

02



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

05-58559

21. **EXPEDIENTE No.**

54. **TÍTULO**

IMIDAZOPIRIDINAS 8 - SUSTITUIDAS.

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**

71. **SOLICITANTE**

ALTANA PHARMA AG.

DOMICILIO

KONSTANZ, ALEMANIA

74. **APODERADO**

JIMENA ESCOBAR URIBE

22. **BOGOTÁ, D. C.,**

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT**

ENTRADA EN FASE NACIONAL

19-06-05

1

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **ALTANA PHARMA AG.**
Dirección: **Byk-Gulden-Strasse 2, 78467
Konstanz, Alemania.**

Nacionalidad o Domicilio: **Konstanz,
Alemania**

Lugar de Constitución: **Alemania**
Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número

3

**REPRESENTANTE
O AP DERADO
(74)**

Nombre: **JIMENA ESCOBAR URIBE**
Dirección: **Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)**
Teléfono: **6 162051/81** Fax: **6 161889**
E-mail: **tm-patent@escobaruribe.com**

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número **39.779.452 T.P.68.228**

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: **VER ANEXO**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

Folio 3

5 **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. **PCT/EP2003/012787** Fecha **15 de noviembre de 2003**

Publicación Internacional No. **WO 2004/046144 A1** Fecha **03 de junio de 2004**

6 **TÍTULO (54)** **IMIDAZOPIRIDINAS 8-SUSTITUIDAS.**

7 **Clasificación Internacional (51)** **C07D 471/04**

8 **Prioridad**

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen
Oficina de Patentes Europeas

(32) Fecha
19 de noviembre de 2002

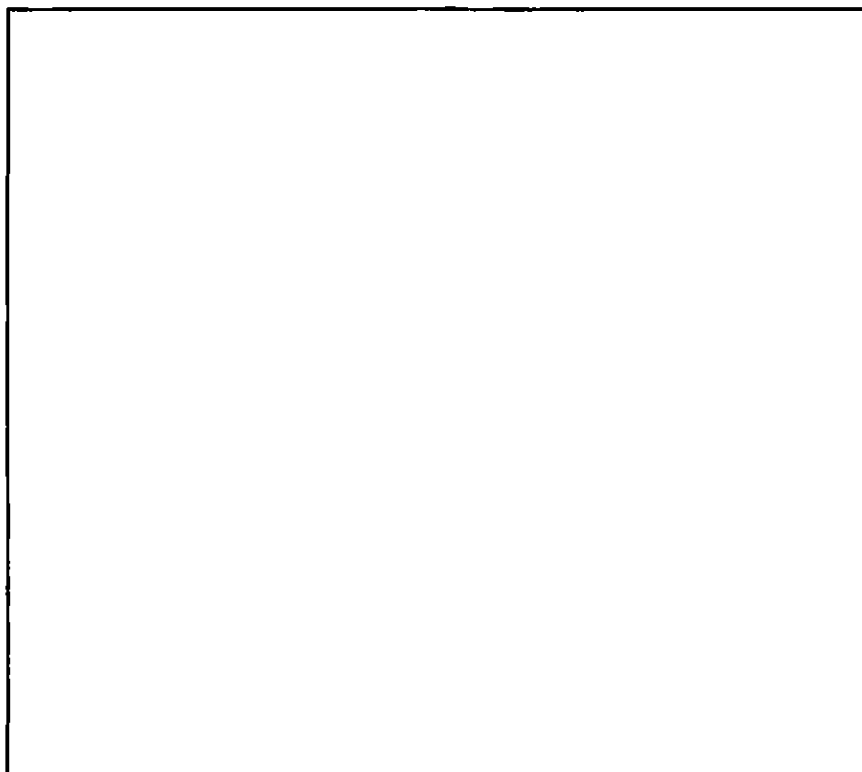
(31) Número de Solicitud
02025866.1

9 **Comprobante de pago No.** **05 - 36.924**

Fecha **18 de mayo de 2005**

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes si fuere el caso
- ☐ 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 "Opinión escrita"

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 S licito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA:

C.C. 39.779.452 de Usaquén T.P. 68.228

2883

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 36,924
FECHA : MAYO 18 DE 2005

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05050539 00000000 Folio: 116
Fecha (UTC): 2005-05-16 14:07:39
Tramite : 311 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2829 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

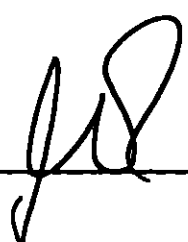
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	37352137	14/05/2005	10,273,000.00

***** CONCEPTO *****

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

BON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS

INVENTORES

- 1.) **SIMON, Wolfgang-Alexander**
(Schubertstrasse 17, 78464 Konstanz, Alemania);
- 2.) **POSTIUS, Stefan**
(Austrasse 4b, 78467 Konstanz, Alemania);
- 3.) **KROMER, Wolfgang**
(Hinterhauserstr. 5, 78464 Konstanz, Alemania);
- 4.) **BUHR, Wilm**
(Zum Kirchenwald 7, 78465 Konstanz, Alemania);
- 5.) **SENN-BILFINGER, Jörg**
(Säntisstrasse 7, 78464 Konstanz, Alemania);
- 6.) **ZIMMERMANN, Peter, Jan**
(Zum Lerchental 43/1, 78315 Radolfzell, Alemania).

4

Solicito expresamente a nombre de ALTANA PHARMA AG., sociedad constituida de conformidad con las leyes de Alemania, domiciliada en Byk-Gulden-Strasse 2, 78467 Konstanz, Alemania, el otorgamiento de Patente para la invención titulada **"IMIDAZOPIRIDINAS 8-SUSTITUIDAS"**.

Clase: C07D 471/04


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

6

POWER OF ATTORNEY DOCUMENTO DE PODER

The undersigned

acting on behalf of and representing
ALTANA PHARMA AG
domiciled at
KONSTANZ, ALEMANIA
hereby appoints
JIMENA ESCOBAR-URIBE and/or IGNACIO ESCOBAR-URIBE
domiciled at Bogotá, Colombia
CARRERA 11 A No. 94-76 OF. 305-306

as our true and legal attorneys with the necessary powers: 1. to apply to the administrative, judicial and police authorities of the Republic of Colombia, in any instance or appeal, for obtaining registration of patents, utility models, industrial designs, commercial ensigns and names, trademarks, domain names, copyrights and neighbouring rights, plant varieties, health licenses as well as their assignments, extensions, renewals, changes of name and domicile; 2. to prepare, apply for, obtain, execute and register contracts, licenses, authorizations and registrations of any kind; 3. to intervene as plaintiffs or defendants, in any instance or appeal, before any judge, court, tribunal, corporation, public officer or authority in any judicial, administrative or police action, such as: actions dealing with commercial ensigns and names; oppositions against trademark registrations; caducity and nullity actions; recovery actions, actions arising from obtainment and working of license agreements; actions dealing with unfair competition; criminal actions; actions claiming indemnity for damages, complaints or remarks on all sort of industrial property matters; the performance of precautionary measures, and in any other similar action, measure or appeal related to industrial property matters, copyrights and neighbouring rights and obtentor of plant varieties' rights. To this effect, we hereby authorize them to file applications, make descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, appeals and claims; to pay taxes, quotas and liens as provided by law; to waive or abandon granted rights or rights in process of being granted, to receive all kind of documents and securities; to issue the respective releases and, in general to take, before said authorities, pertinent steps to the above-mentioned purposes and take all measures they may deem advisable to protect our interests, with all other necessary legal faculties, and we hereby declare as good and valid whatever the attorneys should do to our benefit.

This power comprises the authority to ratify or confirm on our behalf any action, as well as the faculty of receiving, desisting, transacting, compromising, conciliating, substituting and revoking substitutions, taking notifications and appointing judicial or extra-judicial attorneys.

Signed at **18 JUN 2002**
on **18 JUN 2002** Konstanz

Dr. U. Sörger

ppa. A. Mächler

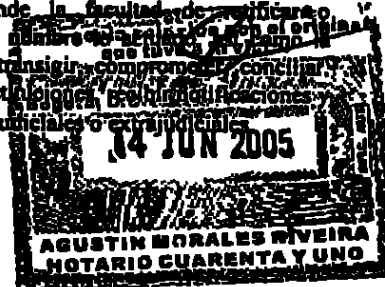
El suscrito

obrando en nombre y representación de
ALTANA PHARMA AG
con domicilio en
KONSTANZ, ALEMANIA
 nombra a
JIMENA ESCOBAR-URIBE y/o IGNACIO ESCOBAR-URIBE
domiciliados en Bogotá, Colombia
CARRERA 11 A No. 94-76 OF. 305-306

apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente: 1. para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, registro de marcas, nombres de dominio, registro de derechos de autor y derechos conexos, registro de variedades vegetales, depósito de nombres comerciales y ensñas, registros sanitarios, así como sus trasposos, prórrogas, renovaciones, cambios de nombre y de domicilio; 2. elaborar, tramitar, solicitar, obtener, realizar, ejecutar y registrar contratos, licencias, autorizaciones y registros de cualesquiera clase; 3. intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso, y ante cualquier juez, entidad, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía, tales como acciones derivadas del nombre o ensña comerciales; observaciones u oposición al registro de marcas; acciones de caducidad y nulidad; acciones reivindicatorias; acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales y civiles; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos u observaciones a cualquier asunto sobre propiedad industrial; el ejercicio de medidas cautelares y cualesquiera otras acciones, medidas o recursos similares relacionados con la propiedad industrial, los derechos de autor y derechos conexos y los derechos de obtentor de variedades vegetales. A este efecto, los facultamos para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses, con todas las demás facultades necesarias y por este documento desde ahora declaramos válido y bueno todo cuanto los apoderados hicieren en nuestro beneficio.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en nuestro nombre cualquier acción, así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, conciliar, sustituir y revocar sustituciones, tomar notificaciones, nombrar apoderados judiciales o extra-judiciales.

Firmado en
el



Notariat I Konstanz
I UR 1222 /2002

This is to certify that before me, Volker Tamm, Notary Public in and for Konstanz, Germany, duly admitted and sworn in, there appeared this day

1. Dr. Ulrich Sorger, board of director,
2. Alexander Mächler, officer with statutory authority,

personally known to me, the Notary,

address: Byk-Gulden-Str. 2, D-78467 Konstanz,

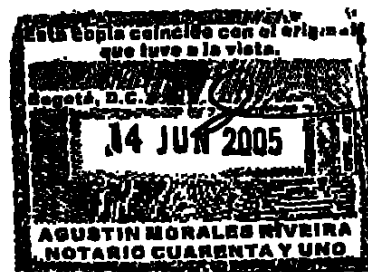
acting in their capacities of board of director and officer with statutory authority respectively of the public limited company named ALTANA Pharma AG, Konstanz, and as such authorized to represent said company jointly with full legal effect, identified in their said capacities by my examination of the commercial register files of the District-Court of Konstanz - file number: HR B 1925 -, and acknowledged their foregoing signatures as their free act and deed.

Witness my hand and seal.

Tamm, Notary public
Notariat I Konstanz



D-78462 Konstanz, 21 oktober 2002



Notariat Konstanz
I UR 1222 /2002

Unterschriftsbeglaubigung

Vorstehende Unterschriften für die Firma ALTANA Pharma AG mit dem Sitz in Konstanz wurden heute eigenhändig vor mir vollzogen von den persönlich bekannten Herren:

1. Dr. Ulrich Sorger, Vorstandsmitglied,
2. Alexander Mächler, Prokurist

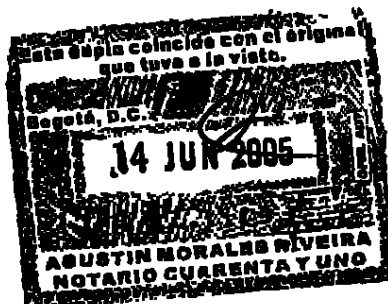
beide geschäftsansässig Byk-Gulden-Strasse 2, 78467 Konstanz, und werden als echt öffentlich beglaubigt.

Aufgrund heutiger Einsicht in das Handelsregister beim Amtsgericht Konstanz HR B 1925 bescheinige ich als Notar, dass die Firma ALTANA Pharma AG mit dem Sitz in Konstanz im Handelsregister beim Amtsgericht Konstanz unter HR B 1925 eingetragen ist und dass Herr Dr. Ulrich Sorger als Vorstand und Herr Alexander Mächler als Prokurist zur gemeinsamen Vertretung dieser Firma befugt sind.

78462 Konstanz, den 21.10.2002

Notariat I Konstanz

Tamr
Notar



Apostille

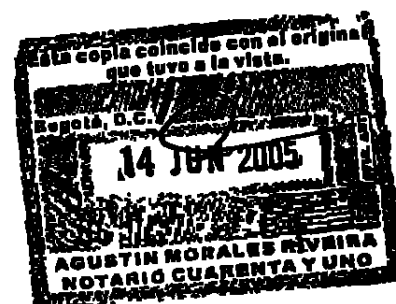
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von
Notariatsdirektor Tamm
3. in seiner Eigenschaft als
Notar
4. sie ist versehen mit dem Dienstsiegel
des Notariats Konstanz

Bestätigt

5. In Konstanz
6. am 24.10.2002
7. durch Vorsitzenden Richter am Landgericht Basel
beim Landgericht Konstanz
8. unter Nr. E 910 a (AR 483/02)
9. Siegel/Stempel
10. Unterschrift

[Handwritten signature]



Traducción Oficial del Alemán de la Autenticación de Firmas y la Apostilla adjuntas al poder que la compañía ALTANA Pharma AG domiciliada en Konstanz, Alemania, otorga a Jimena Escobar-Urbe y/o Ignacio Escobar-Urbe

Notariado de Konstanz

I Registro Notarial 1222/2002

Autenticación de Firmas

Se autentican oficialmente las firmas que aparecen anteriormente, que fueron ejecutadas el día de hoy en mi presencia en nombre de la compañía ALTANA Pharma AG por los Señores:

1. Dr. Ulrich Sorger, Presidente de la Junta Directiva,
2. Alexander Mächler, Apoderado,

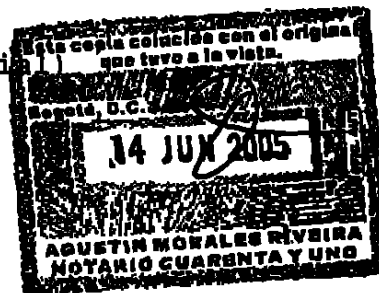
quienes son conocidos personalmente por el suscrito Notario y quienes tienen ambos su domicilio comercial en Byk-Gulden-Strasse 2, 78467 Konstanz.

Al mismo tiempo, luego la revisión llevada a cabo el día de hoy en el Registro Comercial HRB 1925 del Juzgado Municipal de Konstanz, certifico en mi calidad de Notario que la compañía ALTANA Pharma AG domiciliada en Konstanz está registrada ante el Juzgado Municipal de Konstanz bajo el número HRB 1925, y que el Señor Dr. Ulrich Sorger en su calidad de Presidente de la Junta Directiva y el Señor Alexander Mächler en su calidad de Apoderado se encuentran autorizados para representar conjuntamente a la mencionada compañía.

78467 Konstanz, 21.10.2002

Notariado I de Konstanz

Tamm, Notario en Konstanz (Firma y Sello Oficial)



APOSTILLA

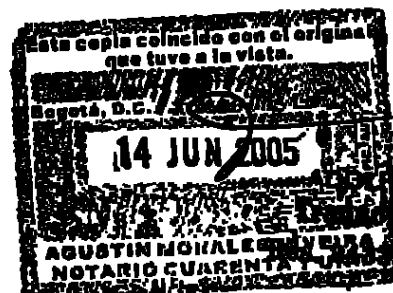
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: República Federal de Alemania
Este documento público
2. Ha sido firmado por: El Director de Notariado Tamm
3. Actuando en calidad de: Notario Público
4. Y lleva el sello oficial: Del Notariado de Konstanz

Confirmado

5. En: Konstanz
6. El día: 24.10.2002
7. Por: El Juez Presidente en el Tribunal Regional
de Basilea en el Tribunal Regional de Konstanz--
8. Bajo el No.: E 910 a (AR 483/02)
9. Sello: TRIBUNAL REGIONAL DE KONSTANZ
10. Firma: (firma ilegible)

1658550
1658



WATZKE
for Oficial
Ministrante



324-224171 32793244

028257

¿CÓMO FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPENÑA LAS FIRMAS INDEPENDIENTES

**NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO**

~~NOV 19 12:45~~

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.

