

Q.F.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

05-55316

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO

N- ALQUILO - 4 - METILENEAMINO - 3 - HIDROXILO - 2 - PIRIDONAS
COMO ANTIMICROBIANOS.

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

C07D 213/69 A61K31/4427;
A61P31/00.

71. SOLICITANTE

THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

DOMICILIO

CINCINNATI, OHIO, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTA, D.C., JUNIO 8-2005

SS

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT**

ENTRADA EN FASE NACIONAL 09-06-05

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I ☐ Capítulo II

2

**SOLICITANTE
(71)**

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

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

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

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Número 39.779.452T.P 68228

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: **VER ANEXOS**
Dirección:
Nacionalidad o domicilio:

Folio 3

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2003/035622 Fecha 7 de noviembre de 2003

Publicación Internacional No. WO 2004/043927 A1 Fecha 27 de mayo de 2004

6 TITULO (54) N-ALQUILO -4- METILENEAMINO -3- HIDROXILO -2- PIRIDONAS COMO
ANTIMICROBIANOS.

7 Clasificación Internacional (51) C07D 213/69 A61K31/4427 A61P31/00

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen
Estados Unidos
de América

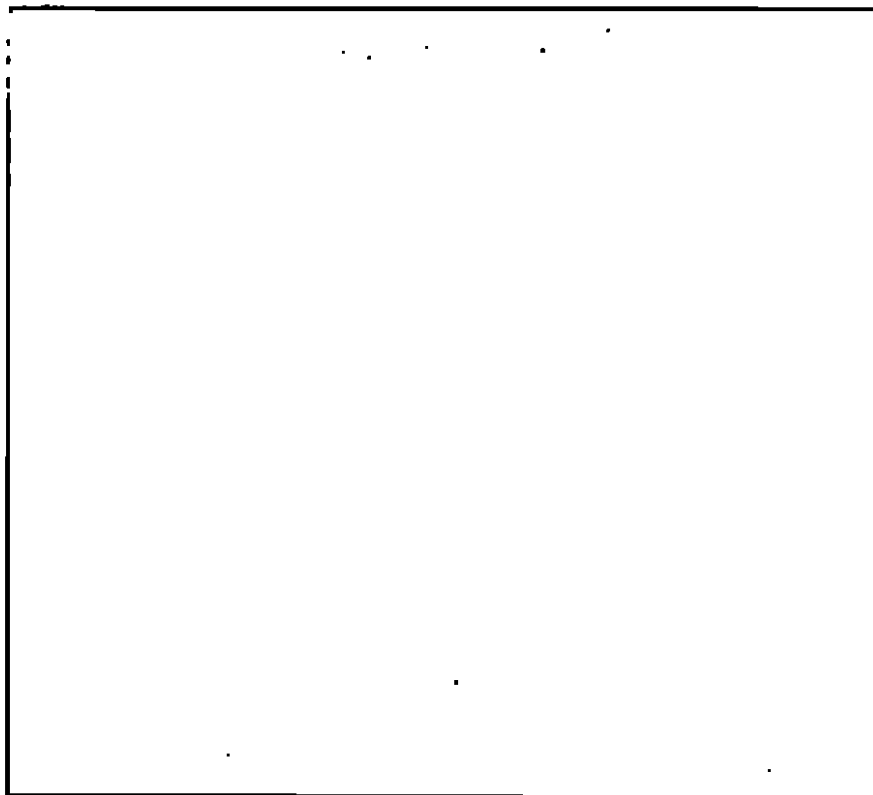
(32) Fecha
9 de noviembre de 2002

(31) Número de Solicitud
60/425,070

9 Comprobante de pago No. 05 - 34.528 **Fecha** 11 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 Prot. 15.628
- ☐ Poderes si fuera el caso Protocolo No. 15.698
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: *Jimena Escobar Uribe*

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

As. 2831/PCT

2831

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05055316 00000000 Folios: 95
Fecha (AMD): 2005-06-08 12:19:03
Tramite : 011 PCT-PATENT 370 FASE NACT 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 34,528
FECHA : MAYO 11 DE 2005

