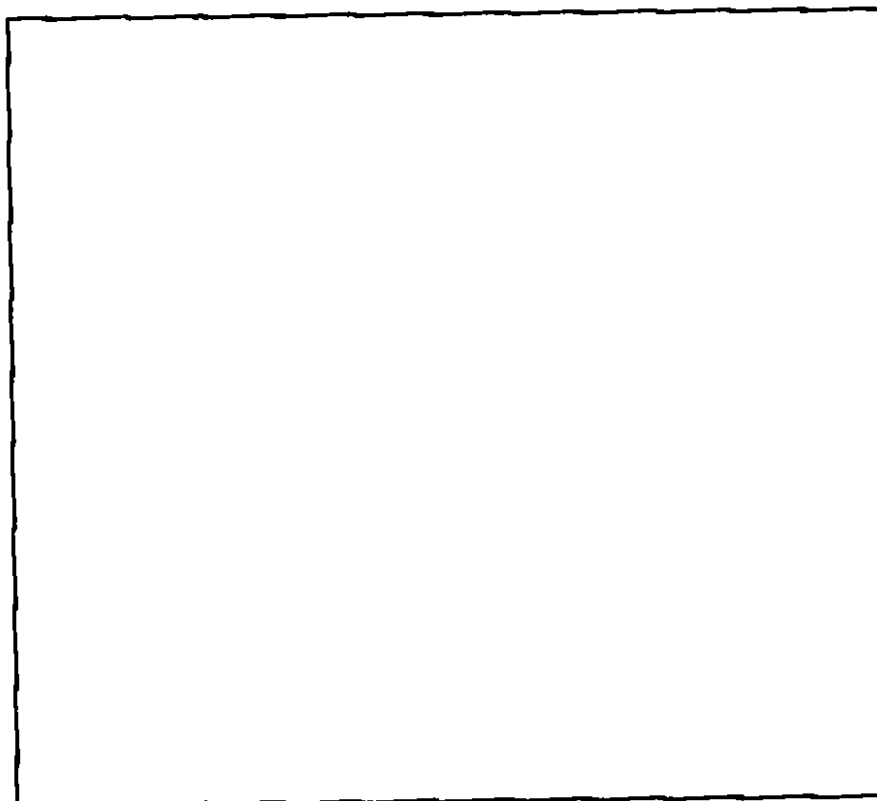
9

Comprobante de pago No. 05 - 33.070

Fecha 4 de mayo de 2005

- ☐ 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 Prot. 15.698
- ☐ Poderes si fuere el caso Protocolo No. 15.698
- ☐ 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, dibujos)
- ☐ 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 de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros * Carta solicitando nueva publicación con los inventores correctos.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: 

C.C. 39.779.452 DE Usaquén T.P. 68.228

As. 2830/PCT

2830 2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Mediacion : 50005-01-01 00:00:00 folios: 68
Fecha (ABN) : 2005-05-24 14:04:33
Tramite : 611 (CI-PATENT 376 FASE NDI) 411 PRESENTA
Dependencia: 2623 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176069-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 33,070
FECHA : MAYO 4 DE 2005

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	37350893	03/05/2005	7,590,800.00

C O N C E P T O

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	2 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS

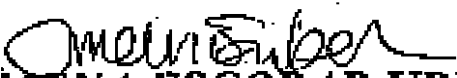
INVENTORES

- 1.) **WARSHAKOON, Namal, Chithranga**
(5744 Running Fox Lane, Mason, Ohio 45040, Estados Unidos de América);
- 2.) **BUSH, Rodney, Dean**
(4080 Old Manchester Court Mason, Ohio 45040, Estados Unidos de América).

4

Solicito expresamente a nombre de la sociedad **THE PROCTER & GAMBLE COMPANY**, sociedad constituida de conformidad con las leyes del Estado de Ohio, Estados Unidos de América, domiciliada en One Procter & Gamble, Plaza, Cincinnati, Ohio, 45202 Estados Unidos de América, el otorgamiento de Patente para la invención titulada " **N-SULFONILO-4-METILENEAMINO-3-HIDROXILO-2-PIRIDONAS COMO AGENTE ANTIMICROBIANO** ".

Clase: C07D 213/89


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by GREGORY HARTMANN

3. acting in the capacity of Clerk of Court of Common Pleas

4. bears the seal/stamp of Court of Common Pleas, Hamilton County

CERTIFIED

5. at Columbus, Ohio

6. April 21, 2005

7. by the Secretary of State of Ohio.

8. No. 213357

9. Seal/Stamp:

10. Signature:



J. Kenneth Blackwell
J. Kenneth Blackwell
Secretary of State of Ohio

This certification certifies only the authenticity of the signature of the official who signed the document, the capacity in which that official acted, and where appropriate, the identity of the seal or stamp which the document bears. This certification does not imply that the contents of the document(s) are correct, nor that they have the approval of this office.

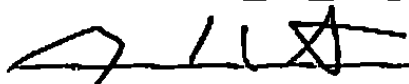
STATE of OHIO }
COUNTY OF HAMILTON }

ss.

I, GREGORY HARTMANN Clerk of the Common Pleas Court,
the same being a court of record for aforesaid county, having by law a seal do hereby certify that
JUDITH LYNNE ROZILE

Esq., whose name is subscribed to the attached certificate was at
the time a NOTARY PUBLIC, duly commissioned and sworn, and at the time of taking said acknowledgement,
proof or affidavit, was residing in said county, and was, as such, an officer of said state, duly authorized by
the laws thereof to take and certify the same, as well as to take and certify the proof and acknowledgement
of deeds and other instruments in writing to be recorded in said state, and that full faith and credit are and
ought to be given to his official acts; and I further certify that I am well acquainted with his handwriting, and
verily believe that the signature to the attached certificate is his genuine signature. I further certify that the
filing of the impression of the notary seal is not required in this state.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand and affixed my
official seal this 12TH day of APRIL, 20 05



GREGORY HARTMANN

Clerk of Common Pleas Court, Hamilton County, Ohio

P&G

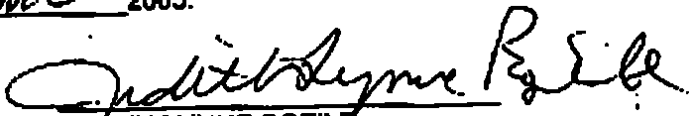
I, Judith Lynne Bozile, a Notary Public in and for the State of Ohio, do certify that I have carefully compared with the original documents the attached copies thereof. They are complete, full, true and exact copies of the original documents they purport to reproduce.

UNITED STATES OF AMERICA)

STATE OF OHIO)

COUNTY OF HAMILTON

The 18 day of March 2005.



JUDITH LYNNE BOZILE
NOTARY PUBLIC, STATE OF OHIO
MY COMMISSION EXPIRES
APRIL 28, 2009



JUDITH LYNNE BOZILE
Notary Public, State of Ohio
My Commission Expires 04-28-09

9094 M/VB

GLOBAL GENERAL ASSIGNMENT

WHEREAS I/we, the undersigned inventor(s) herewith declare that I am the sole inventor/we are the joint inventors and I/we have made a certain invention as set forth in a patent application (including industrial designs and utility models) entitled N-Sulfonyl-4-Methyleneamino-3-Hydroxy-2-Pyridones, Attorney's Docket No. 9094P and filed in the United States Patent Office as Number 60/425071 on November 9, 2002 (the hereinafter named assignee being authorized to insert said Number and filing date when ascertained):

Namal Chithranga Warshakoon of 5744 Running Fox Lane, Mason, OH 45040;
Rodney Doan Bush of 6212 Mulrfield Court, Fairfield, OH 45014;

4080 Old Manchester Court, Mason, OH 45040 - correct address
I/we made said invention set forth in said patent application while employed by, or otherwise under an obligation to assign said invention to The Procter & Gamble Company or one of its Affiliates (including, Procter & Gamble Asia Pacific Ltd.; Procter & Gamble Australia Pty. Ltd.; Procter & Gamble Technology (Beijing) Co., Ltd.; Procter & Gamble Far East, Inc.; Procter & Gamble Hong Kong Ltd.; Procter & Gamble India, Ltd.; Procter & Gamble Indonesia; Procter & Gamble Korea, Inc.; Procter & Gamble Malaysia Sdn. Bhd.; Procter & Gamble Philippines, Inc.; Procter & Gamble Taiwan Ltd; Procter & Gamble Manufacturing (Thailand) Ltd.; Procter & Gamble (Guangzhou) Ltd.; P&G Northeast Asia Pte Ltd; Max Factor K.K.; P&G K.K.; Procter & Gamble Asia Pte. Limited; Procter & Gamble de Mexico; Procter & Gamble de Venezuela and P&G-Ciarol, Inc.) and acknowledge my/our obligation at the time the invention was made to assign said invention to The Procter & Gamble Company or the Affiliate, respectively. Pursuant to said obligation and (in the case of employment by or obligation to the Affiliate) at the request of the Affiliate, I/we assign to The Procter & Gamble Company, its legal representatives, successors and assigns, the entire right, title and interest (including the right to claim priority of the filing date of said patent application under international conventions) in said invention as set forth in said patent application, and in all patents of the United States and of any other country which may be issued for said invention, as fully and completely as the same would have been held by me/us had this assignment not been made. The entire right, title and interest shall vest irrevocably in The Procter & Gamble Company. I/we further agree upon request, without additional compensation but at no expense to me/us, to execute or assent to applications, and to execute all other legal documents as may be necessary or desirable to vest the enjoyment of the rights assigned to The Procter & Gamble Company, its legal representatives, successors and assigns, or as said Company may direct.

I/we request the Commissioner of Patents and Trademarks to issue any Letters Patent of the United States which may be issued for said invention herein assigned and as set forth in U. S. Application Serial Number 60/425071 (the hereinafter named assignee being authorized to insert said U.S. Serial Number when ascertained) to The Procter & Gamble Company, its legal representatives, successors or assigns, as the sole owner of the entire right, title, and interest in said patent and the invention and the invention covered thereby.

The ASSIGNMENT of said invention is effective as of the earlier of 1) the date of execution shown below or 2) the filing date of said patent application.

Namal Chithranga Warshakoon

11/12/02

Date

State of Ohio
County of Warren

SS

On this 12th day of November, 2002, before me personally appeared Namal Chithranga Warshakoon, to me known to be the person named in and who executed the above instrument, and acknowledged to me that he executed the same for the uses and purposes therein set forth.



Linda Ruth Schroer
Notary Public/Witness

LINDA RUTH SCHROER
NOTARY PUBLIC, STATE OF OHIO
MY COMMISSION EXPIRES 7/1/04

Rodney Dean Bush
Rodney Dean Bush

11-12-02

Date

State of Ohio

ss

County of Warren

On this 12th day of November, 2002, before me personally appeared Rodney Dean Bush, to me known to be the person named in and who executed the above instrument, and acknowledged to me that he executed the same for the uses and purposes therein set forth.

Linda Ruth Schroer
Notary Public/Witness

REVISED: April 3, 2002



LINDA RUTH SCHROER
NOTARY PUBLIC, STATE OF OHIO
MY COMMISSION EXPIRES DEC. 10, 2004

Falta 10 estados
a

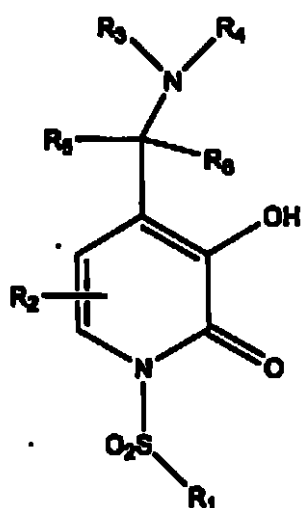
10 H

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Compuestos de la Fórmula (I):

5

10



son efectivos para el tratamiento de infecciones
15 microbianas

9094 M/VB 12
11

N-SULFONILO-4-METILENEAMINO-3-HIDROXILO-2-PIRIDONAS COMO
AGENTE ANTIMICROBIANO

CAMPO DE LA INVENCION

5

La invención se relaciona con ciertas N-sulfonilo-4-metileneamino-3-hidroxilo-2-piridonas útiles como antimicrobianos.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La literatura química y médica describe compuestos conocidos como antimicrobianos, es decir, que tienen la capacidad de destruir o suprimir el
15 crecimiento o la reproducción de microorganismos tales como las bacterias. Por ejemplo, estos antibacterianos y otros antimicrobianos se describen en *Antibiotics, Chemotherapeutics, and Antibacterial Agents for Disease Control* (Agentes, Antibióticos, Quimioterapéuticos y
20 Antibacterianos para el Control de Enfermedades) (M. Grayson, editor, 1982) y E. Gale y col., *The Molecular Basis of Antibiotic Action* (Bases Moleculares de la Acción Antibacteriana) 2a edición (1981).

El mecanismo de acción de estos antibacterianos
25 es variable. Un mecanismo notable es el de los inhibidores bacteriales de la aminopeptidasa (bMAP). La inhibición de la bMAP es un blanco terapéutico importante

ya que está implicada en la traducción de las proteínas
maduras en el área del foco infeccioso, y está presente
entre las bacterias patogénicas conocidas. Por ello, la
inhibición de esta enzima conduciría a obtener agentes
5 antimicrobianos de amplio espectro

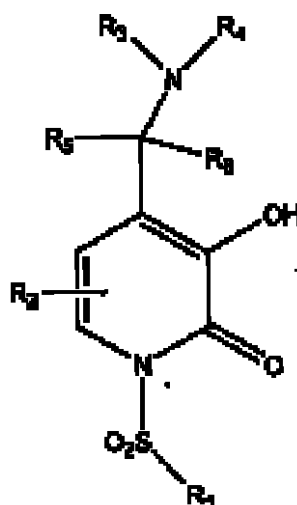
Muchos intentos de producir agentes
antimicrobianos mejorados generan resultados erróneos.
Efectivamente, se producen pocos agentes antimicrobianos
que sean verdaderamente aceptables clínicamente en
10 términos del espectro de actividad antimicrobiana, de
evitar la resistencia microbiana, y de la farmacología.
Por lo tanto, subsiste una necesidad permanente de
agentes antimicrobianos de amplio espectro que sean
efectivos para los microbios resistentes.