1677

1. पाठ्यपत्र

1142COPCT01

**DOCUMENTO DE CESIÓN
ASSIGNMENT DOCUMENT**

El (los) suscrito (s), en su calidad de inventor (es) de: Imidazopiridinas 8-sustituidas
declara(n) que cede (n) y traspasa (n) todos los derechos que les correspondan en y sobre el
invento atrás mencionado a ALTANA Pharma AG, una compañía constituida y existente bajo las
leyes de Alemania, domiciliada en 78467 Konstanz, Byk-Gulden-Str. 2, Alemania, correspondiente
al expediente No., en cuanto se refiere a la República de Colombia.

The undersigned, as inventor (s) of: **8-SUBSTITUTED IMIDAZOPYRIDINES** hereby declare (s) that
assign (s) all the rights in and to the aforementioned invention to **ALTANA Pharma AG**, a company
incorporated and existing in conformity with the laws of Germany, domiciled at 78467 Konstanz,
Byk-Gulden-Str. 2, Germany, corresponding to file No., as far as the
Republic of Colombia is concerned.

- Peter Zimmermann
• Dr. Peter Jan Zimmermann
domiciled at Zum Lerchental 43/1, 78315 Radolfzell, Germany
- Wilm Buhr
• Dr. Wilm Buhr
domiciled at Zum Kircherwald 7, 78465 Konstanz, Germany
- Jörg Senn-Bilfinger
• Dr. Jörg Senn-Bilfinger
domiciled at Söntisstraße 7, 78464 Konstanz, Germany
- W. A. C. Simon
• Dr. Wolfgang-Alexander Simon
domiciled at Schubertstraße 17, 78464 Konstanz, Germany
- Stefan Postlus
• Dr. Stefan Postlus
domiciled at Austraße 4b, 78467 Konstanz, Germany
- Prof. Dr. Wolfgang Kromer
• Prof. Dr. Wolfgang Kromer
domiciled at Hinterhauserstr. 5, 78464 Konstanz, Germany

Certification of Signature

This is to certify that before me, Dr. Andrea Stutz, Notary public in and for
Constance/Germany, duly admitted and sworn in, there appeared this day, identified by
German passport,

Dr. Johann Senn-Bilfinger geb. Senn
address: Byk-Gulden-Str. 2, 78467 Konstanz,

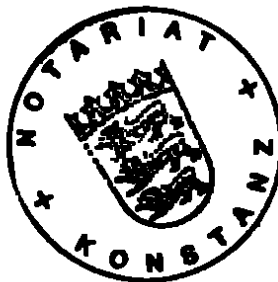
and acknowledged the foregoing signature as her free act and deed.

Constance, 25.04.2005

NOTARY III



Dr. Stutz, notary public



Certification of Signature

This is to certify that before me, Dr. Andrea Stutz, Notary public in and for Constance/Germany, duly admitted and sworn in, there appeared this day, identified by German passport,

Prof. Dr. Wolfgang Kromer, born 05.05.1943,
address: Hinterhauserstr. 5, 78464 Konstanz

and acknowledged the foregoing signature as his free act and deed.

Constance, 04.05.2005

NOTARY III



Dr. Stutz, notary public



III UR 9871.2005

Certification of Signature

This is to certify that before me, Dr. Andrea Stutz, Notary public in and for Constance/Germany, duly admitted and sworn in, there appeared this day, identified by German passport,

Dr. Stefan Postius, born 27.07.1944,
address: Austr. 4 b, 78467 Konstanz

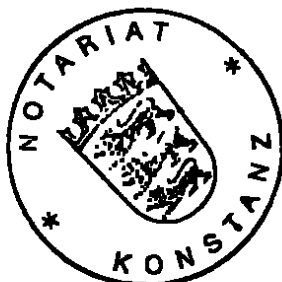
and acknowledged the foregoing signature as his free act and deed.

Constance, 10.05.2005

NOTARY III



Dr. Stutz, notary public



III UA 988 12005 Certification of Signature

This is to certify that before me, Dr. Andrea Stutz, Notary public in and for Constance/Germany, duly admitted and sworn in, there appeared this day, identified by German passport,

1. Dr. Wolfgang Alexander Simon, born 05.02.1945,
address: Schubertstr. 17, 78464 Konstanz
2. Dr. Wilm Buhr, born 21.03.1966,
address: Zum Kirchenwald 7, 78465 Konstanz
3. Dr. Peter Jan Zimmermann, born 29.10.1969,
address: Zum Lerchental 43/1, 78315 Radolfzell

and acknowledged the foregoing signatures as their free act and deed.

Constance, 11.05.2005

NOTARY III



Dr. Stutz, notary public



Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland
Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von
Justizrätin Dr. Stutz
3. in ihrer Eigenschaft als
Notarin
4. sie ist versehen mit dem Dienststempel und -siegel
des Notariats Konstanz

Bestätigt

5. in Konstanz
6. am 18.05.2005
7. durch Vors. Richter am Landgericht Basel
beim Landgericht Konstanz
8. unter Nr. E 910 a (AR 389/05)
9. Siegel/Stempel
10. Unterschrift



[Handwritten signature]



APOSTILLE

(Convenio de la Haya del 5 octubre 1961)

Adolf Watzke
CUBA FI MA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESDE ENFERA
L'ESCONO SI GLADIAS

1 P s R p b l i F d l d A l m i

El presente documento p b l i c o

2 Ha s do firmado por l j j d i i l D

2005 JUN 3 A 10 56
JEFE DE LEGALIZACIONES
SECRETARIA DE BOGOTA D.C.

LA LASYA
10/3/11 1 11m

3 Actuando en calidad de t i p b l i

4 Lleva el sello / estampilla de l N t i d C t

Certificado

5 en C t

6 el 18 d y d 2005

7 por l j p i d t d l T i b l R g i l d B i l
t l T i b l R g i l d C t

8 bajo el N

9 Sello E 910 (AR 389/05)

10 Firm

T i b l R g i l d C t (i l g i b l)

ADOLF WATZKE
Traductor Oficial
Res. 2433 Minjusticia

Folios 18 y 19
extraído
②

20
18

RESUMEN

La invención se refiere a imidazopiridinas 8-sustituidas,
de una cierta fórmula (1), en la que los sustituyentes y los símbolos
5 tienen los significados indicados en la descripción. Los compuestos
tienen propiedades inhibitoras de la secreción gástrica y excelente
acción protectora gástrica e intestinal.

10

15

20

25

IMIDAZOPIRIDINAS 8-SUSTITUIDAS

CAMPO TÉCNICO

5 La invención se refiere a compuestos novedosos que son usados en la industria farmacéutica como compuestos activos para la producción de medicamentos.

LA TÉCNICA ANTERIOR

10

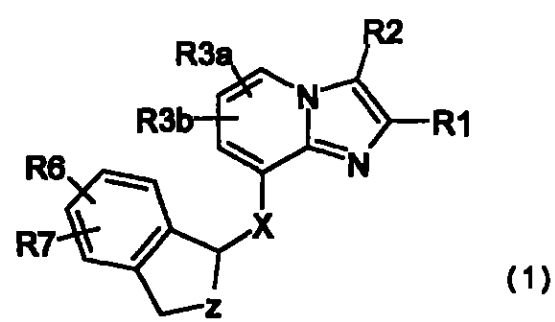
 En las solicitudes de patente internacionales WO98/42707 (=patente US 6,197,783), WO 98/54188, WO00/17200, WO00/26217, WO00/63211, WO00/72756, WO01/72754, WO01/72755 y WO01/72757 están descritos derivados tricíclicos de imidazopiridina
15 que tienen un patrón de sustitución muy específico; los cuales, según se dice, son adecuados para el tratamiento de enfermedades gástricas e intestinales. En las solicitudes de patente internacionales WO88/08843, WO 89/00570 (= patente US 5,112,834) y WO 90/05136 están descritos derivados de imidazopiridina, que
20 igualmente se dice que son adecuados para el tratamiento de enfermedades gástricas e intestinales.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

25

La invención se refiere a compuestos de la fórmula 1:

5



en la que:

- 10 R1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono; alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; alcóxicarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono en el alcoxi; alquénilo de 2 a 4 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 4 átomos de carbono, fluoroalquilo de 1 a 4 átomos de carbono o hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- 20 R2 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcóxicarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono en el alcoxi, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, alquénilo de 2 a 4 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 4 átomos de carbono, fluoroalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquil de 1 a 4 átomos de carbono-aminometilo o cianometilo;
- 25 R3a es hidrógeno, halógeno, fluoroalquilo de 1 a 4 átomos de

- carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 4 átomos de carbono, carboxilo, -CO-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, fluoroalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o el grupo -CO-NR₃₁R₃₂
- 5
- 10 R3b es hidrógeno, halógeno, fluoroalquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 4 átomos de carbono, -CO-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo de a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, fluoroalcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o el grupo -CO-NR₃₁R₃₂;
- 15
- donde:
- 20 R31 es hidrógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y R32 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- 25

o donde:

R31 y R32 juntos, incluyendo el átomo de nitrógeno al que están unidos ambos, son un grupo pirrolidino, piperidino, piperazino, N-alquilpiperazino de 1 a 4 átomos de carbono en el alquilo, o un grupo morfolino;

5

Z tiene el significado -CHR4- ó -CHR4-CHR5-;

donde:

R4 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 7 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono sustituido con oxo, cicloalcoxi de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3 a 7 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alquil de 1 a 4 átomos de carbono-carboniloxi, halo-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, amino, mono- o di-alquil de 1 a 4 átomos de carbono-amino, alquil de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilamino, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilamino, mono- o di-alquilamino de 1 a 4 átomos de carbono-alquilcarboniloxi de 1 a 4 átomos de carbono, o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4

10

15

20

25

átomos de carbono-carbonilamino;

- 5
10
15
20
25
- R5 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 7 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono sustituido con oxo, cicloalcoxi de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono—alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3 a 7 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alquil de 1 a 4 átomos de carbono-carboniloxi, halo-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, amino, mono- o di-alquilamino de 1 a 4 átomos de carbono, alquil de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilamino, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilamino, mono- o di-alquilamino de 1 a 4 átomos de carbono-alquil de 1 a 4 átomos de carbono-carboniloxi o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilamino;
- R6 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alqueniloxi de 2 a 4 átomos de carbono, alquil de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, carboxilo, alcoxi

- de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, carboxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-carbonil-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, nitro, amino, mono- o dialquil de 1 a 4 átomos de carbono-amino, alquil de de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilamino, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilamino, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilamino o sulfonilo;
- 5
- R7 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, halógeno, trifluorometilo o hidroxilo;
- 10
- X es O (oxígeno) o NH; y
- arilo es fenilo o fenilo sustituido que tiene uno, dos o tres sustituyentes idénticos o diferentes, seleccionados del grupo que consiste de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, carboxilo, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, halógeno, trifluorometilo, nitro, trifluorometoxi, hidroxilo y ciano;
- 15
- y sus sales; con las condiciones de que:
- (1) R3a no sea hidrógeno, halógeno, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o -CO-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono cuando R3b es hidrógeno; Z tenga el significado -CHR4 y R4 sea hidrógeno o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono;
- 20
- (2) R3a no sea hidrógeno, halógeno, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o -CO-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono cuando R3b
- 25

es hidrógeno; Z tenga el significado -CHR4-CHR5-, R4 es hidrógeno o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono y R5 es hidrógeno o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono,

5 (3) R3a no sea hidrógeno ni halógeno cuando R3b es hidrógeno; Z tiene el significado -CHR4- y R4 es hidroxilo;

(4) R3a no sea hidrógeno ni halógeno cuando R3b es hidrógeno, Z tiene el significado -CHR4-CHR5-, uno de R4 y R5 es hidroxilo y el otro es hidrógeno o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono;

10 (5) R3a no sea hidrógeno cuando R3b es hidrógeno, X es O (oxígeno), Z tiene el significado -CHR4- y R4 es alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3 a 7 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono ó alquil de 1 a 4 átomos de carbono-carboniloxi; y

15 (6) R3a no es hidrógeno cuando R3b es hidrógeno, X es O (oxígeno), Z tiene el significado -CHR4-CHR5-, uno de R4 y R5 es alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3 a 7 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, o alquil de 1 a 4 átomos de carbono-carboniloxi, y el otro es hidrógeno.

20 Alquilo de 1 a 4 átomos de carbono representa grupos alquilo de cadena recta o ramificados que tienen de uno a cuatro átomos de carbono; ejemplos de los cuales, que pueden ser mencionados, son: los grupos butilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, propilo, isopropilo, etilo y metilo.

Cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono representa: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo; de los cuales se prefieren ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo.

Cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono representa uno de los grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono mencionados más arriba, que está sustituido con uno de los grupos cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono mencionados arriba. Los ejemplos que pueden ser mencionados son los grupos ciclopropilmetilo, ciclohexilmetilo y ciclohexiletilo.

10 Alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono representa grupos que, además del átomo de oxígeno, contienen un grupo alquilo de cadena recta o ramificado, que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos que pueden ser mencionados son los grupos butoxi, isobutoxi, butoxi secundario, butoxi terciario, propoxi, isopropoxi y, 15 de preferencia, los grupos etoxi y metoxi.

Alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono representa uno de los grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono mencionados más arriba, que está sustituido con uno de los grupos alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono mencionados 20 más arriba. Los ejemplos que pueden ser mencionados son el grupo metoximetilo, el grupo metoxietilo y el grupo butoxietilo.

Alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo (-CO-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono) representa un grupo carbonilo, al que está unido uno de los grupos alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono 25 mencionados más arriba. Los ejemplos que pueden ser mencionados

son el grupo metoxycarbonilo ($\text{CH}_3\text{O}-\text{C}(\text{O})-$) y el grupo etoxycarbonilo ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\text{C}(\text{O})-$).

Alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono representa grupos alquenilo de cadena recta o ramificados que tienen de 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos que pueden ser mencionados son los grupos 2-butenilo, 3-butenilo, 1-propenilo y 2-propenilo (grupo alilo).

Alquinilo de 2 a 4 átomos de carbono representa grupos alquinilo de cadena recta o ramificados que tienen de 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos que pueden ser mencionados son el grupo 2-butinilo, 3-butinilo y, de preferencia, el grupo 2-propinilo (grupo propargilo).

Fluoroalquilo de 1 a 4 átomos de carbono representa uno de los grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono mencionados más arriba, que está sustituido con uno o más átomos de flúor. Un ejemplo que puede ser mencionado es el grupo trifluorometilo.

Hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono representa los grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono mencionados más arriba, que están sustituidos con un grupo hidroxilo. Los ejemplos que pueden ser mencionados son el grupo hidroximetilo, el grupo 2-hidroxietilo y el grupo 3-hidroxipropilo.

Halógeno, dentro del significado de la presente invención, es bromo, cloro y flúor.

Alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono representa uno de los grupos alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono mencionados más arriba, que está sustituido con otro grupo

alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos que se pueden mencionar son los grupos 2-(metoxi)etoxi ($\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$) y 2-(etoxi)etoxi ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-}$).

Alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos
5 de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono representa uno de los grupos alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono mencionados más atrás, que está sustituido con uno de los grupos alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono mencionados más arriba. Un ejemplo que se puede mencionar es el grupo 2-
10 (metoxi)etoximetilo ($\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-}$).