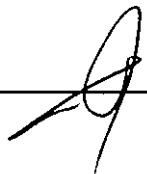
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	37352136	10/05/2005	6,916,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS

INVENTORES

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

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

Clase: C07D 213/69


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

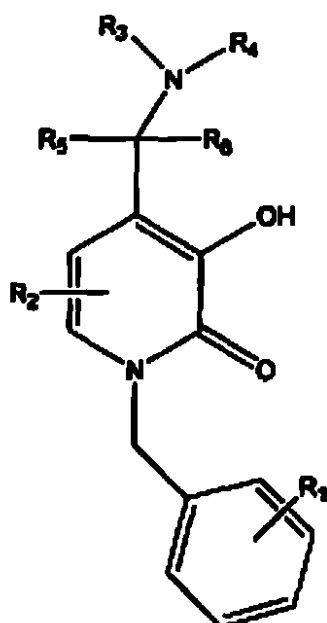
Folio 5 extracto
66

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Compuestos de la Fórmula (I):

5

10



15

son efectivos para el tratamiento de infecciones
microbianas.

7
6

N-ALQUILO-4-METILENEAMINO-3-HIDROXILO-2-PIRIDONAS COMO
ANTIMICROBIANOS

CAMPO DE LA INVENCION

5

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

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

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

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

\$

7

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

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

15

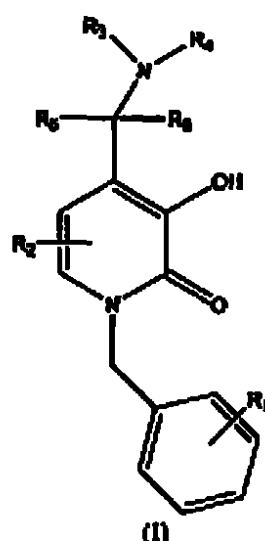
BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La invención proporciona compuestos que son
potentes inhibidores de la bMAP, efectivos para tratar
20 infecciones microbianas. En particular, la invención se
refiere a compuestos que tienen una estructura de
conformidad con la Fórmula (1):

25

A
B

5



10

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

15

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

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

10.
9

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

I. Términos y definiciones:

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

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

10 "Alquilo" es una cadena de hidrocarburo saturado que tiene de 1 a 15 átomos de carbono, de preferencia de 1 a 10, con mayor preferencia de 1 u 4 átomos de carbono. "Alqueno" es una cadena de hidrocarburo que tiene por lo menos un doble enlace carbono-carbono (de preferencia
15 sólo uno) y que tiene de 2 a 15 átomos de carbono, de preferencia de 2 a 10, con mayor preferencia de 2 a 4 átomos de carbono. "Alquino" es una cadena de hidrocarburo que tiene por lo menos un triple enlace carbono-carbono (de preferencia sólo uno) y que tiene de 2 a 15 átomos de
20 carbono, de preferencia de 2 a 10, con mayor preferencia de 2 a 4 átomos de carbono. Las cadenas alquilo, alqueno y alquino (mencionadas en general como "cadenas de hidrocarburos") pueden ser rectas o ramificadas y pueden estar sin sustituir o sustituidas. Las cadenas alquilo,
25 alqueno y alquino ramificadas tienen una o dos ramificaciones, de preferencia una ramificación. Las cadenas preferidas son alquilo. Cada una de las cadenas

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

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

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

"Arilo" es un anillo de hidrocarburo aromático.
Los anillos arilo son sistemas de anillos monocíclicos o

12
11

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

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

"Cicloalquilo" es un anillo de hidrocarburo saturado o insaturado. Los anillos cicloalquilo no son aromáticos. Los anillos cicloalquilo son monocíclicos o

son sistemas de anillos bicíclicos fusionados, espiro o puenteados. Los anillos cicloalquilo monocíclicos contienen aproximadamente de 3 a 9 átomos de carbono, de preferencia de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo. Los
5 anillos cicloalquilo bicíclicos contienen de 7 a 17 átomos de carbono, de preferencia de 7 a 12 átomos de carbono en el anillo. Los anillos cicloalquilo bicíclicos comprende anillos de 4, 5, 6 ó 7 miembros fusionados con anillos de 5, 6 ó 7 miembros. Los anillos cicloalquilo
10 pueden estar sin sustituir o sustituidos con 1 a 4 sustituyentes en el anillo. El anillo cicloalquilo puede estar sustituido con halo, clavo, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, fenilo, ceto, hidroxilo, carboxilo, amino, acilamino, ariloxi, heteroariloxi o cualquier combinación
15 de los mismos. Los anillos cicloalquilo preferidos incluyen ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