15

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La invención proporciona compuestos que son
potentes inhibidores de la bMAP, efectivos para tratar
20 infecciones microbianas. En particular, la invención se
refiere a compuestos que tienen una estructura de
conformidad con la Fórmula (I):

25



(I)

Otro aspecto de la invención se relaciona con métodos para el uso de compuestos de la Fórmula (I) para tratar una infección microbiana en un sujeto que lo
15 necesite.

Otro aspecto establece los métodos para hacer los compuestos de la Fórmula (I).

Las partes relevantes de todos los documentos citados se incorporan en la presente como referencia; la
20 mención de cualquier documento no debe interpretarse como admisión de que constituye una técnica anterior con respecto a la presente invención.

13
14

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

I. Términos y definiciones:

A continuación se presenta una lista de
5 definiciones y términos utilizados en la presente:

"Acilo" o "carbonilo" es un radical que se forma al eliminar el hidroxilo de un ácido carboxílico (es decir, $R-C(=O)-$). Los grupos acilo preferidos incluyen (por ejemplo) acetilo, formilo y propionilo.

10 "Alquilo" es una cadena de hidrocarburo saturado que tiene de 1 a 15 átomos de carbono, de preferencia de 1 a 10, con mayor preferencia de 1 a 4 átomos de carbono.

"Alqueno" es una cadena de hidrocarburo que tiene por lo menos un doble enlace carbono-carbono (de preferencia

15 sólo uno) y que tiene de 2 a 15 átomos de carbono, de preferencia de 2 a 10, con mayor preferencia de 2 a 4 átomos de carbono.

"Alquino" es una cadena de hidrocarburo que tiene por lo menos un triple enlace carbono-carbono (de preferencia sólo uno) y que tiene de 2 a 15 átomos de

20 carbono, de preferencia de 2 a 10, con mayor preferencia de 2 a 4 átomos de carbono. Las cadenas alquilo, alqueno y alquino (mencionadas en general como "cadenas de

hidrocarburos") pueden ser rectas o ramificadas y pueden estar sin sustituir o sustituidas. Las cadenas alquilo,

25 alqueno y alquino ramificadas tienen una o dos ramificaciones, de preferencia una ramificación. Las

18
15

5 cadenas preferidas son alquilo. Cada una de las cadenas de hidrocarburos alquilo, alqueno y alquino pueden estar sin sustituir o sustituidas con 1 a 4 sustituyentes; cuando están sustituidas, se prefieren las cadenas mono, di o trisustituidas. Cada una de las cadenas de hidrocarburos alquilo, alqueno y alquino pueden estar sustituidas con halo, hidroxilo, ariloxi (por ejemplo, fenoxi), heteroariloxi, aciloxi (por ejemplo, acetoxi), carboxilo, arilo (por ejemplo, fenilo), heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, espirrociclo, amino, amido, acilamino, ceto, tioceto, ciano o cualquier combinación de éstos. Los grupos de hidrocarburo preferidos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, vinilo, alilo, butenilo y exometilenilo.

15 También, en el sentido en el que se utiliza en la presente, una entidad alquilo, alqueno or alquino "de cadena corta" (por ejemplo, "alquilo de cadena corta") es a una cadena constituida por 1 a 6 átomos de carbono (de preferencia de 1 a 4), en el caso del alquilo y por 2 a 6 átomos de carbono (de preferencia de 2 a 4) en el caso del alqueno y el alquino.

25 "Alcoxi" es un radical de oxígeno que tiene una cadena de hidrocarburo como sustituyente, en donde la cadena de hidrocarburo es un alquilo o alqueno (es decir -O-alquilo u -O-alqueno). Los grupos alcoxi preferidos incluyen (por ejemplo) metoxi, etoxi, propoxi y aliloxi.

"Arilo" es un anillo de hidrocarburo aromático.

Los anillos arilo son sistemas de anillos monocíclicos o
bicíclicos fusionados. Los anillos arilo monocíclicos
contienen 6 átomos de carbono en el anillo. Los anillos
5 arilo monocíclicos también se mencionan como anillos
fenilo. Los anillos arilo bicíclicos contienen de 8 a 17
átomos de carbono, de preferencia de 9 a 12 átomos de
carbono, en el anillo. Los anillos arilo bicíclicos
incluyen sistemas de anillos en donde un anillo es arilo
10 y el otro anillo es arilo, cicloalquilo o
heterocicloalquilo. Los anillos arilo bicíclicos
preferidos comprenden anillos de 5, 6 o 7 miembros
fusionados con anillos de 5, 6 o 7 miembros. Los anillos
arilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con 1 a 4
15 sustituyentes en el anillo. El arilo puede estar
sustituido con halo, ciano, nítro, hidroxilo, carboxilo,
amino, acilamino, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo,
fenilo, ariloxi, alcoxi, heteroalquilo, carbamilo,
haloalquilo, metilendioxi, heteroariloxi o cualquier
20 combinación de los mismos. Los anillos arilo preferidos
incluyen naftilo, tolilo, xililo y fenilo. El radical de
anillo arilo de mayor preferencia es el fenilo.

"Ariloxi" es un radical de oxígeno que tiene un
sustituyente arilo (es decir, -O-arilo). Los grupos
25 ariloxi preferidos incluyen (por ejemplo) fenoxi,
naftiloxi, metoxifenoxi y metilendioxifenoxi.

"Cicloalquilo" es un anillo de hidrocarburo saturado o insaturado. Los anillos cicloalquilo no son aromáticos. Los anillos cicloalquilo son monocíclicos o son sistemas de anillos bicíclicos fusionados, espiro o puenteados. Los anillos cicloalquilo monocíclicos contienen aproximadamente de 3 a 9 átomos de carbono, de preferencia de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo. Los anillos cicloalquilo bicíclicos contienen de 7 a 17 átomos de carbono, de preferencia de 7 a 12 átomos de carbono en el anillo. Los anillos cicloalquilo bicíclicos comprende anillos de 4, 5, 6 o 7 miembros fusionados con anillos de 5, 6 o 7 miembros. Los anillos cicloalquilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con 1 a 4 sustituyentes en el anillo. El anillo cicloalquilo puede estar sustituido con halo, ciano, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, fenilo, ceto, hidroxilo, carboxilo, amino, acilamino, ariloxi, heteroariloxi o cualquier combinación de los mismos. Los anillos cicloalquilo preferidos incluyen ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

"Halo" o "halógeno" es fluoro, cloro, bromo o yodo. Los grupos halo preferidos son fluoro, cloro y bromo; por lo general de mayor preferencia son cloro y fluoro, en especial fluoro.

"Haloalquilo" es un hidrocarburo de cadena recta, ramificada o cíclica, sustituido con uno o más sustituyentes halo. Se prefieren los haloalquilos C_1-C_{12} ; con mayor preferencia los haloalquilos C_1-C_6 y aún con

19
18

mayor preferencia los haloalquilos C_1-C_3 . Los sustitutos halo preferidos son fluoro y cloro. El haloalquilo mayormente preferido es trifluorometilo.

El término "heteroátomo" se refiere a átomos de nitrógeno, azufre u oxígeno. Los grupos que contienen más de un heteroátomo pueden tener diferentes heteroátomos.

El término "heteroalquilo" se refiere a cadenas saturadas o insaturadas que contienen carbono y por lo menos un heteroátomo, en las que no se observan heteroátomos adyacentes. Las cadenas heteroalquilo contienen de 2 a 15 átomos (carbono y heteroátomos) en la cadena, de preferencia de 2 a 10, con mayor preferencia de 2 a 5. Por ejemplo, los radicales alcoxí (es decir, -O-alquilo u -O-heteroalquilo) se incluyen en el heteroalquilo. Las cadenas heteroalquilo pueden ser rectas o ramificadas. Los heteroalquilos ramificados tienen una o dos ramificaciones, pero de preferencia una ramificación. Los heteroalquilos preferidos son los saturados. Los heteroalquilos insaturados tienen uno o más dobles enlaces carbono-carbono y/o uno o más triples enlaces carbono-carbono. Los heteroalquilos insaturados preferidos tienen uno o más dobles enlaces o un triple enlace, con mayor preferencia un doble enlace. Las cadenas heteroalquilo pueden estar sin sustituir o sustituidas con 1 a 4 sustituyentes. Los heteroalquilos sustituidos preferidos son mono, di o trisustituidos. Los heteroalquilos pueden estar sustituidos con alquilo de

cadena corta, haloalquilo, halo, hidroxilo, ariloxi, heteroariloxi, aciloxi, carboxilo, arilo monocíclico, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, espirociclo, amino, acilamino, amido, ceto, tioceto, ciano o cualquier combinación de los mismos.

El "heteroarilo" es un anillo aromático que contiene átomos de carbono y de 1 a aproximadamente 6 heteroátomos en el anillo. Los anillos heteroarilo son monocíclicos o sistemas de anillos bicíclicos fusionados.

10 Los anillos heteroarilo monocíclicos contienen aproximadamente de 5 a 9 átomos (carbono y heteroátomos), de preferencia 5 o 6 átomos, en el anillo. Los anillos heteroarilo bicíclicos contienen de 8 a 17 átomos, de preferencia de 8 a 12 átomos, en el anillo. Los anillos

15 heteroarilo bicíclicos incluyen sistemas de anillos en donde un anillo es heteroarilo y el otro anillo es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. Los sistemas de anillos heteroarilo bicíclicos comprenden anillos de 5, 6 o 7 miembros fusionados con anillos de 5, 6

20 o 7 miembros. Los anillos heteroarilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con 1 a 4 sustituyentes en el anillo. Los heteroarilos pueden estar sustituidos con halo, ciano, nitro, hidroxilo, carboxilo, amino, acilamino, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, fenilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi o cualquier combinación de los

25 mismos. Los anillos heteroarilo preferidos incluyen, en forma no exclusiva, los siguientes:



Furano



Thien



Pirrol



Imidazol



Oxazol



Isoxazol



Isoxazol

5



Isoxazol



Tiazol



1,2,5-Triazol



1,2,3-Triazol



1,3,4-Triazol



Furazano

10



1,2,3-Triazol



1,2,4-Triazol



Benzotriazol



1,2,4-Triazol



Tetrazol



1,2,4-Oxadiazol



1,3,4-Oxadiazol



1,2,3,4-Oxadiazol



1,2,3,4-Tetrazol



1,2,3,5-Tetrazol

15



1,2,3,5-Oxadiazol



1,2,3-Triazin



1,2,4-Triazin



1,2,4,5-Tetrazin



Dibenzofurazan

20



Pyridine



Pyridazine



Pyrimidine



Purine



1,3,5-Triazin



Indolizine



Indol

25



Isoindol



Benzofurano



Benzothiofeno



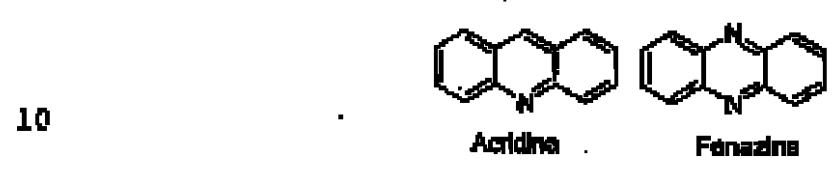
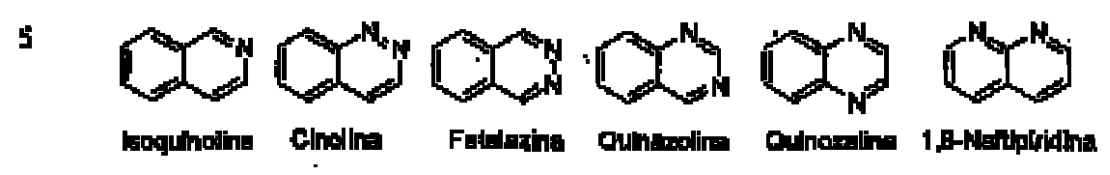
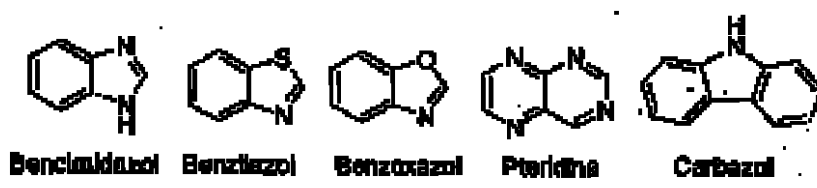
1H-Indazol



Purine



Quinolone



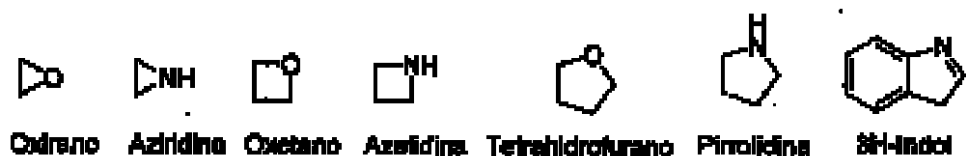
"Heteroariloxi" es un radical oxigeno que tiene
 un sustituyente heteroarilo (es decir, -O-heteroarilo).
 Los grupos heteroariloxi preferidos incluyen (por
 15 ejemplo) piridiloxi, furaniloxi, (tiofen)oxi,
 (oxazol)oxi, (tiazol)oxi, (isoxazol)oxi, pirimidiniloxi,
 piraziniloxi y benzotiazoliloxi.