Fluoro-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono representa uno de los grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono mencionados más atrás, que está sustituido con un grupo fluoro-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono. Fluoro-alcoxi de
15 1 a 4 átomos de carbono, en este caso, representa uno de los grupos alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono mencionados más arriba, que está sustituido completamente o principalmente con flúor. Los ejemplos de grupos alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono sustituidos completamente o principalmente con flúor, que pueden ser
20 mencionados, son los grupos 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propoxi, 2-trifluorometil-2-propoxi, 1,1,1-trifluoro-2-propoxi, perfluoro-terbutoxi, 2,2,3,3,4,4,4-heptafluoro-1-butoxi, 4,4,4-trifluoro-1-butoxi, 2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi, perfluoroetoxi, 1,2,2-trifluoroetoxi, en particular los grupos 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi,
25 trifluorometoxi y, de preferencia, el grupo difluorometoxi.

Alquilo de 1 a 7 átomos de carbono representa grupos alquilo de cadena recta o ramificados, que tienen de 1 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos que pueden ser mencionados son los grupos heptilo, isoheptilo (5-metilhexilo), hexilo, isohexilo (4-metilpentilo),
5 neohexilo (3,3-dimetilbutilo), pentilo, isopentilo (3-metilbutilo), neopentilo (2,2-dimetilpropilo), butilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, propilo, isopropilo, etilo y metilo.

Alquenilo de 2 a 7 átomos de carbono representa grupos alquenilo de cadena recta o ramificados que tienen de 2 a 7 átomos
10 de carbono. Los ejemplos que se pueden mencionar son los grupos 2-butenilo, 3-butenilo, 1-propenilo, 2-propenilo (alilo) y el grupo vinilo. Se prefieren los grupos alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono mencionados más atrás.

Alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono sustituido con oxo
15 representa un grupo alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono que, en lugar de un grupo metileno, contiene un grupo carbonilo. Un ejemplo que se puede mencionar es el grupo 2-oxopropoxi.

Cicloalcoxi de 3 a 7 átomos de carbono representa:
ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi y
20 cicloheptiloxi, de los cuales se prefieren ciclopropiloxi, ciclobutiloxi y ciclopentiloxi.

Cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4
átomos de carbono representa uno de los grupos alcoxi de 1 a 4
átomos de carbono anteriormente mencionados, que está sustituido
25 con uno de los grupos cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono

mencionados más arriba. Los ejemplos que pueden ser mencionados son los grupos ciclopropilmetoxi, ciclobutilmetoxi y ciclohexiletoxi.

Hidroxi-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono representa los grupos alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono mencionados más arriba, 5 que están sustituidos con un grupo hidroxilo. Un ejemplo preferido que se puede mencionar es el grupo 2-hidroxietoxi.

Alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono representa uno de los grupos alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono mencionados con 10 anterioridad, que está sustituido con uno de los grupos alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono mencionados más atrás. Un ejemplo preferido que se puede mencionar es el grupo metoxietoxietoxi.

Cicloalcoxi de 3 a 7 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 15 átomos de carbono representa uno de los grupos alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono mencionados con anterioridad, que está sustituido con uno de los grupos cicloalcoxi de 3 a 7 átomos de carbono mencionados más atrás. Los ejemplos que pueden ser mencionados son los grupos ciclopropoximetoxi, ciclobutoximetoxi y 20 ciclohexiloxietoxi.

Cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono representa uno de los grupos alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono mencionados con anterioridad, que está sustituido con uno de los grupos 25 cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de

carbono mencionados más atrás. Los ejemplos que se pueden mencionar son los grupos ciclopropilmetoxietoxi, ciclobutilmetoxietoxi y ciclohexiletoxietoxi.

Alquil de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo representa un grupo que, además del grupo carbonilo, contiene uno de los grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono mencionados con anterioridad. Un ejemplo que se puede mencionar es el grupo acetilo.

Alquil de 1 a 4 átomos de carbono-carboniloxi representa un grupo alquil de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo que está unido a un átomo de oxígeno. Un ejemplo que se puede mencionar es el grupo acetoxi ($\text{CH}_3\text{CO-O-}$).

Halo-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono representa grupos alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono que están completamente o principalmente sustituidos con halógeno. En este contexto, "principalmente" significa que más de la mitad de los átomos de hidrógeno en los grupos alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono están reemplazados por átomos de halógeno. Los grupos halo-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono son primariamente grupos alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono sustituidos con cloro y/o en particular, sustituidos con flúor. Los ejemplos de grupos alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono sustituidos con halógeno, que se pueden mencionar, son los grupos 2,2,2-tricloroetoxi, hexacloroisopropoxi, pentacloroisopropoxi, 1,1,1-tricloro-3,3,3-trifluoro-2-propoxi, 1,1,1-tricloro-2-metil-2-propoxi, 1,1,1-tricloro-2-propoxi, 3-bromo-1,1,1-trifluoro-2-propoxi, 3-bromo-

1,1,1-trifluoro-2-butoxi, 4-bromo-3,3,4,4-tetrafluoro-1-butoxi, clorodifluorometoxi, 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propoxi, 2-trifluorometil-2-propoxi, 1,1,1-trifluoro-2-propoxi, perfluoro-terbutoxi, 2,3,3,4,4,4-heptafluoro-1-butoxi, 4,4,4-trifluoro-1-butoxi, 2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi, perfluoroetoxi, 1,2,2-trifluoroetoxi; en particular los grupos 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, trifluorometoxi y, de preferencia, el grupo difluorometoxi.

Mono- o di-alquil de 1 a 4 átomos de carbono-amino representa un grupo amino que está sustituido con uno o dos grupos idénticos o diferentes, seleccionados de los grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono mencionados con anterioridad. Los ejemplos que pueden ser mencionados son los grupos dimetilamino, dietilamino y diisopropilamino.

Alquil de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo representa un grupo que, además del grupo carbonilo, contiene uno de los grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono mencionados con anterioridad. Un ejemplo que se puede mencionar es el grupo acetilo.

Alquil de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilamino representa un grupo amino al que está unido un grupo alquil de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo. Los ejemplos que se pueden mencionar son los grupos propionilamino ($C_3H_7C(O)NH-$) y acetilamino (grupo acetamido) ($CH_3C(O)NH-$).

Alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilamino representa un grupo amino que está sustituido con uno de los grupos

alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo mencionados con anterioridad. Los ejemplos que se pueden mencionar son los grupos etoxycarbonilamino y metoxycarbonilamino.

5 Mono- o di-alquilamino de 1 a 4 átomos de carbono-alquil de 1 a 4 átomos de carbono-carboniloxi representa un grupo alquil de 1 a 4 átomos de carbono-carboniloxi que está sustituido con uno de los grupos mono- o dialquilamino de 1 a 4 átomos de carbono mencionados con anterioridad. Los ejemplos que se pueden mencionar son los grupos dimetilamino-metilcarboniloxi y dimetil-
10 amino-etilcarboniloxi.

Alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo representa un grupo carbonilo al que está unido uno de los grupos alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono mencionados con anterioridad. Los
15 ejemplos que se pueden mencionar son los grupos 2-(metoxi)-etoxycarbonilo ($\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CO-}$) y 2-(etoxi)etoxycarbonilo ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CO-}$).

Alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilamino representa un grupo amino que está
20 sustituido con uno de los grupos alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo mencionados con anterioridad. Los ejemplos que se pueden mencionar son el grupo 2-(metoxi)etoxycarbonilamino y el grupo 2-(etoxi)etoxycarbonilamino.

Alqueniloxi de 2 a 4 átomos de carbono representa grupos
25 que, además del átomo de oxígeno, contienen uno de los grupos

alqueno de 2 a 4 átomos de carbono mencionados con anterioridad. Los ejemplos que pueden ser mencionados son los grupos 2-butenilo, 3-butenilo, 1-propenilo y 2-propenilo (grupo alilo).

Carboxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono representa grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono que están sustituidos con un grupo carboxilo. Los ejemplos que se pueden mencionar son el grupo carboximetilo y el grupo 2-carboxietilo.

Alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-carbonil-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono representa grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono que están sustituidos con uno de los grupos alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo mencionados con anterioridad. Los ejemplos que se pueden mencionar son el grupo metoxycarbonilmetilo y el grupo etoxycarbonilmetilo.

Las sales posibles de los compuestos de la fórmula 1 —dependiendo de la sustitución— son especialmente todas las sales de adición de ácido. Se puede hacer mención particular de las sales farmacológicamente tolerables de los ácidos inorgánicos y orgánicos usados habitualmente en farmacia. Son adecuadas las sales de adición de ácido solubles en agua e insolubles en agua, con ácidos tales como, por ejemplo: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido cítrico, ácido D-glucónico, ácido benzoico, ácido 2-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido butírico, ácido sulfosalicílico, ácido maleico, ácido láurico, ácido málico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido embónico, ácido esteárico, ácido

toluensulfónico, ácido metansulfónico o ácido 3-hidroxi-2-naftoico; donde los ácidos son usados en la preparación de la sal —dependiendo de si se trata de un ácido monobásico o polibásico, y de qué sal se desea—, en una razón equimolar cuantitativa, o una diferente.

5 Las sales farmacológicamente intolerables, que puedan ser obtenidas inicialmente, por ejemplo, como productos del proceso, en la producción de los compuestos de acuerdo con la invención, a escala industrial, se convierten a las sales farmacológicamente tolerables mediante procesos conocidos por las personas con
10 experiencia en la materia.

Los expertos en la materia saben que los compuestos de acuerdo con la invención y sus sales, si por ejemplo, son aislados en forma cristalina, pueden contener diversas cantidades de solventes. Por lo tanto, la invención también comprende todos los solvatos y, en
15 particular, todos los hidratos de los compuestos de la fórmula 1, y también todos los solvatos y, en particular todos los hidratos, de las sales de los compuestos de la fórmula 1.

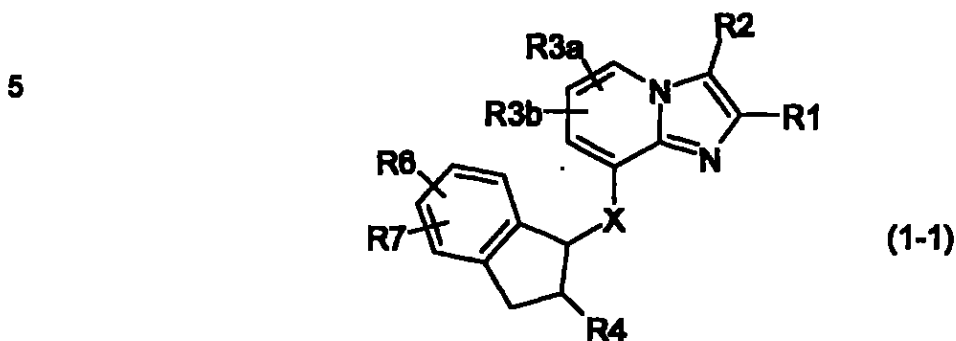
Los compuestos de la fórmula 1 tienen hasta tres centros quirales en la estructura de origen. Así pues, la invención se
20 relaciona con todos los estereoisómeros concebibles, en cualquier razón de mezclado deseada entre sí, incluyendo los enantiómeros puros que son un objetivo preferido de la invención.

Una modalidad (modalidad 1) de la invención la constituyen compuestos de la fórmula 1, en los que:

25 Z tiene el significado -CHR₄-

y sus sales.

Los compuestos de la modalidad 1 están caracterizados por la siguiente fórmula 1-1:



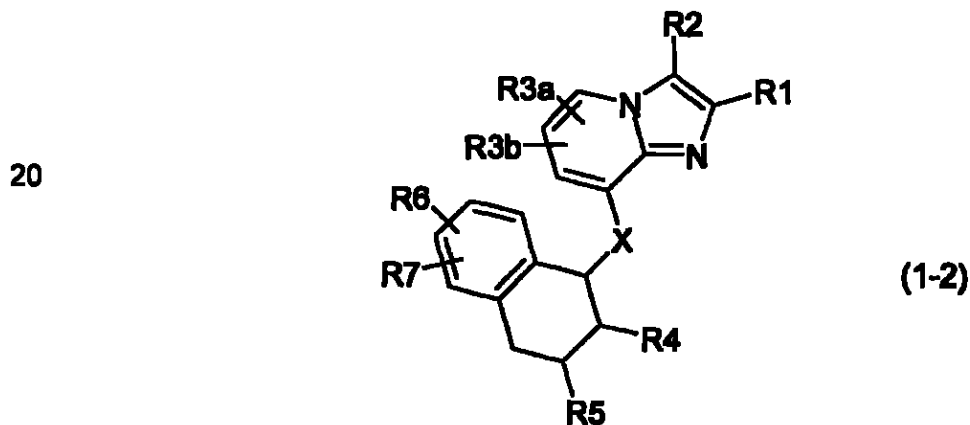
10 en la que R1, R2, R3a, R3b, R4, R6, R7 y X tienen los significados dados con anterioridad.

Otra modalidad (modalidad 2) de la invención está constituida por compuestos de la fórmula 1, en los cuales:

Z tiene el significado -CHR4-CHR5-,

15 y sus sales.

Los compuestos de la modalidad 2 están caracterizados por la siguiente fórmula 1-2:



25 en la que R1, R2, R3a, R3b, R4, R5, R6, R7 y X tienen los

significados mencionados más atrás.

Los compuestos sobre los que se hace énfasis son aquellos compuestos de la fórmula 1 en los que:

- 5 R1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 4 átomos de carbono o fluoro-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- 10 R2 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 4 átomos de carbono o fluoro-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- 15 R3a está en la posición 6 y denota fluoro-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 4 átomos de carbono, carboxilo, CO-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, fluoro-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o el grupo -CO-NR₃₁R₃₂;
- 20 donde:
- 25 R₃₁ es hidrógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y

R32 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

o donde:

- 5 R31 y R32 juntos, incluyendo el átomo de nitrógeno al que están unidos, son un grupo pirrolidino, piperidino, piperazino, N-alquil de 1 a 4 átomos de carbono-piperazino o un grupo morfolino;

R3b es hidrógeno;

- 10 Z tiene el significado -CHR4 o -CHR4-CHR5-;
donde:

- R4 es hidroxilo, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono sustituido con oxo, cicloalcoxi de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono,
15 alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3 a 7 átomos de carbono-
20 alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alquil de 1 a 4 átomos de carbono-carboniloxi, halo-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, amino, mono- o di-alquil de 1 a 4 átomos de carbono-amino, alquil de 1
25 a 4 átomos de carbono-carbonilamino, alcoxi de 1 a 4 átomos

de carbono-carbonilamino, mono- o di-alquil de 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquil de 1 a 4 átomos de carbono-carboniloxi, o alcoxí de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxí de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilamino;

- 5 R5 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alquénilo de 2 a 7 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxí de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxí de 1 a 4 átomos de carbono sustituido con oxo, cicloalcoxí de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alcoxí de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialcoxí de 1 a 4 átomos de carbono-, alcoxí de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxí de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxí de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxí de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxí de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalcoxí de 3 a 7 átomos de carbono-alcoxí de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alcoxí de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxí de 1 a 4 átomos de carbono, alquil de 1 a 4 átomos de carbono-carboniloxi, halo-alcoxí de 1 a 4 átomos de carbono, amino, mono- o di-alquil de 1 a 4 átomos de carbono-amino, alquil de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilamino, alcoxí de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilamino, mono- o di-alquil de 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquil de 1 a 4 átomos de carbono-carboniloxi, o alcoxí de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxí de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilamino;
- 10
- 15
- 20 R6 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxí de 1 a 4 átomos de
- 25

- carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono, alquil de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, carboxilo, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, carboxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-carbonil-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, nitro, amino, mono- o di-alquil de 1 a 4 átomos de carbono-amino, alquil de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilamino, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilamino, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilamino o sulfonilo;
- R7 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, halógeno, trifluorometilo o hidroxilo;
- 15 X es O (oxígeno) o NH;
y sus sales.