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

"Haloalquilo" es un hidrocarburo de cadena recta, ramificada o cíclico, sustituido con uno o más sustituyentes halo. Se prefieren los haloalquilos C_1-C_{12} ; con mayor preferencia los haloalquilos C_1-C_2 y aún con
25 mayor preferencia los haloalquilos C_1-C_3 . Los sustitutos halo preferidos son flúoro y cloro. El haloalquilo mayormente preferido es trifluorometilo.

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

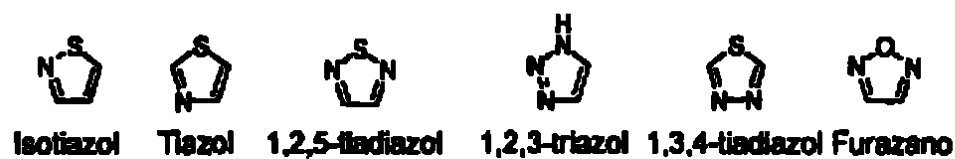
El término "heteroalquilo" se refiere a cadenas saturadas o insaturadas que contienen carbono y por lo menos un heteroátomo, en las que no se observan heteroátomos adyacentes. Las cadenas heteroalquilo contienen de 2 a 15 átomos (carbono y heteroátomos) en la cadena, de preferencia de 2 a 10, con mayor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

espirociclo, amino, acilamino, amido, ceto, tioceto, ciano o cualquier combinación de los mismos.

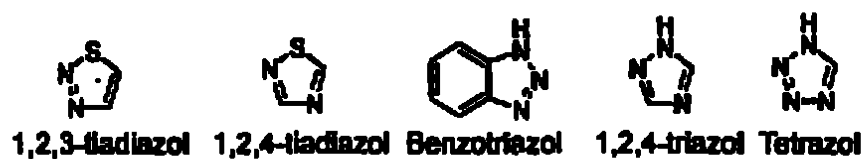
El "heteroarilo" es un anillo aromático que contiene átomos de carbono y de 1 a aproximadamente 6 heteroátomos en el anillo. Los anillos heteroarilo son monocíclicos o sistemas de anillos bicíclicos fusionados. Los anillos heteroarilo monocíclicos contienen aproximadamente de 5 a 9 átomos (carbono y heteroátomos), de preferencia 5 ó 6 átomos, en el anillo. Los anillos heteroarilo bicíclicos contienen de 8 a 17 átomos, de preferencia de 8 a 12 átomos, en el anillo. Los anillos heteroarilo bicíclicos incluyen sistemas de anillos en donde un anillo es heteroarilo y el otro anillo es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. Los sistemas de anillos heteroarilo bicíclicos constan de anillos de 5, 6 ó 7 miembros fusionados con anillos de 5, 6 ó 7 miembros. Los anillos heteroarilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con 1 a 4 sustituyentes en el anillo. Los heteroarilos pueden estar sustituidos con halo, ciano, nitro, hidroxilo, carboxilo, amino, acilamino, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, fenilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi o cualquier combinación de los mismos. Los anillos heteroarilo preferidos incluyen, en forma no exclusiva, los siguientes:

25

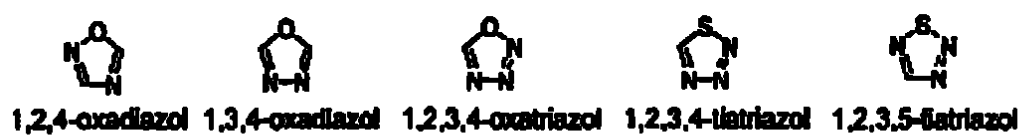




5



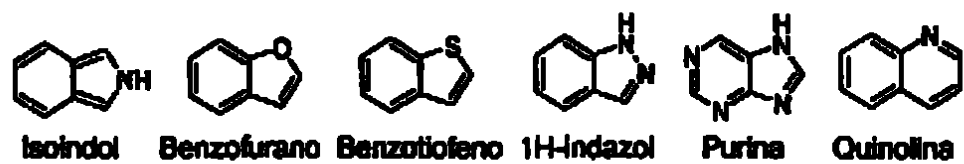
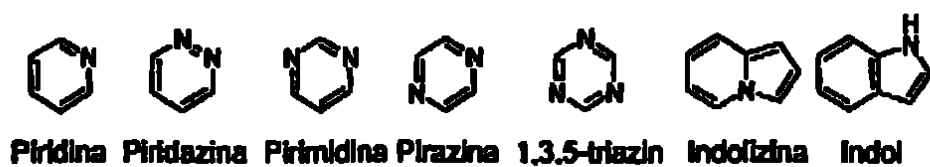
10