"Heterocicloalquilo" es un anillo saturado o
 insaturado que contiene átomos de carbono y de 1 a
 20 aproximadamente 4 (de preferencia de 1 a 3) heteroátomos
 en el anillo. Los anillos heterocicloalquilo no son
 aromáticos. Los anillos heterocicloalquilo son
 monocíclicos o son sistemas de anillos bicíclicos
 fusionados, espiro o puentados. Los anillos
 25 heterocicloalquilo monocíclicos contienen aproximadamente
 de 3 a 9 átomos (carbono y heteroátomos), de preferencia
 de 5 a 7 átomos en el anillo. Los anillos

25
22

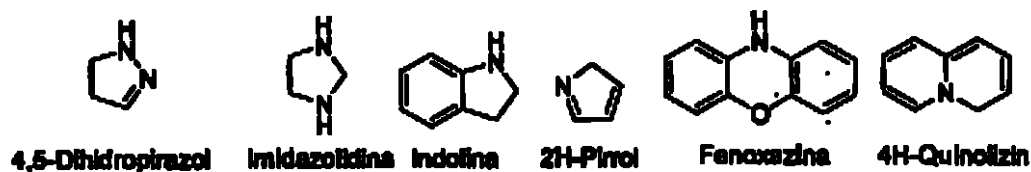
heterocicloalquilo Bíciclicos contienen de 7 a 17 átomos,
de preferencia de 7 a 12 átomos en el anillo. Los anillos
heterocicloalquilo bicíclicos contienen aproximadamente
de 7 a 17 átomos en el anillo, de preferencia de 7 a 12
5 átomos en el anillo. Los anillos heterocicloalquilo
bicíclicos pueden ser sistemas anulares fusionados,
espiro o puenteados. Los anillos heterocicloalquilo
bicíclicos preferidos constan de anillos de 5, 6 o 7
miembros fusionados con anillos de 5, 6 o 7 miembros. Los
10 anillos heterocicloalquilo pueden estar sin sustituir o
sustituidos con 1 a 4 sustituyentes en el anillo. El
heterocicloalquilo puede estar sustituido con halo,
ciano, hidroxilo, carboxilo, ceto, tioceto, amina,
acilamino, acilo, amido, alquilo, heteroalquilo,
15 haloalquilo, fenilo, alcoxi, ariloxi o cualquier
combinación de los mismos. Los sustituyentes preferidos
en el heterocicloalquilo incluyen halo y haloalquilo. Los
anillos heterocicloalquilo preferidos incluyen, en forma
no exclusiva, los siguientes:

20



25

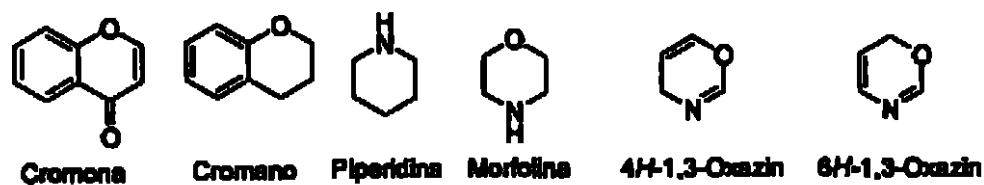




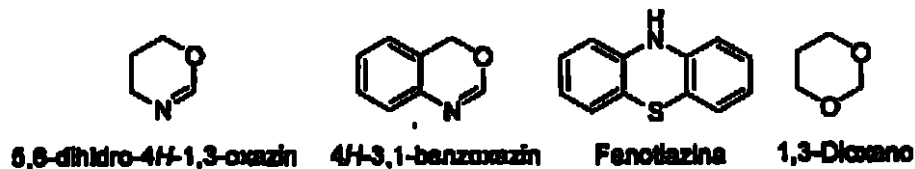
5



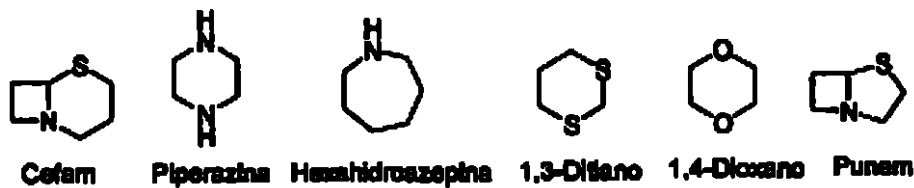
10



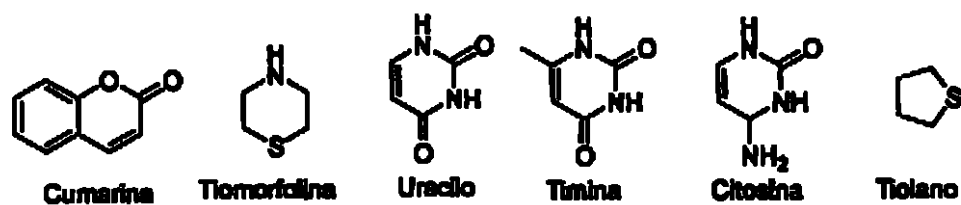
15

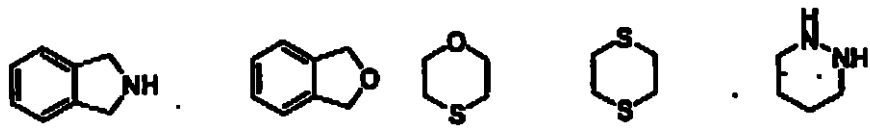


20



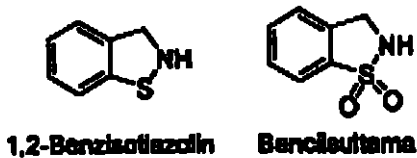
25





2,3-Dihidro-1H-Isolndol Fialeno 1,4-Oxatano 1,4-Ditiano hexahidro-Piridazina

5



10 "Espirociclo" es un sustituyente birradical
alquilo o heteroalquilo de un alquilo o heteroalquilo, en
el cual el sustituyente birradical está unido geminalmente
y en el cual el sustituyente birradical forma un anillo que
contiene de 4 a 8 átomos (carbono o heteroátomo), de
15 preferencia 5 o 6 átomos.

Mientras que los grupos alquilo, heteroalquilo,
cicloalquilo y heterocicloalquilo pueden estar
sustituídos con grupos hidroxilo, amino y amida, tal como
se indicó anteriormante, los siguientes no están
20 previstos en la invención: .

1. Enoles (OH unido a un carbono que tiene un
doble enlace).
2. Grupos amino unidos a un carbono que tiene un
doble enlace (excepto vinil amidas y
25 análogos).
3. Más de un grupo hidroxilo, amino o amido
unido a un solo carbono (excepto en donde dos

26
25

átomos de nitrógeno están unidos a un solo átomo de carbono y los tres átomos son átomos de un anillo heterocicloalquilo).

4. Grupo hidroxilo, amino o amido unido a un carbono que también tiene un heteroátomo unido.

5. Grupo hidroxilo, amino o amido unido a un carbono que también tiene un halógeno unido.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" es una sal catiónica formada en cualquier grupo ácido (por ejemplo, ácido hidroxámico o ácido carboxílico); o una sal aniónica formada en cualquier grupo básico (por ejemplo, un grupo amino). Muchas de dichas sales se conocen en este ámbito según la descripción contenida en la World Patent Publication 87/05297, de Johnston y col., publicada el 11 de septiembre de 1987. Las sales catiónicas preferidas incluyen las sales de metal alcalino (tales como el sodio y el potasio), y las sales de metal alcalinotérreo (tales como el magnesio y el calcio) y las sales orgánicas. Entre las sales aniónicas preferidas se incluyen los haluros (tales como las sales de cloruro), sulfonatos, carboxilatos, fosfatos y lo similar.

Estas sales son muy conocidas para el técnico con experiencia y por lo tanto éste puede preparar cualquier número de sales que se conozcan en la técnica. Además, se admite que el técnico con experiencia puede preferir una sal con respecto a otra por razones de solubilidad,

estabilidad, facilidad de formulación y lo similar. La determinación y optimización de estas sales está al alcance de la práctica del técnico con experiencia.

Una "amida biohidrolizable" es una amida de un compuesto con ácido hidroxámico objeto de la presente invención, en donde la amida no interfiere con la actividad del compuesto o en donde es convertida con facilidad in vivo por un animal, preferentemente un mamífero, y con mayor preferencia un ser humano, para producir un compuesto farmacéuticamente activo. Ejemplos de tales derivados de amidas son las amidas del grupo alcoxi, en donde el hidroxilo hidrógeno del ácido hidroxámico de la Fórmula (I) es sustituido con una entidad alquilo y aciloxiamidas, en donde el hidroxilo hidrógeno es sustituido con una entidad acilo (es decir, $R-C(=O)-$).

Una "hidroxi imida biohidrolizable" es una imida de un compuesto con ácido hidroxámico objeto de la presente invención, en donde la imida no interfiere con la actividad del compuesto o en donde la imida es convertida con facilidad in vivo por un animal, preferentemente un mamífero, y con mayor preferencia, un ser humano, para producir un compuesto farmacéuticamente activo. Son ejemplos de dichos derivados de imidas aquéllos en donde el hidrógeno amino del ácido hidroxámico de la Fórmula (I) es sustituido con una entidad acilo (es decir, $R-C(=O)-$).

26
27

Un "éster bihidrolizable" es un éster de un compuesto objeto de la presente invención que contiene ácido carboxílico, en donde el éster no interfiere con la actividad del compuesto o en donde el éster es convertido con facilidad por un animal para producir un compuesto farmacéuticamente activo. Estos ésteres incluyen ésteres de alquilo de cadena corta, aciloxi-alquil ésteres de cadena corta (por ejemplo, acetoximetilo, acetoxietilo, aminocarboniloximetilo, pivaloiloximetilo y pivaloiloxietil ésteres), lactonil ésteres (por ejemplo, ftalidil y tioftalidil ésteres), alcoxiaciloxialquil ésteres de cadena corta (por ejemplo, metoxycarboniloximetilo, etoxycarboniloxietilo e isopropoxycarboniloxietil ésteres), alcoxialquil ésteres, ésteres de colina y alquilacilaminoalquil ésteres (por ejemplo, acetamidometil ésteres).

Un "solvato" es un complejo formado por la combinación de un soluto (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I)) y un solvente (por ejemplo, agua). Véase J. Honig y col., *The Van Nostrand Chemist's Dictionary* (Diccionario del Químico de Van Nostrand), pág. 630 (1953). Los solventes farmacéuticamente aceptables utilizados de conformidad con esta invención incluyen aquéllos que no interfieren con la actividad biológica de los inhibidores de la metaloproteasa (por ejemplo, agua, etanol, ácido acético, N,N'-dimetilformamida y otros que el técnico con experiencia conoce o puede determinar).

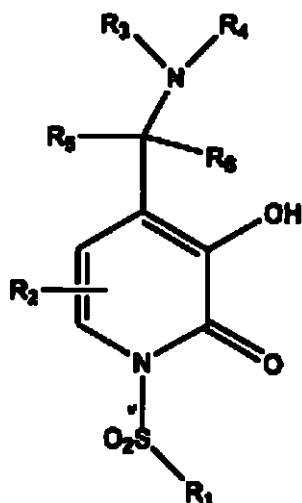
Los términos "isómero óptico", "estereoisómero" y "diastereómero" tienen los significados aceptados en la técnica estándar (véase, por ejemplo, Hawley's Condensed Chemical Dictionary (Diccionario Condensado de Química de Hawley's), 11a. Ed.). La ilustración de las formas protegidas específicas y de otros derivados de los compuestos de la presente invención no pretende ser limitativa. La aplicación de otros grupos protectores útiles, sales, etc. está al alcance de la capacidad del experimentado en la técnica.

II. Compuestos

La invención objeto de la patente se refiere a compuestos de la fórmula (I):

15

20



25

A continuación se enumeran entidades particularmente preferidas, aunque no se pretende por ello limitar el alcance de las reivindicaciones.

R^1 se selecciona de arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituidas, como mínimo, con hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, carboxi, ceto, tioceto, amino, acilamino, acilo, amido, fenilo, ariloxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, halo, haloalquilo, alcoxilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, espirocicloalquilo y o cualquier combinación de éstos. En otra realización, R^1 es fenilo sustituido o no sustituido.

10 Cada R^2 se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, carboxi, ceto, tioceto, amino, acilamino, acilo, amido, fenilo, ariloxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, halo, haloalquilo, alcoxilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y 15 heterocicloalquilo. En una modalidad, R^2 es hidrógeno.

Cada R^3 y R^4 es independientemente seleccionado de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilheteroalquilo, alquilarilo, 20 alquilheteroarilo, alquilocicloalquilo y alquilheterocicloalquilo; o R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se unen para formar heteroarilo, o entidades de heterocicloalquilo, opcionalmente sustituidas, al menos, con hidrógeno, halo, 25 ciano, hidroxilo, carboxi, ceto, tioceto, amino, acilamino, acilo, amido, fenilo, ariloxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, halo, haloalquilo,

21
30

alcoxi, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, espirocicloalquilo y combinaciones de éstos.