Los compuestos en los que se hace énfasis particular son aquellos compuestos de la fórmula 1 en los cuales:

- R1 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
- 20 R2 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o halógeno;
- R3a está en la posición 6 y denota carboxilo, -CO-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o el grupo -CO-NR31R32;
- 25 donde:

- R31 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y
- R32 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- 5 o donde:
- R31 y R32 juntos, incluyendo el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos, son un grupo pirrolidino, piperidino, piperazino, N-alquil de 1 a 4 átomos de carbono-piperazino o
- 10 morfolino;
- R3b es hidrógeno;
- Z tiene el significado -CHR4- o -CHR4-CHR5-;
- donde:
- 15 R4 es hidroxilo;
- R5 es hidrógeno;
- R6 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono;
- R7 es hidrógeno;
- 20 X es O (oxígeno) o NH;
- y sus sales.

Los compuestos de la modalidad 1 en los que se hace énfasis particular son aquellos compuestos de la fórmula 1-1 en los que:

- 25 R1 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

42

- 24 -

R2 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o halógeno;

R3a está en la posición 6 y denota carboxilo, -CO-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxil-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o el grupo -CO-NR31R32;

donde:

R31 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxil-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y

R32 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxil-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

o donde:

R31 y R32 juntos, incluyendo el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos, son un grupo pirrolidino, piperidino, piperazino, N-alquil de 1 a 4 átomos de carbono-piperazino o morfolino;

R3b es hidrógeno;

R4 es hidroxilo;

R6 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono;

R7 es hidrógeno;

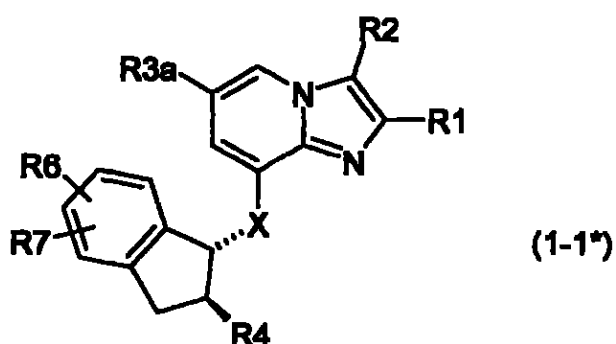
X es O (oxígeno) o NH;

y sus sales.

Entre los compuestos de la modalidad 1 se prefieren los

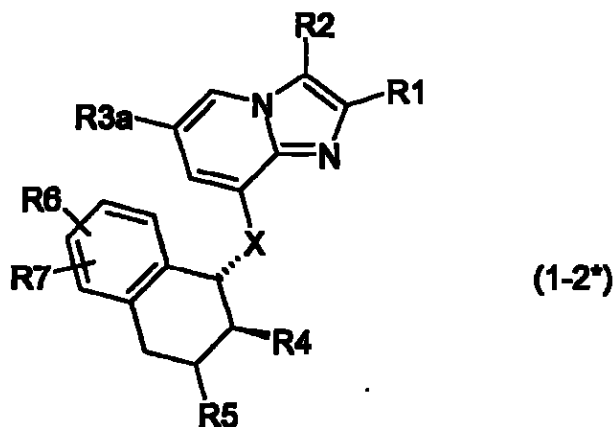
compuestos ópticamente puros de la fórmula 1-1*:

5



Entre los compuestos de la modalidad 2 se prefieren los compuestos ópticamente puros de la fórmula 1-2*:

10



15

Los compuestos ejemplares preferidos de la fórmula 1-2* son aquellos en los que:

R1 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

20 R2 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R3a está en la posición 6 y denota carboxilo, -CO-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o el grupo -CO-NR31R32;

donde:

25 R31 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidrox-

alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y

R32 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R4 es hidroxilo;

5 R5 es hidrógeno;

R6 es hidrógeno;

R7 es hidrógeno;

X es O (oxígeno) o NH;

y sus sales.

10 Los compuestos de la fórmula 1-2* particularmente preferidos, seleccionados, son aquellos en los que:

R1 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R2 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R3a está en la posición 6 y denota el grupo -CO-NR31R32;

15 donde:

R31 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y

R32 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

20 R4 es hidroxilo;

R5 es hidrógeno;

R6 es hidrógeno

R7 es hidrógeno;

X es O (oxígeno);

25 y sus sales.

45

Los compuestos preferidos son los de la modalidad 1.

Los compuestos de la fórmula 1-1* ejemplares preferidos, consecuentemente, son aquellos en los que:

R1 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

5 R2 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o halógeno;

R3a está en la posición 6 y denota carboxilo, -CO-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o el grupo -CO-NR31R32;

donde:

R31 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y

15 R32 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

o donde:

20 R31 y R32 juntos, incluyendo el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos, son un grupo pirrolidino, piperidino, piperazino, N-alquil de 1 a 4 átomos de carbono-piperazino o morfolino;

25 R4 es hidroxilo, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono sustituido con oxo; cicloalcoxi de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-

alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3 a 7 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alquil de 1 a 4 átomos de carbono-carboniloxi, halo-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, amino, mono- o di-alquil de 1 a 4 átomos de carbono-amino, alquil de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilamino, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilamino, mono- o di-alquil de 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquil de 1 a 4 átomos de carbono-carboniloxi, o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilamino;

R6 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o halógeno;

R7 es hidrógeno;

X es O (oxígeno) o NH;

y sus sales.

Son compuestos de la fórmula 1-1* particularmente preferidos aquellos en los cuales:

R1 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R2 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R3a está en la posición 6 y denota carboxilo, -CO-alcoxi de 1 a 4

átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o el grupo -CO-NR₃₁R₃₂;

donde:

5 R₃₁ es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y

R₃₂ es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R₄ es hidroxilo;

R₆ es hidrógeno;

10 R₇ es hidrógeno;

X es O (oxígeno) o NH;

y sus sales.

Son compuestos de la fórmula 1-1* seleccionados, particularmente preferidos, aquellos en los cuales:

15 R₁ es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R₂ es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R_{3a} está en la posición 6 y denota el grupo -CO-NR₃₁R₃₂;

donde:

20 R₃₁ es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y

R₃₂ es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R₄ es hidroxilo;

25 R₆ es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono;

56
48

R7 es hidrógeno;
X es O (oxígeno) o NH;
y sus sales.

Se deben destacar, dentro de los compuestos
5 seleccionados, particularmente preferidos, de la fórmula 1-1*,
aquellos en los cuales X es O (oxígeno).

Son compuestos ejemplares particularmente preferidos los
de la fórmula 1-1*, en los que R1 es metilo; R6 es hidrógeno; R7 es
hidrógeno y los sustituyentes y los grupos R2, R3a (en la posición
10 6), R4 y X tienen los significados dados en la siguiente tabla 1.

TABLA 1

	R2	R3a	R4	X
	CH ₃	CON(CH ₃) ₂	OH	NH
15	H	CON(CH ₃) ₂	OH	NH
	Cl	CON(CH ₃) ₂	OH	NH
	CH ₃	CONH ₂	OH	NH
	H	CONH ₂	OH	NH
	Cl	CONH ₂	OH	NH
20	CH ₃	CON(CH ₃) ₂	OH	O
	H	CON(CH ₃) ₂	OH	O
	Cl	CON(CH ₃) ₂	OH	O

TABLA 1 (CONTINUACIÓN)

	R2	R3a	R4	X
	CH ₃	CONH ₂	OH	O
	H	CONH ₂	OH	O
5	Cl	CONH ₂	OH	O
	CH ₃	CONHCH ₂ CH ₂ OH	OH	NH
	H	CONHCH ₂ CH ₂ OH	OH	NH
	Cl	CONHCH ₂ CH ₂ OH	OH	NH
	CH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH	NH
10	H	CH ₂ OCH ₃	OH	NH
	Cl	CH ₂ OCH ₃	OH	NH
	CH ₃	CONHCH ₂ CH ₂ OH	OH	O
	H	CONHCH ₂ CH ₂ OH	OH	O
	Cl	CONHCH ₂ CH ₂ OH	OH	O
15	CH ₃	CH ₂ OCH ₃	OH	O
	H	CH ₂ OCH ₃	OH	O
	Cl	CH ₂ OCH ₃	OH	O

y las sales de estos compuestos.

20 Se prefieren particularmente los compuestos dados como productos finales en los ejemplos, y las sales de esos compuestos.

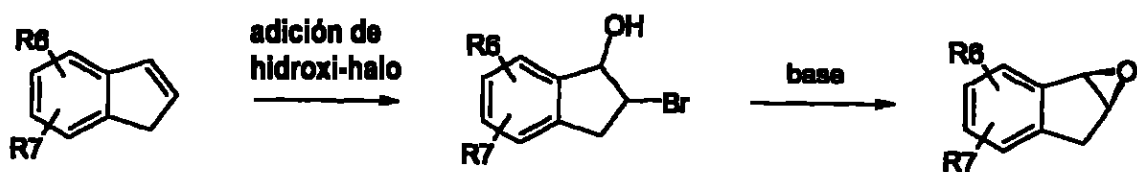
 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden ser sintetizados a partir de compuestos de partida correspondientes, por ejemplo, de acuerdo con los esquemas de reacción que vienen más
25 adelante. Se lleva a cabo la síntesis de una manera conocida por

los expertos, por ejemplo, como se describió con mayor detalle en los ejemplos que vienen después.

Los compuestos de partida son conocidos; por ejemplo, de WO99/55706 (por ejemplo, 8-amino-2,3-dimetilimidazo[1,2-a] 5 piridin-6-carboxilato de metilo); WO01/72754 (por ejemplo, 8-benciloxi-2,3-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato de etilo) o WO01/72757 (por ejemplo, 8-benciloxi-8-metoximetil-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridina), o pueden ser preparados utilizando pasos análogos de proceso. El 1,2-epoxiindano está descrito, por 10 ejemplo, en W. F. Whitmore, A. I. Gebhart, *J. Am. Chem. Soc.*, 1942, 64, 912; para el 1,2-epoxiindano enantioméricamente puro véase, por ejemplo, D. R. Boyd; N. D. Shama, A. E. Smith, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 1, 1982, 2767. En general, se pueden preparar epoxiindanos sustituidos con alquilo, con alcoxi o con halógeno a partir de los 15 indenos sustituidos correspondientes, mediante métodos conocidos de la literatura (por ejemplo, por epoxidación), o mediante el método general conocido por los expertos, que está ilustrado en el esquema 1 que sigue:

ESQUEMA 1

Preparación de epoxiindanos sustituidos

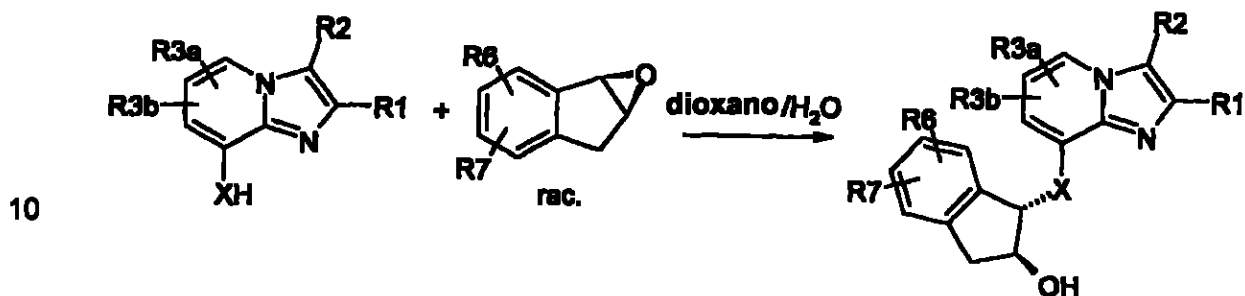


ESQUEMA 2

Preparación de compuestos donde X = O (oxígeno) o NH; Z = -

CHR4-; R4 = hidroxilo y cualesquiera sustituyentes deseados R1,

R2, R3a, R3b, R6 y R7



Los pasos de reacción delineados arriba son llevados a cabo de una manera conocida *per se*, por ejemplo, como se describe con mayor detalle en los ejemplos. La derivatización, de haberla, de los compuestos obtenidos de acuerdo con el esquema 2 anterior (por ejemplo, la conversión de un grupo R3a a otro grupo R3a, o la conversión del grupo hidroxilo en un grupo alcoxi o éster) se efectúa de igual manera de una manera conocida *per se*, por ejemplo, como está descrito, a manera de ejemplo, en las solicitudes de patente internacionales WO 00/17200 y WO 01/72757. Si se desean compuestos en los que R3a = -CO-NR31R32, se puede efectuar una derivatización apropiada de una manera conocida *per se* (conversión de un éster a una amida) en la etapa del compuesto 8-benciloxi-6-etoxicarbonilo (véase WO 01/72757) o después de la debencilación/

15

20

25

54
52

reducción o, alternativamente, también en un punto posterior en el tiempo. La propia desbencilación/reducción es llevada a cabo asimismo de una manera conocida *per se*, por ejemplo, usando hidrógeno/Pd(0).

5 Son conocidos los compuestos de partida que tienen diversos sustituyentes R1 y R2, o pueden ser preparados de manera conocida, análogamente a los compuestos conocidos. Alternativamente, también se pueden llevar a cabo las derivatizaciones —por ejemplo, en la posición 3— en la etapa de los
10 compuestos 1. De esa manera es posible, por ejemplo, partir de compuestos en los que R2 = H, para preparar compuestos en los que R2 = CH₂OH (mediante una reacción de Vilsmeier y una reducción subsiguiente), donde R2 = Cl o Br (mediante cloración o bromación), donde R2 = propinilo (a partir del compuesto bromo correspondiente,
15 usando la reacción de Sonogashira), o donde R2 = alcóxicarbonilo (a partir del compuesto bromo correspondiente, mediante carbonilación catalizada con metal).

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar con mayor detalle la invención, sin restringirla. De igual manera se pueden
20 preparar otros compuestos de la fórmula 1, cuya preparación no esté descrita de manera explícita, de una manera análoga, o de una manera familiar, *per se*, para las personas que tengan experiencia en la materia, usando técnicas de proceso habituales. La abreviatura "min" significa minuto(s); y "h" significa hora(s)..

25

EJEMPL S

56
53

1.- 8-(trans-2,3-dihidro-2-hidroxi-1-indenilamino)-2,3-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-8-carboxilato de metilo

Se suspenden 10.0 g (45.7 mmoles) de 8-amino-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato de metilo y 18.1 g (137 mmol) de 1,2-epoxiindano, en 300 mL de dioxano y 100 mL de agua. Se agita la mezcla de reacción a 100°C durante 2.5 d. Después de enfriar en un baño con hielo se recoge el precipitado y se lava con agua. Se suspende el producto en una mezcla de 2-propanol y acetona (1:1) y se filtra mediante succión. Después de secar al vacío a 50°C, se aíslan 12.4 g (77 por ciento) del compuesto del título, como un sólido incoloro (p. f. 261-262°C).

2.- Ácido 8-(trans-2,3-dihidro-2-hidroxi-1-indenilamino)-2,3-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico

Se suspenden 2.0 g (5.7 mmoles) de 8-(trans-2,3-dihidro-2-hidroxi-1-indenilamino)-2,3-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato de metilo en 100 mL de dioxano y 20 mL de hidróxido de sodio acuoso 2N, y se calientan al reflujo. Después de una hora se enfría la mezcla de reacción, se evapora al vacío a la cuarta parte de su volumen y se añaden 50 mL de agua. Se ajusta el pH de la mezcla a pH = 7, añadiendo ácido clorhídrico 2N, y se coloca el matraz en un baño de hielo. Después de 30 min se recoge el precipitado, se lava con agua y se seca al vacío a 50°C, para

producir 1.4 g (73% del compuesto del título (p. f. 246-249°C).