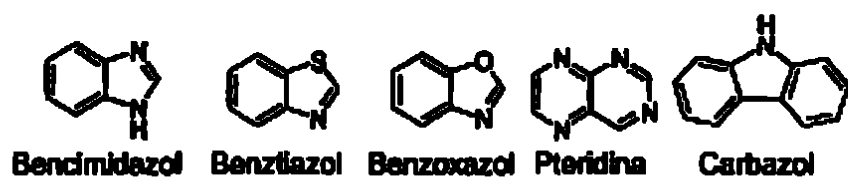
15

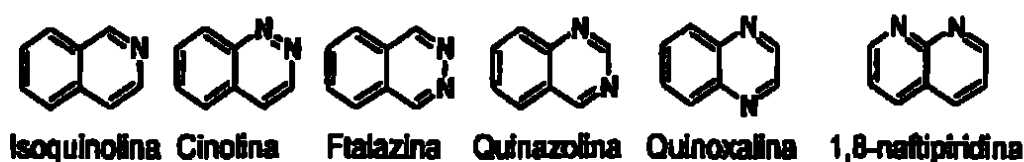


20

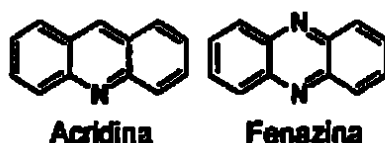


25





5

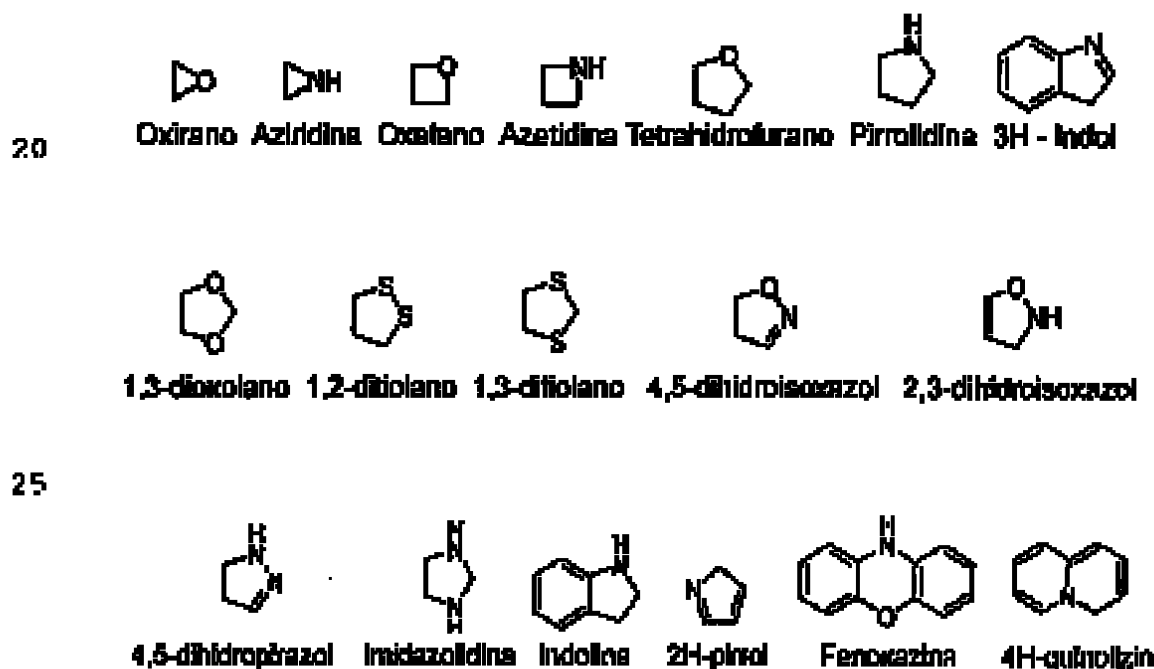


"Heteroariloxi" es un radical oxígeno que tiene
 10 un sustituyente heteroarilo (es decir, -O-heteroarilo).
 Los grupos heteroariloxi preferidos incluyen (por
 ejemplo) piridiloxi, furaniloxi, (tioten)oxi,
 (oxazol)oxi, (tiazol)oxi, (isoxazol)oxi, pirimidiniloxi,
 piraziniloxi y benzotiazoliloxi.

15 "Heterocicloalquilo" es un anillo saturado o
 insaturado que contiene átomos de carbono y de 1 a
 aproximadamente 4 (de preferencia de 1 a 3) heteroátomos
 en el anillo. Los anillos heterocicloalquilo no son
 aromáticos. Los anillos heterocicloalquilo son
 20 monocíclicos o son sistemas de anillos bicíclicos
 fusionados, espiro o de puente. Los anillos
 heterocicloalquilo monocíclicos contienen aproximadamente
 de 3 a 9 átomos (carbono y heteroátomos), de preferencia
 de 5 a 7 átomos en el anillo. Los anillos
 25 heterocicloalquilo bicíclicos contienen de 7 a 17 átomos,
 de preferencia de 7 a 12 átomos en el anillo. Los anillos
 heterocicloalquilo bicíclicos contienen aproximadamente

16
17

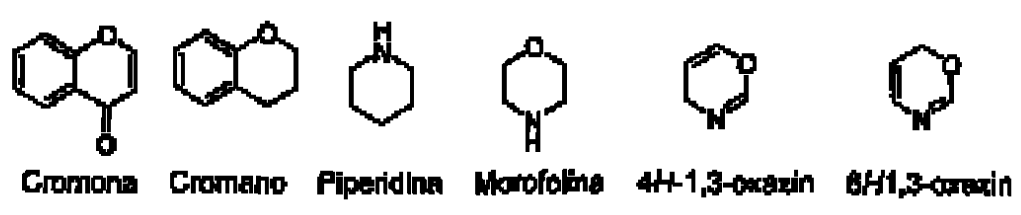
de 7 a 17 átomos en el anillo, de preferencia de 7 a 12 átomos en el anillo. Los anillos heterocíclicoalquilo bicyclicos pueden ser sistemas anulares fusionados, espiro o de puente. Los anillos heterocíclicoalquilo bicyclicos preferidos constan de anillos de 5, 6 ó 7 miembros fusionados con anillos de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