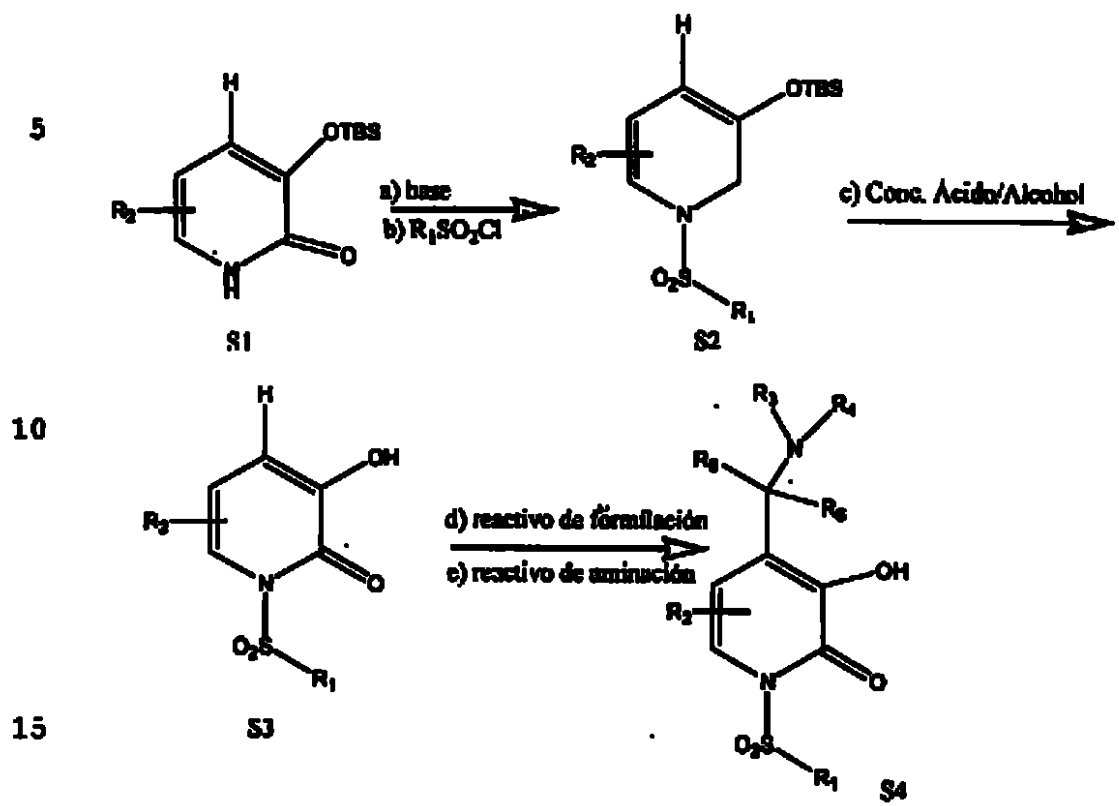
Cada R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, carboxi, ceto, tioceto, amino, acilamino, acilo, amido, fenilo, ariloxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo. En una modalidad, cada R^5 y R^6 son hidrógeno.

III. Preparación del Compuesto:

Los compuestos de la invención se pueden preparar siguiendo varios procedimientos. Las síntesis particularmente preferidas se describen en el siguiente esquema general de reacción. (Los grupos R utilizados para ilustrar los esquemas de reacción no necesariamente se correlacionan con los respectivos grupos R utilizados para describir los diferentes aspectos de los compuestos de la Fórmula (I). Así, por ejemplo, R^1 en la Fórmula (I) no representa la misma entidad que R^1 en la presente). Se describen ejemplos específicos para hacer los compuestos de la presente invención más adelante en la Section VII.

32
31

Esquema General

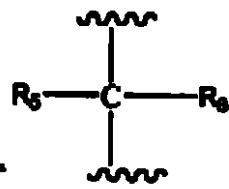


En el esquema general I, la materia prima S1 es conocida, obtenida mediante métodos conocidos, o está disponible en el mercado. Aunque S1 está ilustrada mediante t-butilodimetilsilil (TBS) como grupo de protección, se puede utilizar cualquier grupo de protección adecuado. T. Greene, en *Protecting Groups in Organic Synthesis* (Grupos de Protección en la Síntesis Orgánica), describe ejemplos de grupos de protección. S1 se desprotege al someterlo a una base de alcohol solvente para producir un compuesto S2. Los ejemplos de bases apropiadas incluyen, pero no se limitan a n-butilitio,

litio hexametildisililazida (LiHMDS), potasio hexametildisililazida (KHMDS), litio dimetil amida (LDA). Un ejemplo de alcohol solvente que responde a esta ausencia de limitación es el metanol. Luego se sulfona S1 utilizando un agente sulfonil cloruro. Como se utiliza en la presente, "agente sulfonil cloruro" significa SO_2R^1 en donde R^1 es cualquier entidad adecuada, que incluyen, pero no se limitan a arilo y heteroarilo sustituido o no sustituido. Tales agentes sulfonil cloruro se conocen, 10 obtienen mediante métodos conocidos, o están disponibles en el mercado. Un ejemplo no restrictivo de agente sulfonil cloruro incluye p-tolueno sulfonil cloruro.

A su vez, S2 se desprotege selectivamente mediante un ácido concentrado en alcohol solvente para 15 producir S3. Un ejemplo no restrictivo de ácido concentrado es HCl. Un ejemplo no restrictivo de alcohol solvente adecuado es el etanol.

Por último, S3 es formilado y aminado mediante un agente de formilación y un agente de aminación, 20 respectivamente. Como se utiliza en la presente, "agente de formilación" significa un agente que transfiere una



unidad de metileno " CH_2 " o "~~~~~". Ejemplos de agentes de formilación que responden a esta ausencia de limitación son el parformaldehído, formaldehído, ácido

fórmico-formamida, formilimidazole, p-nitrofenil formiato. Alternativamente, se puede utilizar cualquier aldehído ($R-COH$) como agente de formilación en esta aplicación. El resultado es que la unidad de metileno se ramifica más aún en función del aldehído que se utiliza. Estos agentes de formulación están disponibles en el mercado o se pueden obtener mediante métodos conocidos. Como se utiliza en la presente, "agente de aminación" significa cualquier amina primaria de la fórmula NHR^1 o amina secundaria de la fórmula NR^1R^2 . Estas aminas están disponibles en el mercado o se pueden obtener mediante métodos conocidos. Por ejemplo, muchas de tales aminas se pueden identificar usando las bases de datos ChemOffice WebServer y ChemACX. Estas aminas se pueden modificar más aún mediante métodos conocidos en la industria.

Estos pasos pueden variar para aumentar el rendimiento del producto deseado. La elección prudente de reactantes, solventes, y temperaturas que realice el técnico con experiencia es un componente importante para lograr cualquier síntesis exitosa. La determinación de las condiciones óptimas, etc., es de rutina. Por lo tanto, el técnico con experiencia puede hacer diversos compuestos utilizando la guía de los esquemas descritos con anterioridad.

Se conoce que el técnico con experiencia en química orgánica puede realizar fácilmente los manejos habituales de compuestos orgánicos sin instrucciones

- adicionales; esto es, dichos manejos comunes están comprendidos dentro del alcance y práctica del técnico con experiencia. Estos incluyen, pero no se limitan a la reducción de compuestos de carbonilo a sus alcoholes correspondientes, oxidaciones de hidroxilos y lo similar, acilaciones, sustituciones aromáticas electrofílicas y nucleofílicas, eterificaciones, esterificación, saponificación, y lo similar. Los ejemplos de estos manejos se consideran en los textos habituales como
- 10 March, *Advanced Organic Chemistry* (Química orgánica avanzada) (Wiley), Carey and Sundberg, *Advanced Organic Chemistry* (Química orgánica avanzada) (Vol. 2) y otras referencias de la especialidad que el técnico con experiencia conozca.
- 15 El técnico con experiencia apreciará fácilmente que algunas reacciones se realizan mejor cuando otra funcionalidad potencialmente reactiva en la molécula está enmascarada o protegida, evitando así cualquier reacción secundaria no deseada o aumentando la reacción producida.
- 20 El técnico con experiencia muchas veces utiliza grupos protectores para lograr esos mayores rendimientos o para evitar las reacciones no deseadas. Estas reacciones se describen en la literatura y también son bien conocidas dentro del alcance del técnico con experiencia. Los
- 25 ejemplos de muchos de estos manejos se encuentran por ejemplo en T. Greene, *Protecting Groups in Organic Synthesis* (Grupos protectores en síntesis orgánica).

Los compuestos de la invención pueden tener uno o más centros quirales. En consecuencia, es posible preparar en forma selectiva con respecto a otro, un isómero óptico, incluidos el diastereómero y el enantiómero; por ejemplo, mediante el uso de materias primas quirales, catalizadores o solventes se pueden preparar al mismo tiempo los dos estereoisómeros o los dos isómeros ópticos, incluidos los diastereómeros y enantiómeros (una mezcla racémica). Ya que los compuestos de la invención pueden existir como mezclas racémicas, mezclas de isómeros ópticos, que incluyen diastereómeros y enantiómeros o de estereoisómeros, éstos pueden separarse utilizando métodos conocidos tales como sales quirales, cromatografía quiral y lo similar.

Además, se admite que un isómero óptico, incluidos el diastereómero y el enantiómero o el estereoisómero, puede tener propiedades favorables con respecto a otro. Así que, al describir y reclamar la invención, cuando se describe una mezcla racémica, es evidente que los dos isómeros ópticos, incluidos el diastereómero y el enantiómeros o el estereoisómero sustancialmente libres del otro, se describen y reivindican también.

IV. Métodos de uso:

Los compuestos de la presente invención son útiles como agentes antimicrobianos. Dejando de lado la

teoría, estos compuestos podrían actuar como agentes quelantes del ion de cobalto de la localización activa del bMap. Como agentes quelantes, estos compuestos podrían actuar como inhibidores de metaloenzimas.

5

V. Composiciones:

Las composiciones de esta invención contienen:

(a) Una cantidad segura y eficaz de un compuesto de la invención.

10

(b) un portador farmacéuticamente aceptable.

Por lo tanto, con los compuestos de la invención se pueden formular composiciones farmacéuticas para usarlas en el tratamiento de infecciones microbianas. Se utilizan las técnicas convencionales de formulación farmacéutica, como las descritas en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., última edición.

Una "cantidad segura y eficaz" de un compuesto de una Fórmula (I) se refiere a una cantidad que es eficaz para destruir o suprimir la reproducción de microorganismos en un animal, de preferencia en un mamífero, con mayor preferencia un ser humano, sin efectos secundarios excesivamente adversos (tales como: toxicidad, irritación o reacción alérgica), acorde con una relación riesgo-beneficio razonable cuando se la utiliza en la forma de esta invención. Es obvio que la "cantidad segura y eficaz" específica variará conforme a factores tales como la condición particular que será tratada, el estado físico del

paciente, la duración del tratamiento, la naturaleza de la
terapia concomitante (en caso de que la haya), la forma de
dosificación específica que será utilizada, el portador
empleado, la solubilidad del compuesto de la Fórmula (I) de
5 la presente y del régimen de dosificación que se desea para
la composición.

Además del presente compuesto, las composiciones
de la presente invención contendrán un portador
farmacéuticamente aceptable. El término "portador
10 farmacéuticamente aceptable" como se utiliza en la
presente, se refiere a una o más sustancias encapsulantes
o diluyentes compatibles, de carga sólida o líquida,
adecuados para ser administrados a un animal,
preferentemente a un mamífero y con mayor preferencia a
13 un ser humano. El término "compatible", como se utiliza en
la presente, significa que los componentes de la
composición tienen la capacidad de mezclarse con el
presente compuesto y entre sí, en una forma tal que no
existe interacción que reduzca en forma importante la
20 eficacia farmacéutica de la composición en situaciones de
uso ordinarias. Ciertamente los portadores
farmacéuticamente aceptables deben tener una pureza
suficientemente elevada y una toxicidad suficientemente
baja para poder ser administrados al animal, de
25 preferencia al mamífero, y con mayor preferencia al ser
humano a tratar.

Algunos ejemplos de sustancias que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables, o componentes de los mismos, son azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y de papa; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa, etilcelulosa y metil celulosa de sodio; goma de tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; lubricantes sólidos tales como ácido esteárico y estearato de magnesio; sulfato de calcio, aceites vegetales, como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de ajonjolí, aceite de oliva, aceite de maíz, y aceite de teobroma; polioles, como propilenglicol, glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ácido alginico; emulsificantes tales como Twoens®; agentes humectantes tales como lauril sulfato de sodio; agentes colorantes; agentes saborizantes; agentes auxiliares para el tableteado, estabilizadores; antioxidantes; conservadores; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; y amortiguadores de fosfato.

La elección de los portadores farmacéuticamente aceptables a ser utilizados junto con el presente compuesto se determinará básicamente dependiendo de la forma de administración del compuesto.

Si el compuesto en cuestión se va a inyectar, el portador farmacéuticamente aceptable preferido es una solución salina fisiológica y estéril con un agente de

suspensión compatible con la sangre cuyo pH se ajusta aproximadamente a 7.4.

En particular, los portadores farmacéuticamente aceptables para administración sistémica incluyen
5 azúcares, almidones, celulosa y sus derivados, malta, gelatina, talco, sulfato de calcio, aceites vegetales, aceites sintéticos, polioles, ácido algínico, soluciones amortiguadas con fosfato, emulsionantes, solución salina isotónica y agua libre de pirógenos. Los portadores
10 preferidos para la administración parenteral incluyen polipropilenglicol, oleato de etilo, pirrolidona, etanol y aceite de ajonjolí. De preferencia, el portador farmacéuticamente aceptable, en las composiciones para la administración parenteral comprende al menos
15 aproximadamente 90 % en peso de la composición total.

Las composiciones de esta invención se suministran de preferencia en forma de dosificación unitaria. Como se utiliza en la presente, una "forma de dosificación unitaria" es una composición de esta invención
20 que contiene una cantidad de un compuesto de la Fórmula (I) que es adecuado para administrarlo a un animal, de preferencia a un mamífero, y con mayor preferencia a un ser humano, en una sola dosis, según la buena práctica médica. De preferencia, estas composiciones contienen
25 aproximadamente entre 5 mg y aproximadamente 1000 mg, preferiblemente entre 10 mg y aproximadamente 500 mg y con una preferencia todavía mayor de entre aproximadamente

41
40

10 mg y aproximadamente 300 mg de un compuesto de la
Fórmula (I).