3.- 8-(trans-2,3-dihidro-2-hidroxi-1-indenilamino)-6-[N-(2-metoxietil)amino-carbonil]-2,3-dimetil-imidazo[1,2-a]piridina

5

Se suspenden 1.4 g (4.1 mmol) de ácido 8-(trans-2,3-dihidro-2-hidroxi-1-indenilamino)-2,3-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-8-carboxílico y 1.7 g (5.3 mmol) de tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) en 100 mL de diclorometano. Después de agitar durante 20 min, se añade a la mezcla de reacción 0.71 mL (8.2 mmol) de 2-metoxietilamina. Después de 1 h a la temperatura ambiente se añade otra cantidad adicional de 0.2 mL (2.3 mmol) de 2-metoxietilamina, y se continúa agitando durante una hora. Se extrae la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado, se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se evapora. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna, sobre gel de sílice, usando diclorometano:metanol (20:1) y cristalización en metanol/éter dietílico, produce 0.9 g (56 por ciento) del compuesto del título, como un sólido incoloro (p. f. 190-191°C).

10
15
20

4.- 8-(trans-2,3-dihidro-2-hidroxi-1-indenilamino)-6-(N,N-dimetilamino-carbonil)-2,3-dimetil-imidazo[1,2-a]piridina

25

Se suspenden 3.0 g (8.9 mmol) de ácido 8-trans-2,3-

57
55

dihidro-2-hidroxi-1-indenilamino)-2,3-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico y 3.7 g (11.6 mmol) de tetrafluoroborato de -O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N'-N'-tetrametiluronio (TBTU), en 150 mL de diclorometano y se añade a la mezcla de reacción 3.2 mL (17.8
5 mmol) de dimetilamina (5.6 M en etanol). Después de agitar durante 16 horas a la temperatura ambiente, se extrae la mezcla de reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado. Se separa la fase, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se evapora. Se disuelve el residuo en 10 mL de diclorometano y se añade 50 mL de éter
10 dietílico. Después de agitar durante 30 minutos se recoge el precipitado, se lava con éter dietílico y se seca al vacío para dar 2.35 g (73 por ciento) del compuesto del título, como un sólido incoloro (p. f. 148-149°C).

15 **5.- 8-(trans-2,3-dihidro-2-hidroxi-1-indenilamino)-6-(N-metilamino-carbonil)-2,3-dimetil-imidazo[1,2-a]piridina**

Se suspenden 1.0 g (3.0 mmol) de ácido 8-(trans-2,3-dihidro-2-hidroxi-1-indenilamino)-2,3-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-6-
20 carboxílico y 1.2 g (3.9 mmol) de tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N'-N'-tetrametiluronio (TBTU) en 50 mL de diclorometano y se añade a la mezcla de reacción 0.74 mL (6.0 mmol) de metilamina (8 M en etanol). Después de agitar durante tres días a la temperatura ambiente se hidroliza la mezcla de reacción
25 con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrae con acetato de

etilo. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporan. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando diclorometano:metanol (20:1), y la cristalización en éter dietílico/éter de petróleo ligero, produce 0.2 g (20 por ciento) del compuesto del título como un sólido incoloro (p. f. 143-144°C).

6.- 8-(trans-2,3-dihidro-2-hidroxi-1-indenilamino)-2,3-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-8-carboxiamida

10

Se suspenden 3.0 g (8.9 mmol) de ácido 8-(trans-2,3-dihidro-2-hidroxi-1-indenilamino)-2,3-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico y 3.7 g (11.6 mmol) de tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N'-N'-tetrametiluronio (TBTU) en 150 mL de diclorometano y se agita la mezcla durante una hora a la temperatura ambiente. Después se hace pasar gas amoníaco a través del matraz durante 1.5 h, se vierte la mezcla de reacción en 22 mL de cloruro de amonio acuoso saturado. Se ajusta el pH a pH = 7 añadiendo ácido clorhídrico 6N, y se extrae la mezcla con diclorometano. Por evaporación de la fase orgánica el producto comienza a cristalizar se recoge el precipitado para producir 0.27 g (10 por ciento) del compuesto del título, como un sólido incoloro (p. f. 162-163°C).

20

7.- 8-hidroxi-2,3-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato de etilo

25

57
57

Se hidrogena una solución de 8.0 g (24.7 mmol) de 8-benciloxi-2,3-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato de etilo en 80 mL de etanol, sobre 0.8 g de Pd/C al 10 por ciento (1 baria de H₂) durante 24 h. Se separa por filtración el catalizador y se evapora el filtrado. Se cristaliza en éter dietílico el residuo aceitoso para dar 5.0 g (86 por ciento) del compuesto del título, como un sólido incoloro (p. f. 210-221°C).

10 **8.- Ácido 8-(trans-2,3-dihidro-2-hidroxi-1-indeniloxi)-2,3-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico**

A una suspensión de 7.3 g (31.2 mmol) de 8-hidroxi-2,3-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato de etilo y 7.3 g (55.2 mmoles) de 1,2-epoxiindano en 140 mL de metanol y 14 mL de agua, se añade 8.8 mL de trietilamina y se calienta la mezcla de reacción a 50°C durante 20 h. Después de enfriar se añade 100 mL de acetato de etilo y se recoge por filtración el precipitado. Una segunda cosecha de material cristaliza del licor madre por evaporación. La cantidad total de precipitado es 6.0 g, que se suspende en una mezcla de 100 mL de dioxano y 60 mL de hidróxido de sodio acuoso 2N. Después de dejar a ebullición al reflujo durante una hora, se evapora la mezcla de reacción a la tercera parte de su volumen y se diluye con 15 mL de metanol. Se coloca el matraz en un baño de hielo y se ajusta el pH a pH = 7 añadiendo ácido clorhídrico 6N.

Después de 30 min se diluye la suspensión espesa con 20 mL de metanol y se filtra por succión. Se obtiene una segunda cosecha de material mediante evaporación del licor madre. La cantidad total de producto crudo es 6.75 g. Se obtiene purificación adicional por
5 filtración sobre gel de sílice, usando diclorometano:metanol:ácido acético (13:1:0.2) como eluyente. La cristalización en metanol/éter dietílico produce 2.3 g (22 por ciento) del compuesto del título, como un sólido incoloro (p. f. 229-231°C).

10 **9.- 8-(trans-2,3-dihidro-2-hidroxi-1-indeniloxi)-6-(N,N-dimetilamino-carbonil)-2,3-dimetil-imidazo[1,2-a]piridina**

Se suspende 2.0 g (5.7 mmol) de ácido 8-(trans-2,3-dihidro-2-hidroxi-1-indeniloxi)-2,3-dimetil-imidazo[1,2-a]piridin-6-
15 carboxílico y 2.4 g (7.4 mmol) de tetrafluoroborato de O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio) (TBTU) en 100 mL de diclorometano y se añade a la mezcla de reacción 2.1 mL (11.4 mmol) de dimetilamina (5.6 M en etanol). Después de agitar durante tres horas a la temperatura ambiente se hidroliza la mezcla de
20 reacción con bicarbonato de sodio acuoso saturado. Se separa la fase orgánica y se extrae la capa acuosa con diclorometano. Se secan las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio anhidro y se evapora. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando diclorometano:
25 metanol(20:1) y la cristalización en metanol/éter de petróleo ligero

produce 1.18 g (57 por ciento) del compuesto del título, como un sólido incoloro (p. f. 182-184°C).

10.- 8-hidroxi-6-metoximetil-2,3-dimetil-imidazo[1,2-a]piridina

5

Se hidrogena una solución de 3.0 g (10.1 mmol) de 8-benciloxi-6-metoximetil-2,3-dimetil-imidazo[1,2-a]piridina en 50 mL de etanol, sobre 0.3 g de Pd/C al 10 por ciento (1 baria de H₂) durante una hora. Se separa por filtración el catalizador y se
10 evapora el filtrado. Se cristaliza el residuo en metanol/éter dietílico para dar 1.2 g (57 por ciento) del compuesto del título, como un sólido incoloro (p. f. 164-165°C).

11.- 8-(trans-2,3-dihidro-2-hidroxi-1-indeniloxi)-6-metoximetil-2,3-dimetil-imidazo[1,2-a]piridina

15

A una suspensión de 1.0 g (4.9 mmol) de 8-hidroxi-6-metoximetil-2,3-dimetil-imidazo[1,2-a]piridina y 1.3 g (9.7 mmol) de 1,2-epoxiindano en 12 mL de metanol y 3 mL de agua se añade 1.4
20 mL de trietilamina y se calienta la mezcla a 50°C durante 24 horas. Después de enfriar se vierte la mezcla de reacción en 100 mL de cloruro de amonio acuoso saturado y se extrae con diclorometano. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se evapora. La purificación del residuo mediante cromatografía en
25 columna sobre gel de sílice usando diclorometano:metanol (20:1)

produce 0.7 g (45 por ciento del compuesto del título, como un sólido incoloro (p. f. 142-143°C).

12.- 8-benciloxi-6-(N,N-dimetilamino-carbonil)-2,3-dimetil-
imidazo[1,2-a]piridina

A una solución de 51.5 g (155 mmol) de 8-benciloxi-6-bromo-1,2-dimetil-imidazo[1,2-a]piridina en 300 mL de tetrahidrofurano y 50 mL de trietilamina, se añade 5.15 g (23 mmol) de acetato de paladio(II), 24 g (92 mmol) de trifenilfosfina y 800 mL de dimetilamina (2 M en tetrahidrofurano). Se transfiere la mezcla a un autoclave y se carbonila (6-10 barías de presión de monóxido de carbono, 120°C) durante 16 h. Se enfría la mezcla de reacción, se filtra y se evapora. Se disuelve el residuo en diclorometano, se extrae con agua y se evapora. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando diclorometano:metanol (13:1) produce 41 g (81 por ciento) del compuesto del título, como un sólido incoloro (p. f. 160°C).

13.- 6-(N,N-dimetilaminocarbonil)-8-hidroxi-2,3-dimetil-
imidazo[1,2-a]piridina

Se calienta al reflujo una mezcla de 40 g (124 mmol) de 8-benciloxi-6-(N,N-dimetilaminocarbonil)-2,3-dimetil-imidazo[1,2-a]piridina, 15 mL (154 mmol) de 1,4-ciclohexadieno y 4 g de Pd/C al 10

por ciento en 400 mL de etanol. Después de tres horas se enfría la mezcla de reacción, se diluye con 400 mL de diclorometano y se filtra. Por evaporación se forma un precipitado que se recoge y se seca al vacío para dar 24.5 g (85 por ciento) del compuesto del título, como un sólido incoloro (p. f. 278-279°C).

14.- 8-[(1S,2S)-2,3-dihidro-2-hidroxi-1-indeniloxi]-6-(N,N-dimetilamino-carbonil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridina

10 A una solución de 1.5 g (6.4 mmol) de 6-(N,N-dimetilamino-carbonil)-8-hidroxi-2,3-dimetil-imidazo[1,2-a]piridina en 30 mL de etanol y 7.5 mL de agua se añaden 1.7 g (12.9 mmol) de (1R,2S)-epoxiindano y 1.8 mL de trietilamina. Después de tres horas a 70°C se enfría la mezcla y se divide entre diclorometano y agua.

15 Se separa la capa orgánica, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se evapora. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo:éter de petróleo ligero (1:1) y la cristalización en éter diisopropílico produce 1.7 g (74 por ciento) del compuesto del título,

20 como un sólido incoloro (p. f. 122°C).

15.- Clorhidrato de 6-(N,N-dimetilamino-carbonil)-2,3-dimetil-8-(trans-1,2,3,4-tetrahidro-2-hidroxi-1-naftaleniloxi)-imidazo[1,2-a]piridina

25 A una solución de 1.0 g (4.3 mmol) de 6-(N,N-

62

- 44 -

dimetilamino-carbonil)-8-hidroxi-2,3-dimetil-imidazo[1,2-a]piridina en 20 mL de etanol y 5 mL de agua, se añade 1.25 g (8.6 mmol) de 1,2-epoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno y 1.2 mL de trietilamina. Después de 16 horas a 80°C se enfría la mezcla y se divide entre 5 diclorometano y cloruro de amonio acuoso saturado. Se separa la capa orgánica, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se evapora. Se obtiene la purificación del residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando acetato de etilo:éter de petróleo ligero (1:1), luego diclorometano:metanol 10 (20:1). Se disuelve en acetato de etilo el aceite así obtenido y se trata con cloruro de hidrógeno saturado en éter dietílico, para dar un precipitado que se recoge y se seca para producir 0.6 g (34 por ciento) del compuesto del título como un sólido incoloro (p. f. 129°C).

15

16.- 8-(trans-2,3-dihidro-2-hidroxi-7-metoxi-1-indenloxi)-6-(N,N-dimetilamino-carbonil)-2,3-dimetil-imidazo[1,2-a]piridina

A una solución de 0.8 g (3.4 mmol) de 8-(N,N-dimetilamino-carbonil)-8-hidroxi-2,3-dimetil-imidazo[1,2-a]piridina en 20 16 mL de etanol y 4 mL de agua, se añade 1.0 g (6.2 mmol) de 1,2-epoxi-7-metoxi-indano y 0.48 mL de trietilamina. Después de cuatro horas a 30°C se enfría la mezcla y se divide entre diclorometano y cloruro de amonio acuoso saturado. Se separa la capa orgánica, se 25 seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se evapora. La

purificación del residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo:éter de petróleo ligero:triethylamina (8:1:1) produce 0.26 g (19 por ciento) del compuesto del título, como un sólido incoloro (p. f. 129°C).

5

17.- 8-(trans-2,3-dihidro-2-hidroxi-7-metil-1-indeniloxi)-6-(N,N-dimetilamino-carbonil)-2,3-dimetil-imidazo[1,2-a]piridina

A una solución de 0.8 g (3.4 mmol) de 6-(N,N-dimetilamino-carbonil)-8-hidroxi-2,3-dimetil-imidazo[2,3-a]piridina en 10 16 mL de etanol y 4 mL de agua, se añade 0.9 g (1.2 mmol) de 1,2-epoxi-7-metil-indano y 0.48 mL de triethylamina. Después de 5 h a 30°C se enfría la mezcla y se divide entre acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso saturado. Se separa la capa orgánica, se seca 15 sobre sulfato de magnesio anhidro y se evapora. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo:éter de petróleo ligero:triethylamina (8:1:1) y la cristalización en acetato de etilo/éter dietílico produce 0.26 g (20 por ciento) del compuesto del título como un sólido incoloro (p. f. 20 198°C).

UTILIDAD COMERCIAL

Los compuestos de la fórmula 1 y sus sales tienen 25 propiedades farmacológicas valiosas, que los hacen utilizables en el

comercio. En particular, exhiben notable inhibición de la secreción de ácido gástrico y una excelente acción protectora gástrica e intestinal en animales de sangre caliente, en particular en humanos. En este contexto, los compuestos de acuerdo con la invención se distinguen por una elevada selectividad de acción, una duración ventajosa de la acción, una actividad enteral particularmente buena, la ausencia de efectos colaterales de importancia, y una escala terapéutica grande.

"Protección gástrica e intestinal", en este contexto, se entiende con el significado de prevención y tratamiento de enfermedades gastrointestinales, en particular de enfermedades inflamatorias gastrointestinales y lesiones gastrointestinales (tales como, por ejemplo, úlcera gástrica, úlcera duodenal, gastritis, hiperacidez o dispepsia funcional relacionada con medicamentos), que pueden ser provocadas, por ejemplo, por microorganismos (por ejemplo, *Helicobacter pylori*), toxinas bacterianas, medicamentos (por ejemplo, ciertos anti-inflamatorios y anti-reumáticos), sustancias químicas (por ejemplo, etanol), ácido gástrico o situaciones de tensión.

En sus propiedades excelentes, los compuestos de acuerdo con la invención demuestran sorprendentemente que son claramente superiores a los compuestos conocidos de la técnica anterior, en diversos modelos en los que se determinan las propiedades antiulcerógenas y antisecretoras. Teniendo en cuenta esas propiedades, los compuestos de la fórmula 1 y sus sales

68
65

farmacológicamente aceptables son sobresalientemente adecuadas para uso en medicina humana y veterinaria, donde se usan, en particular, para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos estomacales y/o intestinales.