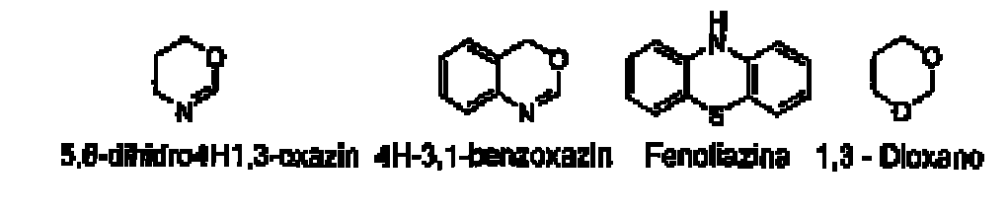
5



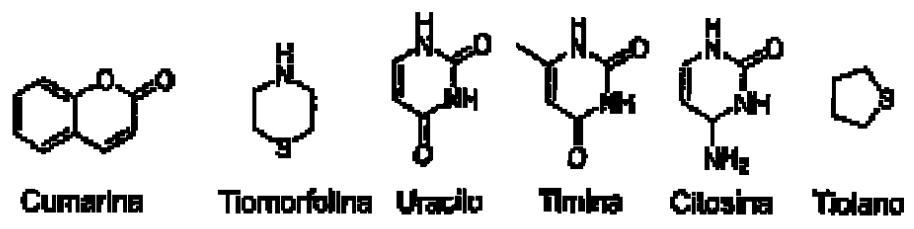
10



15



20



25





1,2-benzisoxazolin Benzisultama

5 "Espirociclo" es un sustituyente birradical alquilo o heteroalquilo de un alquilo o heteroalquilo, en el cual el sustituyente birradical está unido geminalmente y en el cual el sustituyente birradical forma un anillo que contenga de 4 a 9 átomos (carbono o
10 heteroátomo), de preferencia 5 ó 6 átomos.

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

1. Enoles (OH unido a un carbono que tiene un doble enlace).
2. Grupos amino unidos a un carbono que tiene un doble enlace (excepto vinil amidas y
20 análogos).
3. Más de un grupo hidroxilo, amino o amido unido a un solo carbono (excepto en donde dos átomos de nitrógeno están unidos a un solo átomo de carbono y los tres átomos son átomos
25 de un anillo heterocicloalquilo).

21
20

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

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

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

20 Estas sales son muy conocidas para el técnico con experiencia, y, por lo tanto, éste puede preparar cualquier número de sales que se conozcan en la técnica. Además, se admite que el técnico con experiencia puede preferir una sal con respecto a otra por razones de solubilidad, 25 estabilidad, facilidad de formulación y lo semejante. La determinación y optimización de estas sales está al alcance de la práctica del técnico con experiencia.

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

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

Un "éster biohidrolizable" es un éster de un compuesto objeto de la presente invención con ácido carboxílico, en donde el éster no interfiere con la actividad del compuesto o en donde el éster es convertido

con facilidad por un animal, para producir un compuesto farmacéuticamente activo. Estos ésteres incluyen ésteres de alquilo de cadena corta, aciloxi-alquil ésteres de cadena corta (por ejemplo, acetoximetilo, acetoxietilo, 5 aminocarboniloximetilo, pivaloiloximetilo y pivaloiloxietil ésteres), lactonil ésteres (por ejemplo, ftalidil y tioftalidil ésteres), alcoxiaciloxialquil ésteres de cadena corta (por ejemplo, metoxycarboniloximetilo, etoxycarboniloxietilo o 10 isopropoxycarboniloxietil ésteres), alcoxialquil ésteres, ésteres de colina y alquilacilaminoalquil ésteres (por ejemplo, acetamidometil ésteres).

Un "solvato" es un complejo formado por la combinación de un soluto (por ejemplo, un compuesto de la 15 Fórmula (I)) y un solvente (por ejemplo, agua). Véase J. Honig y col., The Van Nostrand Chemist's Dictionary (Diccionario del químico de Van Nostrand), pág. 650 (1953). Los solventes farmacéuticamente aceptables utilizados de conformidad con esta invención incluyen 20 aquéllos que no interfieren con la actividad biológica del compuesto de la invención (por ejemplo, agua, etanol, ácido acético, N,N-dimetilformamida y otros que el técnico con experiencia conoce o puede determinar).

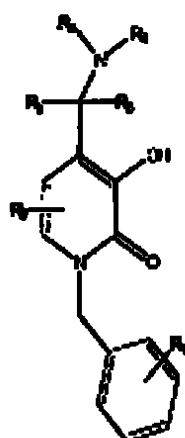
Los términos "isómero óptico", "estereoisómero" y 25 "diastereómero" tienen significados aceptados en la técnica estándar (véase, por ejemplo, Hawley's Condensed Chemical Dictionary (Diccionario condensado de química de

Hawley's), 11a. Ed.). La ilustración de las formas protegidas específicas y de otros derivados de los compuestos de la presente invención no pretende ser limitativa. La aplicación de otros grupos protectores
5 útiles, sales, etc. está al alcance de la capacidad de los técnicos con experiencia.