Las composiciones de esta invención pueden estar
en cualquiera de las diversas formas adecuadas, por
5 ejemplo, para la administración oral, rectal, tópica,
nasal, ocular o parenteral. Dependiendo de la vía de
administración en particular que se desea, se pueden
utilizar una variedad de portadores farmacéuticamente
aceptables que se conocen bien en la industria. Estos
10 incluyen cargas, diluyentes, hidrótrofos, agentes de
superficie activa y sustancias encapsulantes sólidas o
líquidas. Se pueden incluir materiales farmacéuticamente
activos opcionales, que interfieran notablemente con la
actividad inhibidora del compuesto de la Fórmula (I). La
15 cantidad de portador empleado junto con el compuesto de
la Fórmula (I) es suficiente para proporcionar una
cantidad práctica de material para administración por
dosis unitaria del compuesto de la Fórmula (I). Las
técnicas y composiciones para preparar las formas de
20 dosificación útiles en los métodos de esta invención se
describen en las siguientes referencias y se considera
que todas ellas están incorporadas como referencia en la
presente: *Modern Pharmaceutics* (Farmacéutica moderna),
Capítulo 9 y 10 (Banker & Rhodes, editores, 1979);
25 Lieberman y col.: *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*
(Formas de Dosaje Farmacéutico: Tabletetas) (1981); y
Ansel: *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*

(Introducción a Formas de Dosaje Farmacéutico: Tabletas)

2a. edición (1976).

Se pueden usar las diversas formas de dosificación oral, que incluyen las formas sólidas tales como las tabletas, las cápsulas, los gránulos y los polvos a granel. Estas formas orales comprenden una cantidad segura y eficaz, normalmente de al menos aproximadamente 5 %, de preferencia de aproximadamente entre 25 % y aproximadamente 50 % del compuesto de la Fórmula (I). Las tabletas pueden estar comprimidas, en forma de tabletas trituradas, con recubrimiento entérico, recubiertas de azúcar, recubiertas con una película o con compresión múltiple, que contienen aglutinantes, lubricantes, diluyentes, agente de desintegración, agentes colorantes, agentes saborizantes, agentes inductores de flujo y agentes de fusión. Las formas líquidas de dosificación oral incluyen soluciones acuosas, emulsiones, suspensiones, soluciones y/o suspensiones reconstituidas a partir de gránulos no efervescentes y preparaciones efervescentes reconstituidas a partir de gránulos efervescentes que contienen solventes, conservadores, emulsionantes, agentes de suspensión, diluyentes, edulcorantes, agentes para la fusión, agentes colorantes y agentes saborizantes adecuados.

El portador farmacéuticamente aceptable y adecuado para preparar formas de dosificación unitaria para administración oral es muy conocido en la técnica.

43
42

Las tabletas normalmente comprenden adyuvantes convencionales y farmacéuticamente compatibles a manera de diluyentes inertes tales como el carbonato de calcio, carbonato de sodio, manitol, lactosa y celulosa; agentes
5 aglutinantes tales como almidón, gelatina y sacarosa; agentes desintegrantes tales como almidón, ácido alginico y croscarmelosa; agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico, y talco. Se pueden usar agentes deslizantes tales como el bióxido de silicio para
10 mejorar las características de flujo de la mezcla en polvo. Para la apariencia se pueden añadir agentes colorantes tales como los colorantes FD&C. Para las tabletas masticables son útiles los adyuvantes, los agentes edulcorantes y saborizantes tales como aspartame,
15 sacarina, mentol, menta y los sabores frutales. Las cápsulas normalmente comprenden uno o más de los diluyentes sólidos anteriormente expuestos. La selección de componentes portadores depende de consideraciones secundarias tales como el sabor, costo y estabilidad en
20 anaquel, que no son cruciales para los propósitos de la presente invención y el experto en la técnica puede hacerla con facilidad.

Las composiciones orales también incluyen soluciones, emulsiones, suspensiones líquidas, y lo
25 similar. Los portadores farmacéuticamente aceptables adecuados para la preparación de estas composiciones se conocen bien en la técnica. Los componentes típicos de

44
43

portadores para jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones incluyen etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, sacarosa líquida, sorbitol y agua. Para una suspensión, los típicos agentes de suspensión
5 incluyen metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, AvicelTM RC-591, tragacanto y alginato de sodio; los agentes humectantes típicos incluyen lecitina y polisorbato 80; y los conservadores típicos incluyen metilparabén y benzoato de sodio. Las composiciones
10 líquidas orales también pueden contener uno o más componentes tales como los edulcorantes, agentes saborizantes y colorantes anteriormente expuestos.

Estas composiciones también pueden recubrirse por los métodos convencionales, normalmente con recubrimientos
15 que dependen del tiempo y del pH de tal forma que el presente compuesto se libere en el tracto gastrointestinal cerca del punto de administración tópica deseado o en intervalos para prolongar la acción deseada. Estas formas de dosificación normalmente incluyen, pero no se limitan a
20 uno o más de los siguientes: ftalato-acetato de celulosa, ftalato de polivinilacetato, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, recubrimientos Eudragit[™], ceras y goma laca.

Las composiciones de la presente invención pueden
25 contener, en forma opcional, otros activos farmacéuticos.

Otras composiciones útiles para lograr el suministro sistémico de los presentes compuestos incluyen

45
44

las formas de dosificación sublingual, bucal y nasal. Estas composiciones normalmente comprenden uno o más de las sustancias de carga solubles tales como: sacarosa, sorbitol y manitol; y aglutinantes tales como acacia, celulosa microcristalina, carboximetil celulosa e hidroxipropil metil celulosa. También se pueden incluir los agentes deslizantes, lubricantes, edulcorantes, colorantes, antioxidantes y saborizantes anteriormente descritos.

Las composiciones de esta invención también pueden administrarse a un sujeto en forma tópica, por ejemplo, colocando o dispersando la composición sobre el tejido epidérmico o epitelial del sujeto, o transdérmica, mediante "parches". Estas composiciones incluyen, por ejemplo, lociones, cremas, soluciones, geles y sólidos. Estas composiciones tópicas de preferencia contienen una cantidad segura y eficaz, por lo general, aproximadamente 0.1 % como mínimo y, de "preferencia, aproximadamente entre 1 % y 5 % del compuesto de la Fórmula (I). Los portadores adecuados para la administración tópica, de preferencia se quedan en la piel como una película continua y resisten frente a la transpiración o la inmersión en agua. Por lo general, el portador es orgánico y capaz de contener el compuesto de la Fórmula (I) disperso o disuelto. El portador puede incluir emolientes, emulsificantes, agentes espesantes y solventes farmacéuticamente aceptables y lo similar.

46
45

VI. Métodos de Administración.

Esta invención también aporta métodos para tratar infecciones microbianas en un ser humano u otro animal, mediante la administración de una cantidad segura y eficaz de un compuesto de la Fórmula (I) al sujeto.

Las composiciones de esta invención se pueden administrar por vía tópica o sistémicamente. La aplicación sistémica incluye cualquier método para introducir el compuesto de la Fórmula (I) en los tejidos corporales, por ejemplo mediante la administración transdérmica, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, sublingual, rectal, y por vía oral. Los compuestos de la Fórmula (I) de la presente invención se administran preferentemente por vía oral.

La dosificación específica de inhibidor que será administrado, así como la duración del tratamiento y si el tratamiento es tópico o sistémico, son factores interdependientes. La dosificación y el régimen de tratamiento también dependerán de factores tales como el compuesto de la Fórmula (I) específico que se usa, la indicación del tratamiento, la capacidad del compuesto de la Fórmula (I) para lograr concentraciones inhibitorias mínimas en la zona de la infección, los atributos personales del sujeto (como el peso), el cumplimiento del régimen de tratamiento y la presencia y gravedad de cualquier efecto secundario del mismo.

Para la administración sistémica del compuesto de la Fórmula (I), por lo general para un ser humano adulto (que pesa aproximadamente 70 kg), se administran diariamente las siguientes dosis aproximadas, de menor a mayor preferencia: 5 mg a 1000 mg y 10 mg a 100 mg. Se comprenderá que estos intervalos de dosificación se dan solamente a manera de ejemplo y que la administración diaria puede ajustarse dependiendo de los factores anteriormente enumerados.

10 La administración por vía oral es un método preferido para la administración sistémica. Las dosis individuales aproximadas varían desde 10 mg hasta 1000mg, con preferencia desde 10mg hasta aproximadamente 300 mg.

La administración tópica se puede usar para 15 suministrar el compuesto de la Fórmula (I) sistémicamente o para tratar a un sujeto en forma local. Las cantidades de compuesto de la Fórmula (I) que se administre por vía tópica depende de factores tales como la sensibilidad en la piel, tipo y localización del tejido que se va a 20 tratar, composición y portador (en su caso) que se van a administrar, el péptido específico que se va administrar, así como el trastorno específico que se va a tratar y el grado en el que se deseen los efectos sistémicos (en la medida que se distingan de los locales).

25 La administración tópica es preferida para condiciones localizadas. Por ejemplo, para tratar una infección microbiana en el ojo, la aplicación directa en

46
47

el ojo afectado puede hacerse mediante el empleo de una formulación en gotas para los ojos o aerosol. Para el tratamiento de la córnea, los compuestos de la invención también se pueden formular como geles, gotas o pomadas, o se pueden incorporar a colágeno o un blindaje polímero hidrófilo. Los materiales también se pueden introducir como una lente de contacto o receptáculo o como formulación subconjuntiva. Para el tratamiento de una infección microbiana en la piel, el compuesto se aplica localmente y en forma tópica como un gel, pasta, ungüento o pomada. Para el tratamiento de infecciones orales, el compuesto se puede aplicar localmente como un gel, pasta, enjuague bucal, o implante. El modo de tratamiento, por ende, refleja la naturaleza de la condición y están disponibles en la especialidad las formulaciones adecuadas para cualquier modo de aplicación seleccionado.

En todo lo anterior, es obvio que los compuestos de la invención pueden administrarse solos o como mezclas y que las composiciones pueden incluir además fármacos o excipientes adicionales según sea adecuado para la indicación.

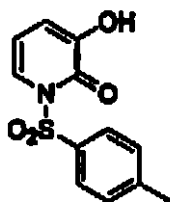
VII. Ejemplos- Preparación del Compuesto

Las siguientes subestructura y cuadro muestran la estructura de los compuestos de los Ejemplos 1 - 8 realizados de conformidad con los procedimientos descriptos más adelante en el presente documento. Los grupos R o X

utilizados para ilustrar los ejemplos del compuesto no necesariamente se correlacionan con los respectivos grupos R y X utilizados para describir las diferentes entidades de la Fórmula (I) en las reivindicaciones.

5 A. Síntesis del intermedio preferido 3-hidroxilo-1-(toluano-4-sulfonilo)-1H-piridin-2-uno

10



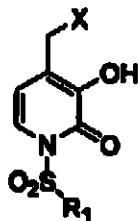
3-ter-butildimetilsililoxilo-1H-piridin-2-uno (1 eq.) (Posner y col. *J. Org. Chem.* 1992, 57, 4089.) es enfriado a -78°C , en THF (10 mL) y tratado con n-BuLi (1.6 M soln. en hexano, 1.1 eq.). Se agita la solución durante 20 min a -78°C , y luego se le agrega cloruro de p-toluensulfonilo (1.1 eq.). Luego se deja templar la solución a temperatura ambiente durante una hora, es enfriada con agua (10 mL), extractada con EtOAc (3x), enjuagada con salmuera (1x), secada (Na_2SO_4) y concentrada. El residuo es recogido en etanol (10 mL) y tratado con conc. HCl (2 mL). Se agita la mezcla durante 1h y se retira el solvente para obtener el compuesto deseado como un sólido blanco.

25 ^1H NMR (300 MHz, DMSO) a 2.43 (s, 3H), 6.14 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J = 7.65$ Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.18

(dd, $J = 6.6$ Hz, 1.8 Hz, $1H$), 7.32 (d, $J = 7.3$ Hz, $2H$), 7.98 (d, $J = 7.9$ Hz, $2H$).

B. Procedimiento general para unir tres componentes entre piridonas, formaldehidos y aminos. Se mezclan piridona intermedia del paso A (1 eqv.), HCHO o aldehido (2.2 eqv.) en medio acuoso EtOH (10 mL) y se agitan durante 30 min. Se agrega amina (2.2 eqv.) se agita durante 12h, y se concentra. El residuo es disuelto en EtOH (10 mL) y purificado mediante HPLC (agua/acetonitrilo/0.1 % TFA). El producto es aislado como sal de TFA a menos que se indique cualquier otra forma. Los rendimientos son de 75-95 %.

15

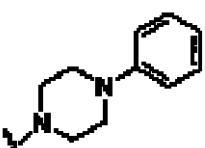
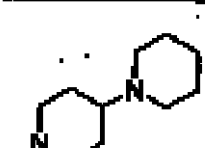
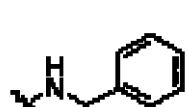


20

Ejemplo	R1	Fase A
1		

25

5
10
15
20
25

2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		

82
51

Ejemplo 1. 3-hidroxilo-4-pirrolidin-1-ilmetil-1-(tolueno-4-sulfonilo)-1H-piridin-2-uno ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.67 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 3.09 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 4.19 (s, 2H), 6.51 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 9.93 (s ancho, 1H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.4; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 21.5, 22.7, 50.3, 53.7, 108.7, 118.6, 119.4, 128.4, 129.7, 130.1, 133.1, 146.8, 147.7, 156.2; ES MS($M+1$) 349.25; HRMS calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, 348.42. Encontrado ($M+1$) 349.42.

Ejemplo 2. 3-hidroxilo-4-thiazolidin-3-ilmetil-1-(tolueno-4-sulfonilo)-1H-piridin-2-uno ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 2.43 (s, 3H), 2.94 (t, $J = 6.6$ MHz, 2H), 3.18 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 6.51 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 97.9; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 21.5, 21.9, 24.6, 25.8, 50.3, 51.6, 108.7, 118.6, 120.8, 129.7, 130.1, 133.1, 146.9, 148.1, 156.1, 158.4, 158.6; ES MS($M+1$) 367.18; HRMS calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$, 366.46. Encontrado ($M+1$) 367.43.