5 Otro asunto de la invención, por lo tanto, lo constituyen los compuestos de acuerdo con la invención para uso en el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades mencionadas más arriba.

De igual manera, la invención incluye el uso de
10 compuestos de acuerdo con la invención para la producción de medicamentos que son empleados para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades mencionadas más atrás.

Adicionalmente la invención incluye el uso de compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de
15 las enfermedades citadas con anterioridad.

Otro asunto adicional de la invención lo constituyen los medicamentos que comprenden uno o más compuestos de la fórmula 1 y/o sus sales farmacológicamente aceptables.

Se preparan los medicamentos mediante procesos que
20 son conocidos *per se* y que son familiares para las personas con experiencia en la materia. Como medicamentos, los compuestos farmacológicamente activos de acuerdo con la invención (o sea, los compuestos activos) son empleados como tales o bien, de preferencia, en combinación con los auxiliares o excipientes
25 farmacéuticos adecuados, en forma de tabletas, tabletas revestidas,

cápsulas, supositorios, parches (por ejemplo, como TTS), emulsiones, suspensiones o soluciones; estando ventajosamente el contenido de compuesto activo entre 0.1 y 95 por ciento, y siendo posible obtener una forma de administración farmacéutica adaptada
5 exactamente al compuesto activo y/o al inicio de acción deseado y/o la duración de la acción deseada (por ejemplo, una forma de liberación sostenida o una forma entérica), por medio de la selección apropiada de los auxiliares y excipientes.

Los auxiliares y los excipientes que son adecuados para
10 las formulaciones farmacéuticas deseadas son conocidos por las personas expertas en la materia, sobre la base de su conocimiento experto. Además de los solventes, los agentes formadores de gel, las bases para supositorio, los auxiliares para formar tabletas y otros excipientes para compuesto activo, es posible usar, por ejemplo,
15 antioxidantes, dispersantes, emulsificantes, antiespumantes, correctores de sabor, conservadores, solubilizante, colorantes o, en particular, promotores de la permeación y agentes formadores de complejo (por ejemplo, ciclodextrinas).

Se pueden administrar los compuestos activos por vía
20 oral, parenteral o percutánea.

En general, se ha encontrado ventajoso en la medicina humana administrar el compuesto activo o los compuestos activos, en caso de administración oral, en una dosis diaria de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 20, de preferencia de 0.05
25 a 5, en particular de 0.1 a 1.5 mg/kg de peso del cuerpo, de ser

apropiado en la forma de varias dosis individuales, de preferencia de 1 a 4, para obtener el resultado deseado. En el caso de un tratamiento parenteral, se pueden usar dosis similares o (en particular en el caso de administración intravenosa de los compuestos activos), por regla general, dosis menores. El establecimiento de la dosis óptima, de la manera de administración de los compuestos activos necesarios, en cada caso, se puede efectuar fácilmente por cualquier persona con experiencia en la materia, sobre la base de su conocimiento experto.

10 Si se van a usar los compuestos de acuerdo con la invención y/o sus sales para el tratamiento de las enfermedades mencionadas arriba, las preparaciones farmacéuticas también pueden contener uno o más constituyentes farmacológicamente activos de otros grupos de medicamentos, por ejemplo:

15 tranquilizantes (por ejemplo, del grupo de las benzodiazepinas, por ejemplo, diazepam), espasmolíticos (por ejemplo, bietamiverina o camylofina), anticolinérgicos (por ejemplo, oxifenciclimina o fencarbamida), anestésicos locales (por ejemplo, tetracaina o procaína) y, de ser apropiado, también enzimas, vitaminas o

20 aminoácidos.

Es de enfatizar, en este contexto, en particular la combinación de los compuestos de acuerdo con la invención con productos farmacéuticos que inhiban la secreción de ácido, tal como, por ejemplo, bloqueadores de H_2 (por ejemplo, cimetidina, ranitidina), inhibidores de $H^+/K^+ATPasa$ (por ejemplo, omeprazol,

25

30
68

- 50 -

pantoprazol) o adicionalmente los llamados anticolinérgicos periféricos (por ejemplo,pirenzepina, telenzepina) y con antagonistas de gastrina, con la finalidad de incrementar la acción principal en un sentido aditivo o super-aditivo, y/o de eliminar o de
5 disminuir los efectos colaterales, o adicionalmente la combinación con sustancias antibacterianamente activas (como, por ejemplo, cefalosporinas, tetraciclinas, penicilinas, macrolidas, nitroimidazoles o, alternativamente, sales de bismuto), para el control de *Helicobacter pylori*. Los co-componentes antibacterianos adecuados,
10 que pueden ser mencionados, son, por ejemplo: mezclocilina, ampicilina, amoxicilina, cefalotina, cefoxitina, cefotaxima, imipenem, gentamicina, amikacina, eritromicina, ciprofloxacina, metronidazol, claritromicina, azitromicina y sus combinaciones (por ejemplo, claritromicina + metronidazol).

15 En vista de la excelente acción protectora gástrica e intestinal, los compuestos de la fórmula 1 son adecuados para una combinación libre o fija con aquellos medicamentos (por ejemplo, ciertos anti-inflamatorios y anti-reumáticos, como los NSAID) que se sabe que tienen una cierta potencia ulcerógena. Adicionalmente, los
20 compuestos de la fórmula 1 son particularmente adecuados para una combinación libre o fija con fármacos modificadores de la motilidad.

FARMACOLOGÍA

25 Se puede demostrar la excelente acción protectora gástrica y la acción inhibidora de la secreción de ácido gástrico de

los compuestos de acuerdo con la invención en investigaciones en modelos experimentales con animales. Los compuestos de acuerdo con la invención investigados en el modelo mencionado más abajo han sido provistos de números, que corresponden a los números de
5 esos compuestos en los ejemplos.

PRUEBA DE LA ACCIÓN INHIBIDORA DE SECRECIÓN EN ESTÓMAGO DE RATA PERFUNDIDO

10 En la tabla A que viene a continuación se muestra la influencia de los compuestos de acuerdo con la invención sobre la secreción de ácido estimulada por pentagastrina, del estómago de rata perfundida, después de la administración intraduodenal *in vivo*.

TABLA A

15	No.	Dosis (μmol/kg) i.d.	Inhibición de la secreción de áci- do (%)
	0	1	>30
	11	1	>30
	14	1	>30
20	15	1	>30
	16	1	>30
	17	1	>30

METODOLOGÍA

25

27
OK

- 52 -

Se abrió el abdomen de ratas anestesiadas (rata CD, hembra, de 200-250 g; 1.5 g/kg de uretano intramuscular), después de traqueotomía mediante una incisión abdominal superior media, y se fijó transoralmente un catéter de PVC en el esófago y otro a través del píloro, de manera que los extremos de los tubos se proyectaran apenas en el lumen gástrico. El catéter que sale del píloro conduce hacia fuera, hacia la pared abdominal derecha, a través de una abertura lateral.

Después de enjuagar perfectamente (alrededor de 50-100 mL), se hizo pasar continuamente una solución tibia (37°C) de NaCl fisiológico, a través del estómago (0.5 mL/min, pH 6.8-6.9, Braun-Unita I). Se determinó el pH (medidor de pH 632, electrodo de vidrio EA 147, diámetro, 5 mm; Metrohm) y por titulación con una solución recién preparada de NaOH 0.01N, a pH 7 (Dosimat 665 Metrohm); se determinó el HCl secretado en el efluente recogido en cada caso, a intervalos de 15 minutos.

Se estimuló la secreción gástrica mediante infusión continua de 1 µg/kg (= 1.65 mL/h) de pentagastrina intravenosa (vena femoral izquierda) aproximadamente 30 minutos después que finalice la operación (es decir, después de la determinación de dos fracciones preliminares). Se administró intraduodenalmente las sustancias que van a probarse, en un volumen líquido de 2.5 mL/kg, sesenta minutos después de haber iniciado la infusión continua de pentagastrina.

Se mantuvo la temperatura corporal de los animales a una

38
71

constante de 37.8-38°C mediante irradiación infrarroja y cojines
términos (control automático, sin transiciones, por medio de un
sensor de temperatura rectal).

5

10

15

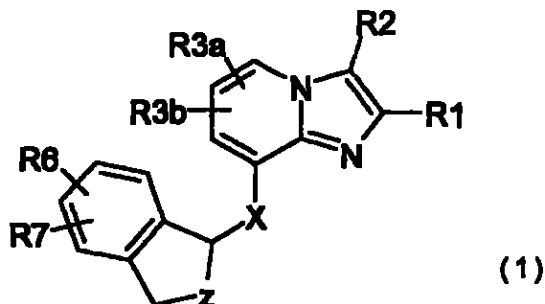
20

25

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de la fórmula 1:

5



10 en la que:

- R1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 4 átomos de carbono, fluoro-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- 20 R2 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, arilo, cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 4 átomos de carbono, fluoro-alquilo
- 25

de 1 a 4 átomos de carbono, alquil de 1 a 4 átomos de carbono-aminometilo o cianometilo;

5 R3a es hidrógeno, halógeno, fluoro-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 4 átomos de carbono, carboxilo, CO-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo
10 de 1 a 4 átomos de carbono, fluoro-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o el grupo -CO-NR31R32;

15 R3b es hidrógeno, halógeno, fluoro-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 4 átomos de carbono, carboxilo, -CO-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo
20 de 1 a 4 átomos de carbono, fluoro-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o el grupo -CO-NR31R32;

donde:

25 R31 es hidrógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de

1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y
R32 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxi-
alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de
carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

5 o donde:

R31 y R32 juntos, incluyendo el átomo de nitrógeno al que
ambos están unidos, son un grupo pirrolidino, piperidino,
piperazino, N-alquil de 1 a 4 átomos de carbono-piperazino o
morfolino;

10 Z tiene el significado -CHR4- ó -CHR4-CHR5;
donde:

R4 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, alqueno de
2 a 7 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxi de 1 a 4 átomos de
carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono sustituido con oxo,
15 cicloalcoxi de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7
átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-
alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de
carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4
átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi de
20 1 a 4 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3 a 7 átomos de
carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7
átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi de
1 a 4 átomos de carbono, alquil de 1 a 4 átomos de carbono-
carboniloxi, halo-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, amino,
25 mono- o dialquil de 1 a 4 átomos de carbono-amino, alquil de 1

- a 4 átomos de carbono-carbonilamino, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilamino, mono- o dialquil de 1 a 4 átomos de carbono-amino-alkuil de 1 a 4 átomos de carbono-carboniloxi o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilamino;
- 5
- R5 es hidrógeno, alkilo de 1 a 7 átomos de carbono, alqueno de 2 a 7 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono sustituido con oxo, cicloalcoxi de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3 a 7 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alkil de 1 a 4 átomos de carbono-carboniloxi, halo-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, amino, mono- o dialquil de 1 a 4 átomos de carbono-amino, alkil de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilamino, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilamino, mono- o dialquil de 1 a 4 átomos de carbono-amino-alkuil de 1 a 4 átomos de carbono-carboniloxi, o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilamino;
- 10
- 15
- 20
- 25 R6 es hidrógeno, alkilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-

28
76

- alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono, alquil de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, carboxilo, alcoxi
- 5 de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, carboxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-carbonil-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, halógeno, hidroxilo, trifluorometilo, nitro, amino, mono- o dialquil de 1 a 4 átomos de carbono-amino, alquil de 1 a 4 átomos de carbono-
- 10 carbonilamino, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilamino, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilamino o sulfonilo;
- R7 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-
- 15 carbonilo, halógeno, trifluorometilo o hidroxilo;
- X es O (oxígeno) o NH; y
- arilo es fenilo o fenilo sustituido que tiene uno, dos o tres sustituyentes idénticos o diferentes, del grupo que consiste de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de
- 20 carbono, carboxilo, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilo, halógeno, trifluorometilo, nitro, trifluorometoxi, hidroxilo y ciano;
- y sus sales; con las condiciones siguientes:
- (1) R3a no sea hidrógeno, halógeno, alcoxi de 1 a 4 átomos de
- 25 carbono o -CO-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono cuando R3b

77

es hidrógeno; Z tenga el significado -CHR4 y R4 sea hidrógeno o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono;

5 (2) R3a no sea hidrógeno, halógeno, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o -CO-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono cuando R3b es hidrógeno; Z tenga el significado -CHR4-CHR5-, R4 es hidrógeno o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono y R5 es hidrógeno o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono,

(3) R3a no sea hidrógeno ni halógeno cuando R3b es hidrógeno; Z tiene el significado -CHR4- y R4 es hidroxilo;

10 (4) R3a no sea hidrógeno ni halógeno cuando R3b es hidrógeno, Z tiene el significado -CHR4-CHR5-, uno de R4 y R5 es hidroxilo y el otro es hidrógeno o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono;

15 (5) R3a no sea hidrógeno cuando R3b es hidrógeno, X es O (oxígeno), Z tiene el significado -CHR4- y R4 es alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3 a 7 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono ó alquil de 1 a 4 átomos de carbono-carboniloxi; y

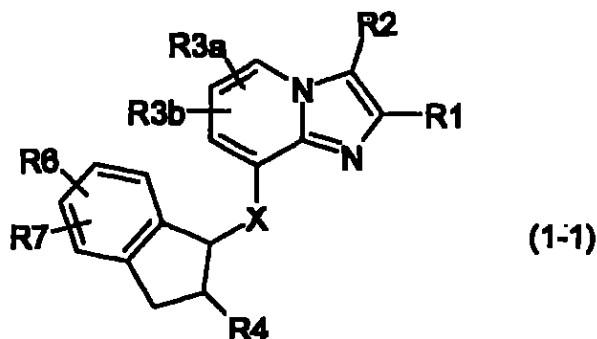
20 (6) R3a no es hidrógeno cuando R3b es hidrógeno, X es O (oxígeno), Z tiene el significado -CHR4-CHR5-, uno de R4 y R5 es alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3 a 7 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, o alquil de 1 a 4 átomos de carbono-carboniloxi, y el otro es hidrógeno.

25 2.- Un compuesto de la fórmula 1, de conformidad con la

80
78

reivindicación 1, caracterizado además porque Z tiene el significado -CHR4- y que está caracterizado por la fórmula 1-1:

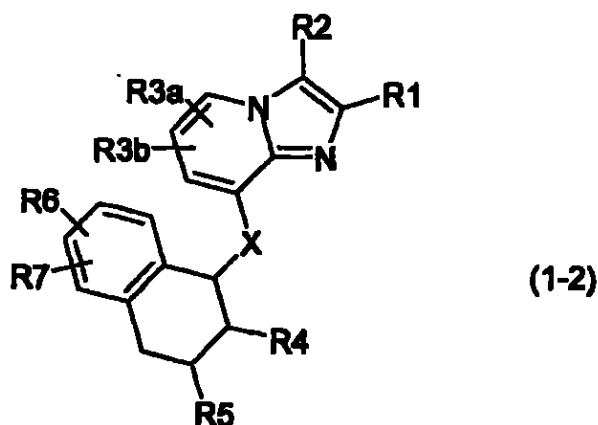
5



en la que R1, R2, R3a, R3b, R4, R6, R7 y X tienen los significados dados en la reivindicación 1.

3.- Un compuesto de la fórmula 1 de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque Z tiene el significado -CHR4-CHR5, y que se caracteriza por la fórmula 1-2:

15



20

en la que R1, R2, R3a, R3b, R4, R5, R6, R7 y X tienen los significados dados en la reivindicación 1.