II. Compuestos

La invención objeto de la patente se refiere a compuestos de la Fórmula (1):

10



15

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

Cada R^1 es seleccionado independientemente de hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, carboxi, ceto, tioceto, amino, acilamino, acilo, amido, fonilo, ariloxi,
25 alquilo, alquenilo, alquínilo, heteroalquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo. En una modalidad, R es hidrógeno.

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

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

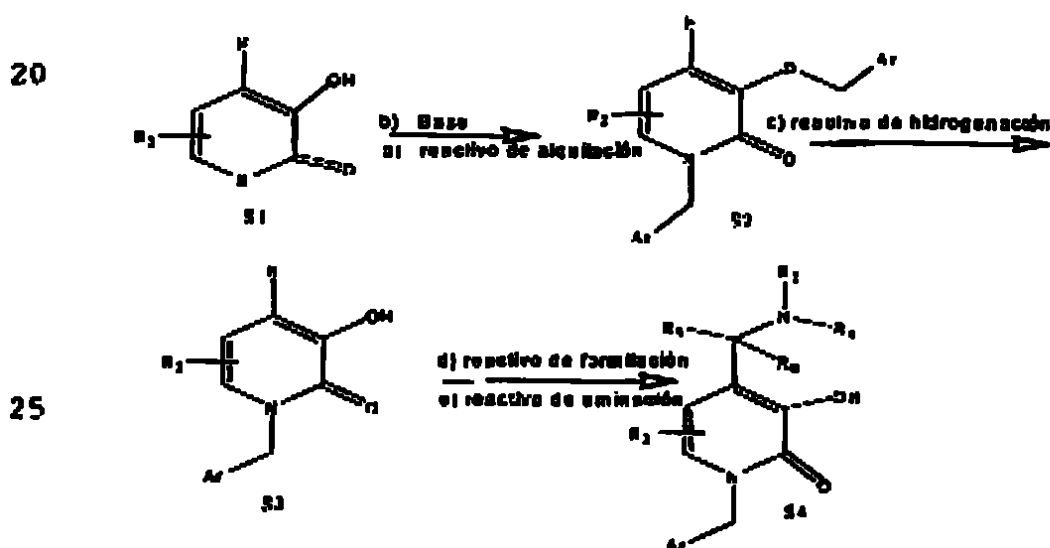
Cada R^5 y R^6 es seleccionado independientemente de hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, carboxi, ceto, tioceto, amino, acilamino, acilo, amido, fenilo, arilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y

heterocicloalquilo. En una modalidad, cada R^5 y R^6 son hidrógeno.

III. Preparación del Compuesto:

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

Esquema General

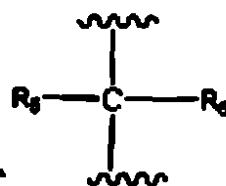


En el Esquema General I, la materia prima S1 es conocida, obtenida mediante métodos conocidos, o está disponible en el mercado. S1 es protegido al someterlo a un agente de alquilación en presencia de una base de alcohol solvente para producir el compuesto S2, donde "Ar" es definido como una entidad arilo. Como se utiliza en la presente, "agente de alquilación" significa un agente que reacciona con S1 y da como resultado el nitrógeno y el hidroxilo de S1 para formar una nueva unión carbono-nitrógeno y carbono-oxígeno, respectivamente. Ejemplos no restrictivos de un agente de alquilación incluyen halometilenoarilo or halometilenoheteroarilo. Un ejemplo de alcohol solvente es el metanol. Ejemplos adecuados de base incluyen los siguientes: hidróxido de potasio, carbonato de potasio, potasio ter-butoxido, metóxido de sodio y Triton B.