Ejemplo 3. 4-azocan-1-ylmetil-3-hidroxilo-1-(tolueno-4-sulfonilo)-1H-piridin-2-uno ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.59 (m, 10H), 2.44 (s, 3H), 3.17 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 6.51 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 8.1$ Hz); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.7; ^{13}C NMR (75

53
52

MHz, DMSO) δ 21.5, 21.9, 23.7; 24.6, 25.8, 50.3, 51.6, 108.7, 118.9, 120.8, 129.8, 130.1, 133.1, 146.9, 148.2, 156.1; ES MS(M+1) 391.18; HRMS calculado para $C_{25}H_{25}N_2O_4S$, 390.18. Encontrado (M+1) 391.23.

5 **Ejemplo 4.** **3-hidroxilo-4-[(2-methoxyethylamino)metil]-1-(tolueno-4-sulfonilo)-1H-piridin-2-uno** ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 2.43 (s, 3H), 3.12 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.56 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 6.51 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 8.1$ Hz); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.6; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 21.5, 43.8, 46.2, 46.5, 58.5, 67.2, 106.7, 119.2, 120.2, 123.9, 128.4, 129.7, 130.1, 133.1, 146.8, 147.0, 156.0; ES MS(M+1) 353.12. HRMS calculado para $C_{16}H_{20}N_2O_5S$, 352.41. Encontrado (M+1) 353.11.

10 **Ejemplo 5.** **3-hidroxilo-4-(4-phenylpiperazin-1-ilmetil)-1-(tolueno-4-sulfonilo)-1H-piridin-2-uno** ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 2.43 (s, 3H), 3.13 (m, 8H), 3.43 (s, 2H), 6.47 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.78 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.21 9m, 2H), 7.50 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 21.5, 42.6, 45.6, 46.2, 50.8, 51.9, 109.6, 116.4, 116.8, 117.7, 120.6, 121.1, 129.5, 129.6, 129.9, 130.1, 133.2, 146.8, 149.5, 156.1; ES MS(M+1) 440.15; HRMS calculado para $C_{23}H_{25}N_2O_4S$, 439.53. Encontrado (M+1) 440.16.

25 **Ejemplo 6.** **4-[1,4']Bipiridinil-1'-ilmetil-3-hidroxilo-1-(tolueno-4-sulfonilo)-1H-piridin-2-uno** ^1H NMR

(300 MHz, DMSO) δ 1.43 (m, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.82 (m, 4H), 2.19 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.94 (m, 4H), 3.39 (m, 2H), 3.54 (m, 3H), 4.06 (s, 2H), 6.47 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.73 (d, 7.8 Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.7; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 21.4, 22.9, 23.6, 48.4, 49.5, 59.4, 109.3, 114.8, 117.6, 120.5, 122.7, 129.7, 130.1, 133.1, 146.9, 148.6, 156.2; ES MS(M+1) 446.19; HRMS calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$, 445.58. Encontrado (M+1) 446.21.

10 **Ejemplo 7.** 4-[4-(6-Cloropiridazin-3-yl)piperazin-1-ilmetil]-3-hidroxilo-1-(tolueno-4-sulfonilo)-1H-piridin-2-uno ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 2.44 (s, 3H), 3.17 (m, 2H), 3.46 (m, 4H), 4.17 (s, 2H), 4.45 (m, 2H), 6.77 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.53 (m 15 2H), 7.68 (m, 2H), 7.98 (m, 2H), 11.3 (broad s, 1H), ES MS(M+1) 476.92. HRMS calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$, 475.95. Encontrado (M+1) 476.11.

Ejemplo 8. 4-(Bencilaminometil)-3-hidroxilo-1-(tolueno-4-sulfonilo)-1H-piridin-2-uno ^1H NMR (300 MHz, 20 DMSO) δ 2.44 (s, 3H), 3.96 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 6.69 (d, $J = 8.1$ Hz), 7.40 (m, 7H), 7.52 (m, 1H), 7.73 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 9.71 (broad s, 2H), 10.44 (s ancho, 1H); ES MS(M+1) 396.67; HRMS calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, 384.45. Encontrado (M+1) 385.12.

25 A menos que se indique de cualquier otra forma, todas las cifras que incluyen cantidades, porcentajes porciones y proporciones están modificados

55
54

por la palabra "aproximadamente" y no pretenden indicar dígitos significativos.

Excepto como se indique de otra forma, los artículos "un", "uno(a)", y "el(la)" significa "uno(a) o
5 más".

La parte relevante de todos los documentos citados en la sección "Descripción detallada de la invención" se incorporan, como referencia, en la presente y no debe interpretarse que la cita de dichos documentos
10 es la admisión de que conforman la técnica anterior con respecto de la presente invención.

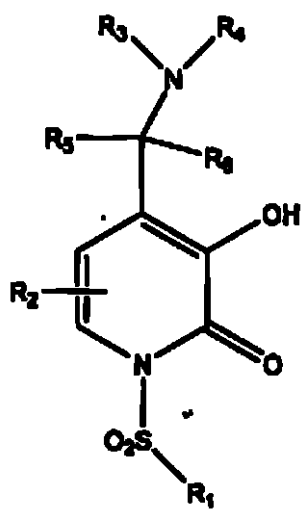
Si bien se han ilustrado y descrito realizaciones particulares de la presente invención, será evidente para los experimentados en la industria
15 que pueden hacerse diversos cambios y modificaciones sin desviarse del espíritu y alcance de la invención. Se ha pretendido, por consiguiente, abarcar en las reivindicaciones anexas todos los cambios y modificaciones dentro del alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula (I)

5

10



(I)

15

caracterizado porque:

20

a) R^1 se selecciona de arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituidas, como minimo, con hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, carboxi, ceto, tioceto, amino, acilamino, acil, amido, fenilo, ariloxi, alquilo, alquenil, alquinil, heteroalquil, halo, haloalquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

25

b) cada R^2 se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, carboxi, ceto, tioceto, amino, acilamino, acilo, amido,

fenilo, ariloxi, alquilo, alquenilo,
alquinilo, heteroalquilo, halo, haloalquilo,
alcoxi, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y
heterocicloalquilo, espirocicloalquilo y
5 combinaciones de éstos; y

c) Cada R^3 y R^4 es independientemente seleccionado
de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo,
heteroalquilo, arilo, heteroarilo,
cicloalquilo, heterocicloalquilo,
10 alquilheteroalquilo, alquilarilo,
alquilheteroarilo, alquilocicloalquilo y
alquilheterocicloalquilo; o R^3 y R^4 , junto con
el átomo de nitrógeno al que están unidos, se
unen para formar heteroarilo, o entidades de
15 heterocicloalquilo, opcionalmente sustituidas
como mínimo con hidrógeno, halo, ciano,
hidroxilo, carboxi, ceto, tioceto, amino,
acilamino, acilo, amido, fenilo, ariloxi,
alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo,
20 halo, haloalquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo,
cicloalquilo, heterocicloalquilo,
espirocicloalquilo y combinaciones de éstos; o

d) cada R^5 y R^6 se seleccionan independientemente
de hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo,
25 carboxi, ceto, tioceto, amino, acilamino,
acilo, amido, fenilo, ariloxi, alquilo,
alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, halo,

58
59

haloalquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo; e

5 e) isómeros ópticos, diastereómeros o enantiómeros de la formula descrita anteriormente y sales farmacéuticamente aceptables, ésteres bihidrolizables, amidas e imidas de éstos.

2. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R¹ es fenilo
10 sustituido or no sustituido.

3. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado además porque R² es hidrógeno.

4. Un compuesto de conformidad con la
15 reivindicación 3, caracterizado además porque R⁴ y R⁵ son hidrógeno.

5. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, seleccionado de:

- 20 3-hidroxilo-4-pirrolidin-1-ilmetil-1-(tolueno-4-sulfonilo)-1H-piridin-2-uno;
- 3-hidroxilo-4-tiazolidin-3-ilmetil-1-(tolueno-4-sulfonilo)-1H-piridin-2-uno;
- 4-Azocan-1-ilmetil-3-hidroxilo-1-(tolueno-4-sulfonilo)-1H-piridin-2-uno;
- 25 3-hidroxilo-4-[(2-metoxietilamino)metil]-1-(tolueno-4-sulfonilo)-1H-piridin-2-uno;

3-hidroxilo-4-(4-fenilpiperazin-1-ilmetil)-1-(tolueno-4-sulfonilo)-1H-piridin-2-uno;

4-[1,4']Bipiperidinil-1'-ilmetil-3-hidroxilo-1-(tolueno-4-sulfonilo)-1H-piridin-2-uno;

5 4-[4-(6-Cloropiridazin-3-il)piperazin-1-ilmetil]-3-hidroxilo-1-(tolueno-4-sulfonilo)-1H-piridin-2-uno; y 4-(Bencilaminometil)-3-hidroxilo-1-(tolueno-4-sulfonilo)-1H-piridin-2-uno.

6. El uso de una composición de conformidad con la reivindicación 1, para la elaboración de una composición farmacéutica para tratar infecciones bacterianas en pacientes que lo necesiten.

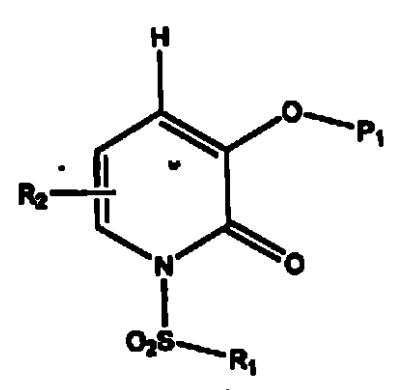
7. Una composición farmacéutica que comprende:

15 a. una cantidad segura y efectiva de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1,

b. un excipiente farmacéuticamente aceptable.

8 Un método para preparar un compuesto de la Fórmula III:

20



25

(III)

caracterizado además porque:

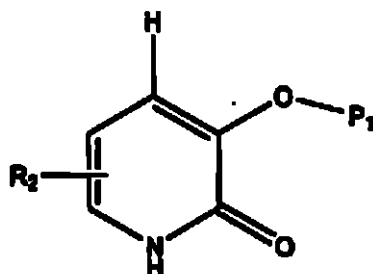
a) R^1 se selecciona de arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituidos por lo menos con hidrógeno, halo, ciano, hidroxí, carboxi, ceto, tioceto, amino, acilamino, acil, amido, fenilo, ariloxi, alquilo, alquenil, alquinil, heteroalquil, halo, haloalquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, espirocicloalquilo y o cualquier combinación de éstos;

b) cada R^2 se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, carboxi, ceto, tioceto, amino, acilamino, acilo, amido, fenilo, ariloxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo; y

c) P^1 es un grupo de protección;

que comprende los pasos de:

(a) Proveer un compuesto de la Fórmula II:



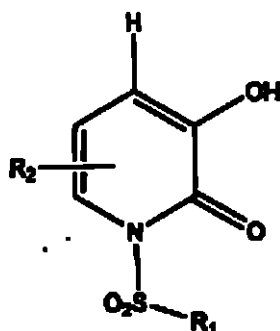
(II)

caracterizado además porque:

- 5 (i) cada R^2 se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, carboxi, ceto, tioceto, amino, acilamino, acilo, amido, fenilo, ariloxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y
- 10 heterocicloalquilo; y
- (ii) P^1 es un grupo de protección; y
- (b) sulfonar dicho compuesto de la Fórmula II utilizando un agente de cloruro de sulfonilo en presencia de una base.

15 9. El método de conformidad con la reivindicación 8, que además comprende el paso de desproteger el compuesto de Fórmula III utilizando un ácido concentrado en un alcohol solvente que produce un compuesto de Fórmula IV:

20



25

(IV)

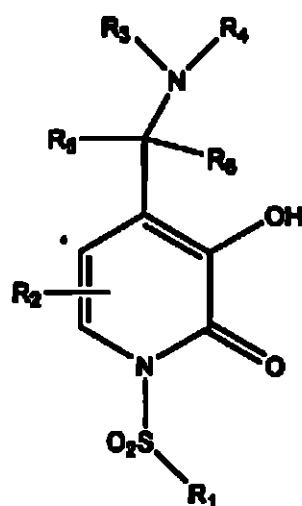
caracterizado además porque:

- 5 a) R^1 se selecciona de arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituidos, por lo menos, con hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, carboxi, ceto, tioceto, amino, acilamino, acil, amido, fenilo, ariloxi, alquilo, alquenil, alquinil, heteroalquil, halo, haloalquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, espirocicloalquilo y o
- 10 cualquier combinación de éstos; y
- b) cada R^2 se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, carboxi, ceto, tioceto, amino, acilamino, acilo, amido, fenilo, ariloxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo.
- 15

10. El método de conformidad con la reivindicación 9, que comprende además el paso de

20 formular con un agente de formilación y aminorar con un agente de aminación el compuesto de la Fórmula IV que produce un compuesto de la Fórmula I:

25



(I)

caracterizado además porque:

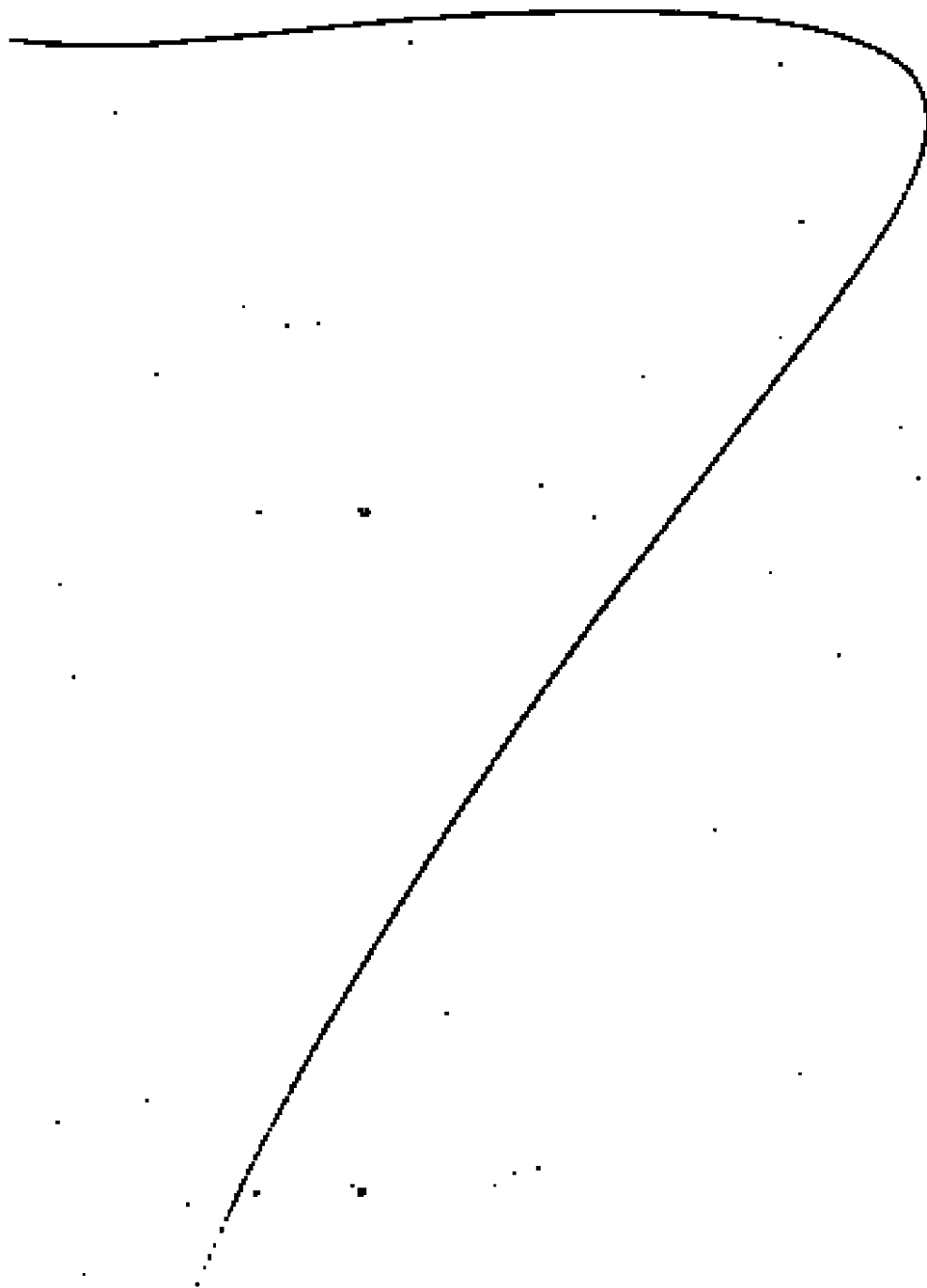
- a) R^1 se selecciona de arilo o heteroarilo, caracterizado además porque el arilo o heteroarilo son opcionalmente sustituidos, por lo menos con hidrógeno, halo, ciano, hidroxil, carboxi, ceto, tioceto, amino, acilamino, acil, amido, fenilo, ariloxi, alquilo, alquénil, alquínil, heteroalquil, halo, haloalquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, espirocicloalquilo y o cualquier combinación de éstos;
- b) cada R^2 se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, carboxi, ceto, tioceto, amino, acilamino, acilo, amido, fenilo, ariloxi, alquilo, alquénio,

alquinilo, heteroalquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo; y

c) cada R^3 y R^4 es independientemente seleccionado de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilheteroalquilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, alquilocicloalquilo y alquilheterocicloalquilo; o R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se unen para formar heteroarilo, o entidades de heterocicloalquilo, opcionalmente sustituidas, como mínimo, con hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, carboxi, ceto, tioceto, amino, acilamino, acilo, amido, fenilo, ariloxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, espirocicloalquilo y combinaciones de éstos; y

d) cada R^5 y R^6 se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, carboxi, ceto, tioceto, amino, acilamino, acilo, amido, fenilo, ariloxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, halo,

haloalquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo,
cicloalquilo, y heterocicloalquilo.



66
65

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION) - printed on 07.11.2003 01:20:30 PM

9094M/VB

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form - PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.07.2003)
0-5	Petition	
	The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file references	9094M/VB
I	Title of invention	N-SULFONYL-4-METHYLENEAMINO-3-HYDROXY-2-PYRIDONES
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States
II-4	Name	THE PROCTER & GAMBLE COMPANY
II-5	Address:	One Procter & Gamble Plaza Cincinnati, OH 45202 United States of America
II-6	State of nationality	US
II-7	State of residence	US
II-8	Telephone No.	513-634-0794
II-9	Facsimile No.	513-634-0819
II-10	e-mail	reed.td@pg.com
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is:	inventor only
III-1-4	Name (LAST, First)	WARSHAKOON, Namal, Chithranga
III-1-5	Address:	5744 Running Fox Lane Mason, OH 45040 United States of America
III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is:	inventor only
III-2-4	Name (LAST, First)	BUSH, Rodney, Dean
III-2-5	Address:	4080 Old Manchester Court Mason, OH 45040 United States of America

67
66

PCT REQUEST

2/5

8084MVB

Original (for SUBMISSION) - printed on 07.11.2003 01:20:50 PM

IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	REED, T., David
IV-1-2	Address:	The Procter & Gamble Company 6110 Center Hill Rd. Cincinnati, OH 45224 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	513-634-0794
IV-1-4	Facsimile No.	513-634-0819
IV-1-5	e-mail	reed.td@pg.com
IV-2	Additional agent(s)	agent
IV-2-1	Name (LAST, First)	GUFFEY, Timothy, B.
IV-2-2	Address:	6110 Center Hill Rd. Cincinnati, OH 45224 United States of America
IV-2-3	Telephone No.	513-634-0796
IV-2-4	Facsimile No.	513-634-0819
IV-2-5	e-mail	guffey.tb@pg.com
V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT EP: AT BE BG CH LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT RO SE SI SK TR and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT

68
68

PCT REQUEST

3/5

8004M/VB

Original (for SUBMISSION) - printed on 07.11.2002 01:20:50 PM

V-2	National Patent (Other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AE AG AL AM AT (patent and utility model) AU AZ BA BB BG BR BY BE CA CH&LI CN CO CR CU CZ (patent and utility model) DE (patent and utility model) DK (patent and utility model) DM DZ EC EE (patent and utility model) EG ES FI (patent and utility model) 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 MX ME NI NO NZ OM PG PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK (patent and utility model) SL SY TJ TM TN TR TT TZ UA UG UZ VC VN YU ZA ZM ZW
V-3	Precautionary Designation Statement In addition to the designations made under items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.6(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under item V-6 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 18 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.	
V-4	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	09 November 2002 (09.11.2002)
VI-1-2	Number	60/425,071
VI-1-3	Country	US
VI-2	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1
VI-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)

69
68

PCT REQUEST

4/5

9394M/VN

Original (for SUBMISSION) - printed on 07.11.2003 01:28:58 PM

VII	Declarations	Number of declarations	
VII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	-
IX-2	Description	23	-
IX-3	Claims	6	-
IX-4	Abstract	1	EZABST00.TXT
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	35	
	Accompanying Items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-11	Copy of general power of attorney	reference no.: P&G	-
IX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette
IX-18	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name (LAST, First)	REED, T., David	

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

70
69

PCT REQUEST

5/5

B094M/VH

Original (for SUBMISSION) - printed on 07.11.2003 01:29:58 PM

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

72

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

9304M/VB

Original (for SUBMISSION) - printed on 07.11.2003 01:20:50 PM

(This sheet is not part of and does not count as a sheet of the international application)

0	For receiving Office use only		
0-1	International Application No.		
0-2	Date stamp of the receiving Office		
0-4	Form - PCT/RO/101 (Annex) PCT Fee Calculation Sheet Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.07.2003)	
0-8	Applicant's or agent's file reference	9094M/VB	
2	Applicant	THE PROCTER & GAMBLE COMPANY	
12	Calculation of prescribed fees	fee amount/multiplier	Total amounts (USD)
12-1	Transmittal fee T	⇒	240
12-2-1	Search fee S	⇒	1,119
12-2-2	International search to be carried out by	EP	
12-3	International fee		
	Basic fee		
	(first 30 sheets) b1	476	
12-4	Remaining sheets	5	
12-5	Additional amount (X)	12	
12-6	Total additional amount b2	60	
12-7	b1 + b2 = B	536	
12-8	Designation fees		
	Number of designations contained in international application	97	
12-9	Number of designation fees payable (maximum 5)	5	
12-10	Amount of designation fee (X)	104	
12-11	Total designation fees D	520	
12-12	PCT-EASY fee reduction R	-148	
12-13	Total international fee (B+D-R) I	⇒	908
12-14	Fee for priority document		
	Number of priority documents requested	1	
12-15	Fee per document (X)	20	
12-16	Total priority document fee P	⇒	20
12-17	TOTAL FEES PAYABLE (T+S+I+P)	⇒	2,287
12-19	Mode of payment	authorization to charge deposit account	
12-20	Deposit account instructions		
	The receiving Office:	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)	
12-20-1	Authorization to charge the total fees indicated above	✓	

72
71

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

8094M/VB

Original (for SUBMISSION) - printed on 07.11.2003 01:29:59 PM

12-20-2	Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.	✓
12-20-3	Authorization to charge the fee for priority document.	✓
12-21	Deposit account No.	16-2485
12-22	Date	07 November 2003 (07.11.2003)
12-23	Name and signature	REED, T., David 

VALIDATION LOG AND REMARKS

13-2-2	Validation messages States	Green? More designations could be made. The following States have not been designated: US. Please verify.
13-2-7	Validation messages Contents	Green? The international application contains no drawings. Please verify.
13-2-8	Validation messages Payment	Green? Please ensure that you have a valid deposit account with the receiving Office selected.

GENERAL POWER OF ATTORNEY

73
72

We, **The Procter & Gamble Company**
One Procter & Gamble Plaza
Cincinnati, Ohio 45202
United States of America

COPY
ORIGINAL ON FILE IN THE
UNITED STATES RECEIVING OFFICE

hereby appoint:

Reed, T. David	32,931
Guffey, Timothy B.	41,048
Kevin C. Johnson	35,558
Roddy M. Bullock	37,290
Kirsten K. Stone	42,129
Ingrid N. Hickman	46,770

all of 6110 Center Hill Road, Cincinnati, Ohio 45224, as agents, with full power of substitution to act on our behalf before all competent international authorities in connection with any and all international applications filed by us with either The United States Patent and Trademark Office or the PCT International Bureau of WIPO as receiving office for international applications filed under the Patent Cooperation Treaty, and to make or receive payments on our behalf.

Signed in Hamilton County, State of Ohio, U.S.A., the 29th day of May 2002.

THE PROCTER & GAMBLE COMPANY


Steven W. Miller
Assistant Secretary

STATE OF OHIO)
) ss
COUNTY OF HAMILTON)

On this 29th day of May 2002 personally appeared before me Steven W. Miller, to me personally known, who executed the foregoing instrument in my presence and acknowledged the execution thereof as his free and voluntary act and deed for the uses and purposes therein set forth and expressed.




Virginia C. Byrd
Notary Public, State of Ohio
My Commission Expires October 18, 2005

79
73

**In The World Intellectual Property Organization
In The International Bureau
For International Applications Filed Under
The Patent Cooperation Treaty**

In Re: Application of :
The Procter & Gamble Company :
PCT/US03/35623 :
International Filing Date :
7 November 2003 :
Applicant Ref. No. 9094M/VB :

Petition Requesting Re-publication of the International Application

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

Dear Sir:

Applicant respectfully petitions the International Bureau to re-publish the International Application. The applicant filed the PCT Request listing two inventors Namal Chithrangar Warshakoon and Rodney Dean Bush. The publication of the international application excluded inventor Rodney Dean Bush.

See attached copy of the said PCT Request listing both inventors and a copy of the publication which excludes inventor Rodney Dean Bush.

Applicant respectfully requests the International Bureau to re-publish the Applicant's Application to reflect the complete list of inventors for the International Application.

We respectfully request expedited re-publication as we are entering the national phase by March 2005.