4.- Un compuesto de la fórmula 1 de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque:

25 R1 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

81
79

- 61 -

- R2** es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o halógeno;
- R3a** está en la posición 6 y denota carboxilo, -CO-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o el grupo -CO-NR31R32;
- 5 donde:
- R31** es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y
- 10 **R32** es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
- o donde:
- R31** y **R32** juntos, incluyendo el átomo de nitrógeno al que
- 15 ambos están unidos, son un grupo pirrolidino, piperidino, piperazino, N-alquil de 1 a 4 átomos de carbono-piperazino o morfolino;
- R3b** es hidrógeno;
- Z** tiene el significado -CHR4- ó -CHR4-CHR5-;
- 20 donde:
- R4** es hidroxilo;
- R5** es hidrógeno;
- R6** es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono;
- 25 **R7** es hidrógeno;

82
80

- 62 -

X es O (oxígeno) o NH;

y sus sales.

5.- Un compuesto de la fórmula 1-1 de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado además porque:

5 R1 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R2 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o halógeno;

10 R3a está en la posición 6 y denota carboxilo, -CO-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o el grupo -CO-NR31R32;

donde:

R31 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y

15 R32 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

o donde:

20 R31 y R32 juntos, incluyendo el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos, son un grupo pirrolidino, piperidino, piperazino, N-alquil de 1 a 4 átomos de carbono-piperazino o morfolino;

R3b es hidrógeno,

R4 es hidroxilo;

25 R6 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1

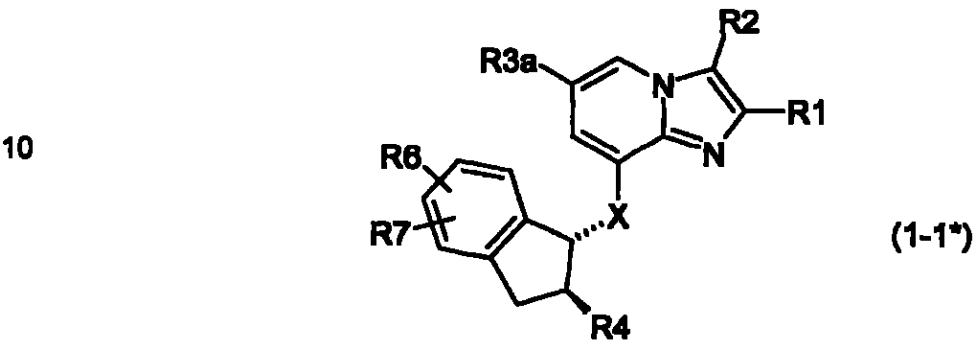
a 4 átomos de carbono;

R7 es hidrógeno;

X es O (oxígeno) o NH;

y sus sales.

5 6.- Un compuesto ópticamente puro de la fórmula 1-1 de acuerdo con la reivindicación 2, que se caracteriza porque tiene la fórmula 1-1*:



y en la cual:

15 R1 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R2 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o halógeno;

R3a está en la posición 6 y denota carboxilo, -CO-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o el grupo -CO-NR31R32;

20

donde:

R31 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y

25

R32 es hidrógeno, alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

o donde:

- 5 R31 y R32 juntos, incluyendo el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos, son un grupo pirrolidino, piperidino, piperazino, N-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono-piperazino o morfolino;
- 10 R4 es hidroxilo, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono sustituido con oxo, cicloalcoxi de 3 a 7 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalcoxi de 3 a 7 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquil de 3 a 7 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alquil de 1 a 4 átomos de carbono-carboniloxi, halo-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, amino, mono- o dialquil de 1 a 4 átomos de carbono-amino, alquil de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilamino, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-carbonilamino, mono- o dialquil de 1 a 4 átomos de carbono-amino-alquil de 1 a 4 átomos de carbono-carboniloxi o
- 20
- 25 alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alcoxi de 1 a 4 átomos de

38
25

carbono-carbonilamino;

R6 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono o halógeno;

R7 es hidrógeno;

5 X es O (oxígeno) o NH;

y sus sales.

7.- Un compuesto de la fórmula 1-1* de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado además porque:

R1 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

10 R2 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R3a está en la posición 6 y denota carboxilo, -CO-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o el grupo -CO-NR31R32;

donde:

15 R31 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y

R32 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

R4 es hidroxilo;

20 R6 es hidrógeno;

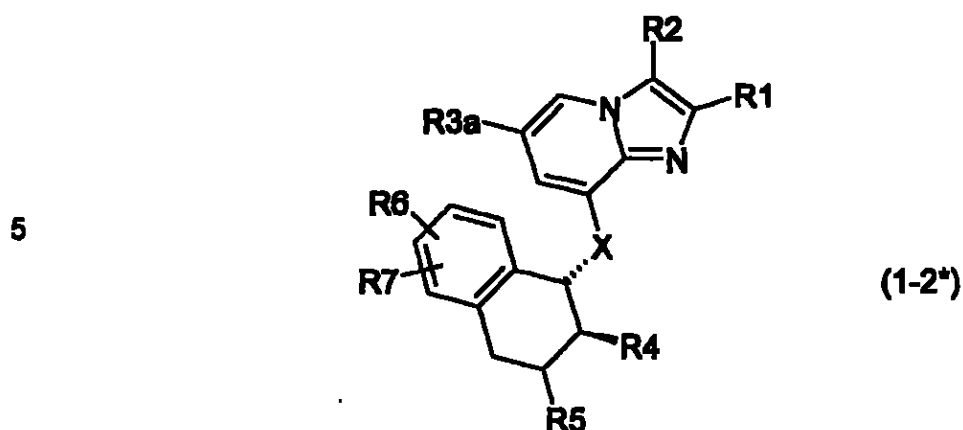
R7 es hidrógeno;

X es O (oxígeno) o NH;

y sus sales.

8.- Un compuesto ópticamente puro de la fórmula 1-2 de
25 conformidad con la reivindicación 3, que se caracteriza porque tiene

la fórmula 1-2*:



en la que:

- 10 R1 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
 R2 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
 R3a está en la posición 6 y denota carboxilo, -CO-alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o el grupo -CO-NR31R32;
 15 donde
 R31 es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, hidroxialquilo de 1 a 4 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y
 R32 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;
 20 R4 es hidroxilo;
 R5 es hidrógeno;
 R6 es hidrógeno;
 R7 es hidrógeno;
 X es O (oxígeno) o NH;
 25 y sus sales.

87
85

9.- Un medicamento, caracterizado porque comprende un compuesto como se reivindicó en la reivindicación 1 y/o una sal del mismo, aceptable para uso farmacológico, con los auxiliares y/o excipientes farmacéuticos habituales.

5 10.- El uso de un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 y sus sales aceptables para uso farmacológico, para la prevención y el tratamiento de trastornos gastrointestinales.

10

15

20

25

PCT REQUEST

1/11

1142WOORD01

Original (for SUBMISSION) - printed on 12.11.2003 07:51:55 AM

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/ROH01 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)	European Patent Office (EPO) (RO/EP)
0-7	Applicant's or agent's file reference	1142WOORD01
I	Title of invention	8-SUBSTITUTED IMIDAZOPYRIDINES
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	ALTANA PHARMA AG
II-5	Address:	Byk-Gulden-Str. 2 D-78467 Konstanz Germany
II-6	State of nationality	DE
II-7	State of residence	DE
II-8	Telephone No.	+49- (0) 7531-845320
II-9	Facsimile No.	+49- (0) 7531-845321
II-10	e-mail	DEKON.IPPA-DE@altanapharma.com

II-1	Applicant and/or inventor	
II-1-1	This person is:	applicant and inventor
II-1-2	Applicant for	US only
II-1-3	Inventor for	EA: (AM AZ BY KG KE MD RU TJ TM); 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); AE AL AU BA BR CA CN CO DE EC GE HR ID IL IN IS JP KR LT LV MA MK MX NO NZ PH PL SG TH UA US VN YU ZA ZW
II-1-4	Name (LAST, First)	BUHR, Wilm
II-1-5	Address:	Zum Kirchenwald 7 D-78465 Konstanz Germany
II-1-6	State of nationality	DE
II-1-7	State of residence	DE
III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is:	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-3	Inventor for	EA: (AM AZ BY KG KE MD RU TJ TM); 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); AE AL AU BA BR CA CN CO DE EC GE HR ID IL IN IS JP KR LT LV MA MK MX NO NZ PH PL SG TH UA US VN YU ZA ZW
III-2-4	Name (LAST, First)	SENN-BILFINGER, Jörg
III-2-5	Address:	Säntisstraße 7 D-78464 Konstanz Germany
III-2-6	State of nationality	DE
III-2-7	State of residence	DE
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is:	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-3	Inventor for	EA: (AM AZ BY KG KE MD RU TJ TM); 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); AE AL AU BA BR CA CN CO DE EC GE HR ID IL IN IS JP KR LT LV MA MK MX NO NZ PH PL SG TH UA US VN YU ZA ZW
III-3-4	Name (LAST, First)	ZIMMERMANN, Peter, Jan
III-3-5	Address:	Zum Lerchental 43/1 D-78315 Radolfzell Germany
III-3-6	State of nationality	DE
III-3-7	State of residence	DE

PCT REQUEST

3/11

1142WOORD01

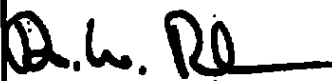
Original (for SUBMISSION) - printed on 12.11.2003 07:51:55 AM

II-4	Applicant and/or inventor	
III-4-1	This person is:	inventor only
III-4-3	Inventor for	EA: (AM AZ BY EG KE MD RU TJ TM); 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); AE AL AU BA BR CN CO DE EC GE HR ID IL IN IS JP KR LT LV MA MK MX NO NZ PL SG TH UA VN YU ZA ZW
III-4-4	Name (LAST, First)	SIMON, Wolfgang-Alexander
III-4-5	Address:	Schubertstraße 17 D-78464 Konstanz Germany
II-5	Applicant and/or inventor	
III-5-1	This person is:	inventor only
III-5-3	Inventor for	EA: (AM AZ BY EG KE MD RU TJ TM); 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); AE AL AU BA BR CN CO DE EC GE HR ID IL IN IS JP KR LT LV MA MK MX NO NZ PL SG TH UA VN YU ZA ZW
III-5-4	Name (LAST, First)	POSTIUS, Stefan
III-5-5	Address:	Austraße 4b D-78467 Konstanz Germany
II-6	Applicant and/or inventor	
III-6-1	This person is:	inventor only
III-6-3	Inventor for	EA: (AM AZ BY EG KE MD RU TJ TM); 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); AE AL AU BA BR CN CO DE EC GE HR ID IL IN IS JP KR LT LV MA MK MX NO NZ PL SG TH UA VN YU ZA ZW
III-6-4	Name (LAST, First)	KROMER, Wolfgang
III-6-5	Address:	Hinterhauserstr. 5 D-78464 Konstanz Germany

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)	WOLF, Ulrich
IV-1-2	Address:	c/o ALTANA Pharma AG Byk-Gulden-Str.2 D-78467 Konstanz Germany
IV-1-3	Telephone No.	+49 (0) -7531-845320
IV-1-4	Facsimile No.	+49 (0) -7531-845321
IV-1-5	e-mail	DEKOW.IPPA-DE@altanapharma.com
IV-1-6	Agent's registration No.	2616 rev.
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)	EA: AM AZ BY KG KE 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
V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AE AL AU BA BR CA CN CO DE EC GE HR ID IL IN IS JP KR LT LV MA MK MX NO NZ PH PL SG TN UA US VN YU ZA 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(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under item V-3 below. The applicant declares that those 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-4	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE
VI-1	Priority claim of earlier regional application	
VI-1-1	Filing date	19 November 2002 (19.11.2002)
VI-1-2	Number	02025866.1
VI-1-3	Regional Office	EP
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)

VII-2	Request to use results of earlier search; reference to that search		
VII-2-1	Date	06 February 2003 (06.02.2003)	
VII-2-2	Number	EP02025866	
VII-2-3	Country (or regional Office)	EP	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	1	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	1	
VIII-6	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	

VII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name:	in relation to this international application ALTANA PHARMA AG is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1 (i)		ALTANA PHARMA AG is entitled as employer of the inventor, BUHR, Wilm
VIII-2-1 (i)		ALTANA PHARMA AG is entitled as employer of the inventor, SENN-BILFINGER, Jörg
VIII-2-1 (i)		ALTANA PHARMA AG is entitled as employer of the inventor, ZIMMERMANN, Peter, Jan
VIII-2-1 (i)		ALTANA PHARMA AG is entitled as employer of the inventor, SIMON, Wolfgang-Alexander
VIII-2-1 (i)		ALTANA PHARMA AG is entitled as employer of the inventor, POSTIUS, Stefan
VIII-2-1 (ii)		ALTANA PHARMA AG is entitled as employer of the inventor, KROMER, Wolfgang
VIII-2-1 (c)	This declaration is made for the purposes of:	all designations except the designation of the United States of America

		I hereby acknowledge the duty to disclose information that is known by me to be material to patentability as defined by 37 C.F.R. § 1.56, including for continuation-in-part applications, material information which became available between the filing date of the prior application and the PCT international filing date of the continuation-in-part application. I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issued thereon.
VII-4-1 -1-1	Name:	BUER, Wilm
VII-4-1 -1-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Konstanz, Germany
VII-4-1 -1-3	Mailing address:	Zum Kirchenwald 7
VII-4-1 -1-4	Citizenship:	DE
VII-4-1 -1-5	Inventor's Signature: (If not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 28ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VII-4-1 -1-6	Date: (of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 28ter after the filing of the international application)	12.11.03

95
93

VIII-4-1	Declaration: Inventorship (only for the purpose of the designation of the United States of America) Declaration of Inventorship (Rules 4.17(iv) and 51bis.1(a)(iv)) for the purpose of the designation of the United States of America:	I hereby declare that I believe I am the original, first and sole (if only one inventor is listed below) or joint (if more than one inventor is listed below) inventor of the subject matter which is claimed and for which a patent is sought. This declaration is directed to the international application of which it forms a part (if filing declaration with application). I hereby declare that my residence, mailing address, and citizenship are as stated next to my name. I hereby state that I have reviewed and understand the contents of the above-identified international application, including the claims of said application. I have identified in the request of said application, in compliance with PCT Rule 4.10, any claim to foreign priority, and I have identified below, under the heading "Prior Applications," by application number, country or Member of the World Trade Organization, day, month and year of filing, any application for a patent or inventor's certificate filed in a country other than the United States of America, including any PCT international application designating at least one country other than the United States of America, having a filing date before that of the application on which foreign priority is claimed.
VIII-4-1 -1	Prior applications:	

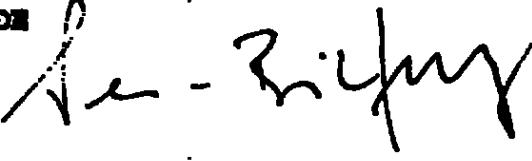
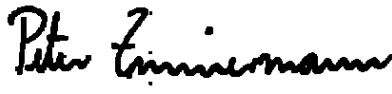
96
94

9/11

PCT REQUEST

1143WOORD01

Original (for SUBMISSION) - printed on 12.11.2003 07:51:55 AM

VII-4-1 -2-1	Name:	SENN-BILFINGER, Jörg
VII-4-1 -2-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Konstanz, Germany
VII-4-1 -2-3	Mailing address:	Säntisstraße 7
VII-4-1 -2-4	Citizenship:	DE
VII-4-1 -2-5	Inventor's Signature: (If not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VII-4-1 -2-5	Date: (of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)	12-M-2003
VII-4-1 -3-1	Name:	ZIMMERMANN, Peter, Jan
VII-4-1 -3-2	Residence: (city and either US State, if applicable, or country)	Radolfzell, Germany
VII-4-1 -3-3	Mailing address:	Zum Lerchental 43/1
VII-4-1 -3-4	Citizenship:	DE
VII-4-1 -3-5	Inventor's Signature: (If not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent)	
VII-4-1 -3-6	Date: (of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26ter after the filing of the international application)	12.11.2003