Respectfully submitted for the Applicants:



T. David Reed
Patent Agent
Registration No. 32,931

23 March 2005
6110 Center Hill Drive
Cincinnati, Ohio 45224
(513)-634-0794/FAX 634-0819

PCT REQUEST

1/5

8004MVB

Original (for SUBMISSION) - printed on 07.11.2003 01:29:59 PM

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form - PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.07.2003)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	9094M/VB
1	Title of invention	N-SULFONYL-4-METHYLENEAMINO-3-HYDROXY-2-PYRIDONES
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States
II-4	Name	THE PROCTER & GAMBLE COMPANY
II-5	Address:	One Procter & Gamble Plaza Cincinnati, OH 45202 United States of America
II-6	State of nationality	US
II-7	State of residence	US
II-8	Telephone No.	513-634-0794
II-9	Facsimile No.	513-634-0819
II-10	e-mail	read.td@pg.com
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is:	inventor only
III-1-4	Name (LAST, First)	WARSHAKOON, Namal, Chithranga
III-1-5	Address:	5744 Running Fox Lane Mason, OH 45040 United States of America
III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is:	inventor only
III-2-4	Name (LAST, First)	BUSH, Rodney, Dean
III-2-5	Address:	4080 Old Manchester Court Mason, OH 45040 United States of America

76
75

PCT REQUEST

2/5

908444VB

Original (for SUBMISSION) - printed on 07.11.2003 01:29:59 PM

IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	REED, T., David
IV-1-2	Address:	The Procter & Gamble Company 6110 Center Hill Rd. Cincinnati, OH 45224 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	513-634-0794
IV-1-4	Facsimile No.	513-634-0819
IV-1-5	e-mail	reed.td@pg.com
IV-2	Additional agent(s)	agent
IV-2-1	Name (LAST, First)	GUFFEY, Timothy, B.
IV-2-2	Address:	6110 Center Hill Rd. Cincinnati, OH 45224 United States of America
IV-2-3	Telephone No.	513-634-0796
IV-2-4	Facsimile No.	513-634-0819
IV-2-5	e-mail	guffey.tb@pg.com
V	Designation of States	AP: GH GN KE LS MW ME SD SL SZ T2 UG ZM ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT EP: AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT RO SE SI SK TR and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	

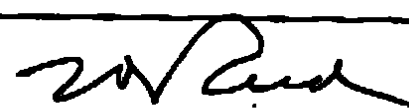
V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AE AG AL AM AT (patent and utility model) AU AZ BA BB BG BR BY BE CA CH&LI CN CO CR CU CZ (patent and utility model) DE (patent and utility model) DK (patent and utility model) DM DZ EC EE (patent and utility model) EG ES FI (patent and utility model) 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 (patent and utility model) SL SY TJ TM TN TR TT TZ UA UG UZ VC VN YU ZA ZM ZW
V-3	Precautionary Designation Statement In addition to the designations made under items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.9(a) of designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under item V-6 below. The applicant declares that these additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.	
V-6	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	09 November 2002 (09.11.2002)
VI-1-2	Number	60/425,071
VI-1-3	Country	US
VI-2	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1
VI-3	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)

PCT REQUEST

4/5

Original (for SUBMISSION) - printed on 37.11.2003 01:29:59 PM

80944V8

VII	Declarations	Number of declarations	
VII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	-
IX-2	Description	23	-
IX-3	Claims	6	-
IX-4	Abstract	1	EZABST00.TXT
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	35	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-11	Copy of general power of attorney	reference no. P6G	-
IX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette
IX-18	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name (LAST, First)	REED, T., David	

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(3)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

71
28

PCT REQUEST

5/5

Original for SUBMISSION - printed on 07.11.2003 01:29:00 PM

00544148

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

13-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

80
79

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



WO 2004/043928 A2

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

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/043928 A2

(51) International Patent Classification: C07D 313/89,
417/06, 401/06, 401/12, A61K 31/447, 31/4412, A61P
31/04

(21) International Application Number:
PCT/US2003/015623

(22) International Filing Date
7 November 2003 (07.11.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/425,071 9 November 2002 (09.11.2002) 118

(71) Applicant: TITR PROCTER & GAMBLE COMPANY
[US/US]; One Procter & Gamble Plaza, Cincinnati, OH
45202 (US).

(72) Inventor: WARSHAKOON, Nirmal, Chitturanga; 5744
Kunning Fox Lane, Mason, OH 45040 (US).

(74) Agent: NIED, David, T. et al.; The Procter & Gamble
Company, 6110 Center Hill Rd., Cincinnati, OH 45224
(US).

(81) Designated States (national): AR, AG, AI, AM, AT (utility model), AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BY, B2, CA, CI, CN, CO, CR, CU, CZ (utility model), CZ, DE (utility model), DK, EE (utility model), DK, DM, DZ, EC, FI (utility model), FI, FO, FR, GE, GR, GT, HA, HE, HR, HU, IL, IN, JP, KR, KZ, KP, KU, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MC, MK, MN, MW, MX, MZ, NL, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SI, SK, SO, SR (utility model), SR, SL, SY, TJ, TL, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

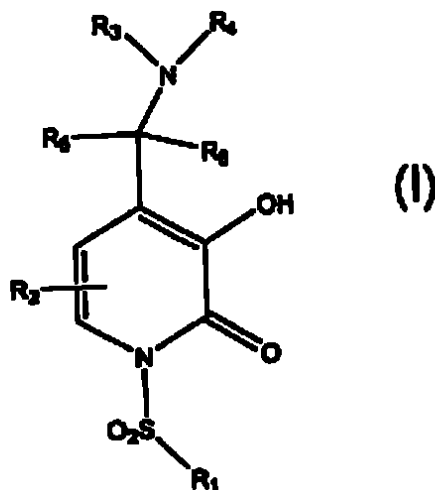
(84) Designated States (regional): ARIPO patent (BW, GE, GM, KR, LS, MW, MZ, RU, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,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

Published
— without international search report and as is republished upon receipt of that report

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

(54) Title: N-SULFONYL-4-METHYLENEAMINO-3-HYDROXY-2-PYRIDONES

(57) Abstract: Compounds of formula (I) are effective in the treatment of a microbial infection.



WO 2004/043928 A2

[CORRECTED VERSION]

**(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau**



1. 项目背景与意义

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

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/043928 A3

(S1) International Patent Classification: C07D 213/69.
417/06, 401/06, 401/12, A61K 31/427, 31/4411, A61P
31/04

CH, CN, CO, CR, CU, CZ (utility models), CZ, DH (utility model), DE, DK (utility model), DK, DM, DZ, EC, ES (utility model), FI, FI, FS, FI (utility model), FI, OH, (F) CH, OH, OM, IR, III, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK (utility model), SR, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UK, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) International Application Number **PCT/US2001/014673**

(22) International Filing Date: 7 November 2005 (07.11.2005)

(25) **Filing Location** **English**

(16) Publication 1, summary:	English
------------------------------	---------

(C) Priority Mail 9 November 2002 (09:11:3000) US

(54) Designated States (optional): ANIPO patent (BW, CH, CM, DE, ES, FR, GB, GR, HU, IL, IN, JP, KR, LI, LU, MC, NL, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SE, SI, SK, TH, TR, UA, UK, US, WO, ZA, ZM, ZW).
European patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TL, TD).
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IL, IT, LI, LU, MC, NL, PL, RO, SE, SI, SK, TH, TR, UA, UK, US, WO, ZA, ZM, ZW).
European patent (BF, BJ, CH, CG, CI, CM, GA, GN, GD, GW, ML, MR, NE, NG, TD, TG).

(71) Applicant: THE PROCTER & GAMBLE COMPANY
(USA); One Procter & Gamble Plaza, Cincinnati, OH
45202 (USA).

Published:
— with international search report

(7) Inventors: WARELUKON, Nand, Chhbranga: 5744
Running Fox Lane, Minn, OH 43010 (US). BUSH,
Rodney, Dean; 4080, Old Manchester Court, Mass, OH
45040 (US).

(10) Date of publication of the International Search report:
1 July 2004

(48) Date of publication of this corrected version: 6 May 2003

(74) Agents: REED, David, T. et al; The Procter & Gamble Company, 6110 Center Hill Rd., Cincinnati, OH 45224 (115).

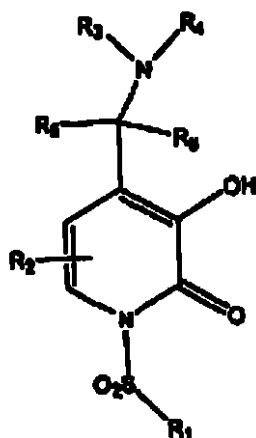
(15) Information about Correction:
see PCT Corrig. No. 18/2005 of 6 May 2005, Section II

(B1) Designated Series (marked): AL, AO, AL, AM, AT and
by (model), AT, AU, AZ, BA, BR, BC, BE, BY, BZ, CA.

For an n-letter code and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the ICTA Bulletin.

(50) Title: N-SUBSTITUTED-4-METHYLBENZAMINO-3-HYDROXY-2-PYRIDONES AS ANTIMICROBIAL AGENTS

(57) Abstract: Compounds of formula (1) are effective in the treatment of a selected infection.



(1)

WO 2004/043928 A3

MAY 6 2004

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

P & G Patent Division
International ITC

To:

THE PROCTER & GAMBLE COMPANY
Attn. Reed, T. David
6110 Center Hill Road
Cincinnati, OH 45224
UNITED STATES OF AMERICA

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

APM/f

Date of mailing
(day/month/year)

06/05/2004

Applicant's or agent's file reference

9094H/VB

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/US 03/35623

International filing date
(day/month/year)

07/11/2003

Applicant

THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

1. ☒ The applicant is hereby notified that the International Search Report has been established and is transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

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

Where? Directly to the International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland
Facsimile No.: (41-22) 740.14.36

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

2. ☐ The applicant is hereby notified that no International Search Report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Further action(s): The applicant is reminded of the following:

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

Within 19 months from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later).

Within 20 months from the priority date, the applicant must perform the prescribed acts for entry into the national phase before all designated Offices which have not been elected in the demand or in a later election within 19 months from the priority date or could not be elected because they are not bound by Chapter II.

Name and mailing address of the International Searching Authority

European Patent Office, P.O. 5010 Patentamt 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 000 NL
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Margarita Tzelepi

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 9094M/VB	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, Item 6 below.	
International application No. PCT/US 03/35623	International filing date (day/month/year) 07/11/2003	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 09/11/2002
Applicant THE PROCTER & GAMBLE COMPANY		

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

This International Search Report consists of a total of 3 sheets.
☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

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

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

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

☐ contained in the international application in written form.

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

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

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

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

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

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

4. With regard to the title,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

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

H-SULFONYL-4-METHYLENEAMINO-3-HYDROXY-2-PYRIDONES AS ANTIMICROBIAL AGENTS

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 36.2(b), by this Authority as it appears in Box II. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

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

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☐ None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US 03/35623

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D213/89 C07D417/06 C07D401/06 C07D401/12 A61K31/4427
A61K31/4412 A61P31/04

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

B. FIELDS SEARCHED

Mandatory documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

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 phase of data base and, where practical, search terms used

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 24 43 714 A (SEARLE & CO) 20 March 1975 (1975-03-20) the whole document	1,6,7
X	G.H. POSNER ET AL.: "Diels-Alder cycloadditions using nucleophilic 2-pyridones. Regiocontrolled and stereocontrolled synthesis of unsaturated, bridged, bicyclic lactams." JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY., vol. 57, no. 15, 1992, pages 4088-4097, XPO02277661 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. EASTON., US ISSN: 0022-3263 Syntheses of 1a,1b,1c	8

☐ 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 has 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 relating 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 underpin the principle or theory underlying the invention

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

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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 April 2004

Date of mailing of the international search report

06/05/2004

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.O. 5516 Patenkam 2
NL - 8280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 (51) opm nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bosma, P

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 03/35623

85
84

Patent documents cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 2443714	A	20-03-1975	US 3853900 A	10-12-1974
			CA 1010876 A1	24-05-1977
			DE 2443714 A1	20-03-1975
			FR 2243695 A1	11-04-1975
			GB 1448807 A	08-09-1976
			JP 1273909 C	11-07-1985
			JP 50053375 A	12-05-1975
			JP 59053263 B	24-12-1984

RECEIVED

FEB 25 2004

P & G Patent Division
International ITC

PCT

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/US2003/035623

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

REED, David, T.
The Procter & Gamble Company
6110 Center Hill Rd.
Cincinnati, OH 45224
United States of America

NOTIFICATION CONCERNING SUBMISSION OR TRANSMITTAL OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

Date of mailing (day/month/year) 09 February 2004 (09.02.2004)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 9094M/VB	
International application No. PCT/US2003/035623	
International filing date (day/month/year) 07 November 2003 (07.11.2003)	
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 09 November 2002 (09.11.2002)
Applicant THE PROCTER & GAMBLE COMPANY	

- By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- (If applicable) An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as priority document, Rule 17.1(d) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT-receiving Office	Date of receipt of priority document
09 Nov 2002 (09.11.2002)	60/425,071	US	22 Janu 2004 (22.01.2004)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.71.30	Authorized officer Marek LASKOWSKI (Fax 338-71-30) Telephone No. (41-22) 338 8152
--	---

Form PCT/IB/304 (January 2004)

000091780

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
Descripción de la invención.	()	()
Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA () . ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica o 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 solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta		
La solicitud:	()	()
Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()

. COMPLETA () **INCOMPLETA** () ()

Firma Responsabile:**Fecha:**

ADDRESSEE: UNITED STATES DEPARTMENT OF JUSTICE
 ADDRESS: WASHINGTON, D.C. 20535
 DATE: 2005-05-24 14:54:25
 FROM: 011 PG7-PHOTOJ JPS FRSE HUC1 ALL PRESENTS
 SUBJECT: 2005 DOB1500N 2L 2100S CATIONS

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 05 - 50160.

Fecha: 21 de julio de 2005.

Se certifica que:

Desde fecha 24 de enero de 1995, del folio 79.494
al folio 79.499 del libro de Protocolo N° 272, obra
el poder N° 15.698 conferido por THE PROCTER
& GAMBLE COMPANY
domiciliado(a) en Cincinnati - Ohio, E.U.A.
al doctor JIMENA ESCOBAR URIBE y/o IGNACIO
ESCOBAR URIBE y/o LUIS PATIÑO LEYVA y/o
MAURICIO PATIÑO BONNET.

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los mismos

Facultad para desistir si.

Revisado 202027.

83

Folio 94

2020
Bogotá DC

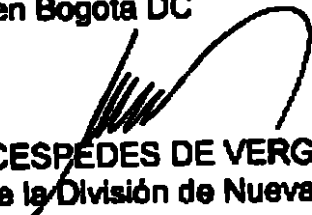
Doctor(a)
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderado
THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

REFERENCIA:	Radicación No.	05 50160
	Solicitud Internacional	PCT/US2003/035623
	Fecha límite inicio fase Nacional	09 - 08 - 2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	527
	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

02 AGO. 2005


ALIX CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

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

Sede Central: Carrera 13 No. 27-03 Pisos 2, 3, 7 y 10
Comunicación: T 420840 Fax: 3 509230
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-30 3153365 al 69
Fax: 3 505290. Línea 9830-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Hq. de D.C. - Colombia