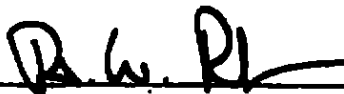
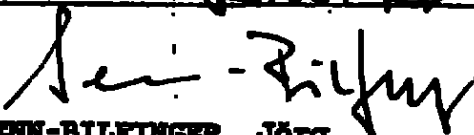
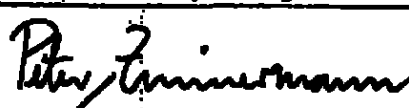
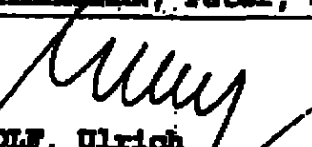
87
95

10/11

PCT REQUEST

1142WOORD01

Original (for SUBMISSION) - printed on 12.11.2003 07:51:56 AM

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	11	-
IX-2	Description	27	-
IX-3	Claims	6	-
IX-4	Abstract	1	EXABST00.TXT
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	45	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-13	Priority document(s)	Item(s) VI-1	-
IX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette
IX-19	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)	BOHR, Wilh	
X-2	Signature of applicant, agent or common representative		
X-2-1	Name (LAST, First)	SEHN-BILFINGER, Jörg	
X-3	Signature of applicant, agent or common representative		
X-3-1	Name (LAST, First)	ZIMMERMANN, Peter, Jan	
X-4	Signature of applicant, agent or common representative		
X-4-1	Name (LAST, First)	WOLF, Ulrich	

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	

28
96

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE NLY

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

99
97

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA CONFORME AL TRATADO DE COOPERACIÓN
SOBRE PATENTES (TCP)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual. Oficina Internacional
O M P I [Código de Barras]

5

(43) Fecha de publicación internacional 3 de junio de 2004 (03.06.2004) T C P (10) Número de publicación internacional: WO 2004/046144 A1

(51) Clasificación de Patentes Internacional⁷: C07D 471/04, A61P 1/04 (21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2003/012787 (22) Fecha de presentación internacional: 15 de noviembre de 2003 (15.11.2003) (25) Idioma de presentación: Inglés (26) Idioma de publicación: Inglés (30) Datos de Prioridad: 02025866.1, 19 noviembre 2002 (19.11.2002) EP (71) Solicitante (para todos los estados designados menos US) ALTANA PHARMA AG (DE/DE); Byk-Gulden-Strasse 2, 78467 Constanza (DE) (72) Inventores: SIMON, Wolfgang-Alexander, Schubertstrasse 17, 78464 Constanza (DE); POSTIUS, Stefan, Austrasse 4b, 78467 Constanza (DE); KROMER, Wolfgang; Hinterhauserstr. 5, 78464 Constanza (DE). (72) Inventores y (75) Inventores/solicitantes (sólo para US) BUHR, Wilm (DE/DE); Zum Kirchenwald 7, 78465 Constanza (DE); SENN-BILFINGER, Jörg (DE/DE); Sántisstrasse 7, 78464 Constanza (DE); ZIMMERMANN, Peter, Jan (DE/DE); Zum Lerchental 43/1, 78315, Radolfzell (DE) CÓDIGO DE BARRAS VERTICAL WO 2004/046144 A1	(74) Agentes: WOLF, Ulrich; a/c Altana Pharma AG, Byk-Gulden-Strasse 2, 78467 Constanza (DE). (81) Estados Designados: (nacionales) AE, AL, AU, BA, BR, CA, CN, CO, DZ, EC, GE, HR, ID, IL, IN, IS, JP, KR, LT, LV, MA, MK, MX, NO, NZ, PH, PL, SG, TN, UA, US, VN, YU, ZA, ZW (84) Estados designados (regionales) Patente eurásica (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR). Declaraciones según Regla 4.17: —en cuanto al derecho del solicitante a solicitar y que se le otorgue una patente (Regla 4.17(ii)) para las siguientes designaciones: AE, AL, AU, BA, BR, CA, CN, CO, DZ, EC, GE, HR, ID, IL, IN, IS, JP, KR, LT, LV, MA, MK, MX, NO, NZ, PH, PL, SG, TN, UA, VN, YU, ZA, ZW, patente eurásica (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM); patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR) —de inventoría (Regla 4.17(iv)) sólo para US. Publicada: —Con Informe de búsqueda internacional Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, hágase referencia a las "Notas de guía sobre códigos y abreviaturas" que aparece al principio de cada ejemplar regular de la Gaceta del TCP..
(54) Título: IMIDAZOPIRIDINAS 8-SUSTITUIDAS (57) Resumen: La invención se refiere a imidazopiridinas 8-sustituidas, de una cierta fórmula (1), en la que los sustituyentes y los símbolos tienen los significados indicados en la descripción. Los compuestos tienen propiedades inhibidoras de la secreción gástrica y excelente acción protectora gástrica e intestinal..	

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
3 June 2004 (03.06.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/046144 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 471/04,
A61P 1/04

(74) Agent: WOLF, Ulrich; c/o Altana Pharma AG,
Byk-Gulden-Strasse 2, 78467 Konstanz (DE).

(21) International Application Number:
PCT/EP2003/012787

(81) Designated States (*national*): AR, AL, AU, BA, BR, CA,
CN, CO, DZ, EC, GE, HR, ID, IL, IN, IS, JP, KR, LT, LV,
MA, MK, MX, NO, NZ, PH, PL, SG, TN, UA, US, VN,
YU, ZA, ZW.

(22) International Filing Date:
15 November 2003 (15.11.2003)

(25) Filing Language: English

(84) Designated States (*regional*): 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, SE, SI, SK, TR).

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
02025866.1 19 November 2002 (19.11.2002) EP

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE,
AL, AU, BA, BR, CA, CN, CO, DZ, EC, GE, HR, ID, IL, IN,
IS, JP, KR, LT, LV, MA, MK, MX, NO, NZ, PH, PL, SG, TN,
UA, VN, YU, ZA, 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, SE, SI, SK, TR)
- of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

(71) Applicant (*for all designated States except US*): ALTANA
PHARMA AG [DE/DE]; Byk-Gulden-Strasse 2, 78467
Konstanz (DE).

(72) Inventors: SIMON, Wolfgang-Alexander; Schubert-
strasse 17, 78464 Konstanz (DE). POSTIUS, Stefan;
Austrasse 4b, 78467 Konstanz (DE). KROMER, Wolf-
gang; Hinterhausstr. 5, 78464 Konstanz (DE).

(72) Inventors; and

Published:

- with international search report

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): BUHR, Wilm
[DE/DE]; Zum Kirchenwald 7, 78465 Konstanz (DE).
SENN-BILFINGER, Jörg [DE/DE]; Sämtisstrasse 7,
78464 Konstanz (DE). ZIMMERMANN, Peter, Jan
[DE/DE]; Zum Lorchental 43/1, 78315 Radolfzell (DE).

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

(54) Title: 8-SUBSTITUTED IMIDAZOPYRIDINES

(57) Abstract: The invention relates to 8-substituted imidazopyridines of a certain formula(1), in which the substituents and symbols have the meanings indicated in the description. The compounds have gastric secretion inhibiting and excellent gastric and intestinal protective action properties.

WO 2004/046144 A1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP 03/12787601
99A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D471/04 A61P1/04

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61P

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

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

PAJ, WPI Data, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 89 00570 A (BYK GULDEN LOMBERG CHEM FAB) 26 January 1989 (1989-01-26) cited in the application page 35 and 36 claims; examples 1-46	1-10
X	EP 0 368 158 A (BYK GULDEN LOMBERG CHEM FAB) 16 May 1990 (1990-05-16) cited in the application page 22, table 2 claims; examples 1-60	1-10
X	WO 88 08843 A (BYK GULDEN LOMBERG CHEM FAB) 17 November 1988 (1988-11-17) cited in the application pages 24 and 25 claims; examples 1-24	1-10

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

* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

19 February 2004

Date of mailing of the international search report

27/02/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5518 Patentkanal 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-6040, Tx. 31 881 epo nl,
Fax (+31-70) 340-6018

Authorized officer

Schmid, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 03/12787

102
100

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

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

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 10 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATI NAL SEARCH REPORT

International
PCT/EP 03/12787123
101

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 8900570	A	26-01-1989	AT 145907 T 15-12-1996
			AU 615666 B2 10-10-1991
			AU 2126188 A 13-02-1989
			CA 1327796 C 15-03-1994
			CN 1031842 A 22-03-1989
			DE 3855692 D1 16-01-1997
			DK 12190 A 15-01-1990
			WO 8900570 A1 26-01-1989
			EP 0299470 A1 18-01-1989
			EP 0370056 A1 30-05-1990
			HU 52097 A2 28-06-1990
			IL 87118 A 31-01-1993
			JP 2504271 T 06-12-1990
			JP 2656101 B2 24-09-1997
			NO 900202 A 15-01-1990
			NZ 225417 A 27-08-1991
			PH 24492 A 18-07-1990
			PT 87988 A ,B 30-06-1989
			US 5112834 A 12-05-1992
			ZW 9788 A1 16-11-1988
			ZA 8805129 A 16-01-1989
EP 0368158	A	16-05-1990	AU 4634789 A 28-05-1990
			WO 9005136 A1 17-05-1990
			EP 0368158 A1 16-05-1990
WO 8808843	A	17-11-1988	AU 1686088 A 06-12-1988
			WO 8808843 A2 17-11-1988
			EP 0290003 A2 09-11-1988
			PT 87426 A ,B 31-05-1989
			ZA 8803169 A 08-11-1988

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

124
102

Applicant's or agent's file reference 1142WOORD01	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA416)	
International application No. PCT/EP 03/12787	International filing date (day/month/year) 15.11.2003	Priority date (day/month/year) 19.11.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D471/04		EINGANG/RECEIVED 09. März 2005 Gewerbl. Rechtsschutz/ Intellectual Property ALTANA Pharma AG
Applicant ALTANA PHARMA AG et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.
- ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).
- These annexes consist of a total of sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:
- I ☒ Basis of the opinion
 - II ☐ Priority
 - III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
 - IV ☐ Lack of unity of invention
 - V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
 - VI ☐ Certain documents cited
 - VII ☐ Certain defects in the international application
 - VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 21.05.2004	Date of completion of this report 08.03.2005
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2369 - 0 Tlx 523656 epmu d Fax +49 89 2369 - 4466	Authorized Officer Schmid, A Telephone No. +49 89 2369-6591 

105
103

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/EP 03/12787

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17):*

Description, Pages

1-27 as originally filed

Claims, Numbers

1-10 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

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

- ☐ contained in the international application in written form.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
☐ the claims, Nos.:
☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

106
104

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 03/12787**

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

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:
- ☐ the entire international application,
 - ☒ claims Nos. 10
because:
 - ☒ the said international application, or the said claims Nos. 10 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet
 - ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
 - ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
 - ☐ no international search report has been established for the said claims Nos.
2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:
- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.
 - ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-10
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-10
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-9
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, Inventive step and Industrial applicability

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

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, Inventive step or Industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

- 1) The closest prior art represented by D1 to D3 discloses compounds similar to the present ones which have been excluded by the applicant in the present application (cf. various provisos).

Accordingly the present subject-matter is novel pursuant to Article 54(1)(2) EPC.

- 2) D1 to D3 also concern the treatment of gastric and intestinal diseases. The compounds disclosed there exhibit an excellent activity as regards the lowering of the acid secretion (cf. D1, pages 35 and 26, D2, page 22, table 2, D3, pages 24 and 25).

Accordingly a skilled person looking for alternative compounds would surely try to vary the already known structure in order to new compounds having the same effect. As argued by the applicant (cf. present page 20, 3rd paragraph) the present compounds are superior to the compounds of the prior art. However, no comparison tests have been put forward in order to prove this allegation.

Therefore, without a clear proof compared to structurally closest compounds (cf. decision of the Board of Appeal T181/82) no inventive step can be acknowledged with regard to Article 56 EPC.

- 3) For the assessment of the present claim 10 on the question whether it is industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

UW:

109
107

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

WRITTEN OPINION
(PCT Rule 66)

To:

ALTANA PHARMA AG
Byk-Gulden-Strasse 2
D-78467 KONSTANZ
ALLEMAGNE

Poststelle
Eingang
03.SEP 2004

Date of mailing
(day/month/year)

02.09.2004

= 02.12.04 ✓

not. So

Applicant's or agent's file reference
1142WOORD01

REPLY DUE

within 3 month(s)
from the above date of mailing

International application No.
PCT/EP 03/12787

International filing date (day/month/year)
15.11.2003

Priority date (day/month/year)
19.11.2002

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07D471.04

EINGANG
RECEIVED

03. Sep. 2004

Applicant

ALTANA PHARMA AG et al.

Gewerblicher
Rechtsschutz

1. This written opinion is the first drawn up by this International Preliminary Examining Authority.

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

- I ☒ Basis of the opinion
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

3. The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

When? See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension, see Rule 66.2(d).

How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 66.8 and 66.9.

Also: For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4.
For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4 bis.
For an informal communication with the examiner, see Rule 66.6.

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.

4. The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 69.2 is: 19.03.2005

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80299 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523056 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Schmid, A

Formalities officer (incl. extension of time limits)
Breil, S
Telephone No. +49 89 2399-7271



46
108

WRITTEN OPINION

International application No. PCT/EP 03/12787

I. Basis of the opinion

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this opinion as "originally filed"*):

Description, Pages

1-27 as originally filed

Claims, Numbers

1-10 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

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

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This opinion has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

6. Additional observations, if necessary:

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

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been and will not be examined in respect of:

HT
109

WRITTEN OPINION

International application No. PCT/EP 03/12787

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 10

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 10 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

2. A written opinion cannot be drawn due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the Standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

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

1. Statement

Novelty (N)	Claims	
Inventive step (IS)	Claims	1-10
Industrial applicability (IA)	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item III

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

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

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

- 1) The closest prior art represented by D1 to D3 discloses compounds similar to the present ones which have been excluded by the applicant in the present application (cf. various provisos).

Accordingly the present subject-matter is novel pursuant to Article 54(1)(2) EPC.

- 2) D1 to D3 also concern the treatment of gastric and intestinal diseases. The compounds disclosed there exhibit an excellent activity as regards the lowering of the acid secretion (cf. D1, pages 35 and 26, D2, page 22, table 2, D3, pages 24 and 25).

Accordingly a skilled person looking for alternative compounds would surely try to vary the already known structure in order to new compounds having the same effect. As argued by the applicant (cf. present page 20, 3rd paragraph) the present compounds are superior to the compounds of the prior art. However, no comparison tests have been put forward in order to prove this allegation.

Therefore, without a clear proof compared to structurally closest compounds (cf. decision of the Board of Appeal T181/82) no inventive step can be acknowledged with regard to Article 56 EPC.

- 3) For the assessment of the present claim 10 on the question whether it is industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

114
112

List of Inventors

Invention: 1142

- 1 Address: Dr. Peter Jan Zimmermann, Zum Lerchentel 43/1, 78315 Radolfzell, DE
Profession: Chemist
Nationality: DE
- 2 Address: Dr. Wilm Buhr, Zum Kirchenwald 7, 78465 Konstanz, DE
Profession: Chemist
Nationality: DE
- 3 Address: Dr. Jörg Senn-Bilfinger, Söntlestraße 7, 78464 Konstanz, DE
Profession: Chemist
Nationality: DE
- 4 Address: Dr. Wolfgang-Alexander Simon, Schubertstraße 17, 78464 Konstanz, DE
Profession: Biologist
Nationality: DE
- 5 Address: Dr. Stefan Postius, Austraße 4b, 78467 Konstanz, DE
Profession: Medical doctor
Nationality: DE
- 6 Address: Prof. Dr. Wolfgang Kromer, Hinterhauserstr. 5, 78464 Konstanz, DE
Profession: Medical doctor
Nationality: DE

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

		USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓	MODELO DE UTILIDAD	()	()
- 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. X		()	()
- 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 Responsable:

Claudia M Neiva

Fecha:

Folio 118

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderado(a) y/o Representante
ALTANA PHARMA AG.

REFERENCIA:	Radicación No.	05 58559
	Solicitud Internacional	PCT/EP2003/012787
	Fecha límite inicio fase Nacional	19 - 06 - 2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	670
	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

12 AGO. 2005


ALIX CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

557

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

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