A su vez, S2 es selectivamente desprotegido mediante un agente de hidrogenación para obtener S3. Como se utiliza en la presente, "agente de hidrogenación" significa agregar un átomo de hidrógeno a otro residuo de átomo como carbono. Un ejemplo adecuado de agentes de hidrogenación incluye paladio en carbono o rodio en carbono, en un metanol solvente y en gas hidrógeno.

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

de formilación" significa un agente que transfiera una



unidad de metileno " CH_2 " o " ~~~~~ ". Ejemplos de agentes de formilación que responden a esta ausencia de limitación son el parformaldehído, formaldehído, Ácido fórmico-formamida, formilimidazole, p-nitrofenil formiato. Alternativamente, se puede utilizar cualquier aldehído ($\text{R}-\text{CHO}$) como agente de formilación en esta aplicación. El resultado es que la unidad de metileno se ramifica más aún en función del aldehído que se utiliza.

10 Estos agentes de formulación están disponibles en el mercado o se pueden obtener mediante métodos conocidos. Como se utiliza en la presente, "agente de aminación" significa cualquier amina primaria de la fórmula NHR^3 o amina secundaria de la fórmula NR^3R^4 . Estas aminas están
15 disponibles en el mercado o se pueden obtener mediante métodos conocidos. Por ejemplo, muchas de tales aminas se pueden identificar usando las bases de datos ChemOffice WebServer y ChemACX. Estas aminas se pueden modificar más aún mediante métodos conocidos en la especialidad.

20 Estos pasos pueden variar para aumentar el rendimiento del producto deseado. La elección prudente de reactivos, solventes, y temperaturas que realice el técnico con experiencia es un componente importante para lograr cualquier síntesis exitosa. La determinación de
25 las condiciones óptimas, etc., es de rutina. Por lo

tanto, el técnico con experiencia puede hacer diversos compuestos utilizando la guía de los esquemas descritos con anterioridad.

Se conoce que el técnico con experiencia en
5 química orgánica puede realizar fácilmente los manejos habituales de compuestos orgánicos sin instrucciones adicionales; esto es, dichos manejos comunes están comprendidos dentro del alcance y práctica del técnico con experiencia. Estos incluyen, pero no se limitan a la
10 reducción de compuestos de carbonilo a sus alcoholes correspondientes, oxidaciones de hidroxilos y lo similar, acilaciones, sustituciones aromáticas electrofílicas y nucleofílicas, eterificaciones, esterificación, saponificación y lo similar. Los ejemplos de estos manejos
15 se consideran en los textos habituales como March, Advanced Organic Chemistry (Química Orgánica avanzada) (Wiley), Carey y Sundberg, Advanced Organic Chemistry (Química Orgánica avanzada) (Vol. 2) y otras referencias de la especialidad que el técnico con experiencia conozca.

20 El técnico con experiencia apreciará fácilmente que algunas reacciones se realizan mejor cuando otra funcionalidad potencialmente reactiva en la molécula está enmascarada o protegida, evitando así cualquier reacción secundaria no deseada o aumentando la reacción producida.
25 El técnico con experiencia muchas veces utiliza grupos protectores para lograr esos mayores rendimientos o para evitar las reacciones no deseadas. Estas reacciones se

describan en la literatura y también son bien conocidos dentro del alcance del técnico con experiencia. Los ejemplos de muchos de estos manejos se encuentran por ejemplo en T. Greene, Protecting Groups in Organic
5 Synthesis (Grupos protectores en síntesis orgánica).

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

Además, se admite que un isómero óptico, incluidos el diastereómero y el enantiómero o el estereoisómero, puede tener propiedades favorables con respecto a otro. Así que, al describir y reclamar la invención, cuando se describe una mezcla racémica, se
20 considera evidentemente que los dos isómeros ópticos, incluidos el diastereómero y el enantiómeros o el
25

31
30

estereoisómero sustancialmente libres del otro, se describen y reclaman también.

IV. Métodos de uso:

5 Los compuestos de la presente invención son útiles como agentes antimicrobianos. Dejando de lado la teoría, estos compuestos podrían actuar como agentes quelantes del ion de cobalto de la localización activa del bMap. Como agentes quelantes, estos compuestos
10 podrían actuar como inhibidores de metaloenzimas.

V. Composiciones:

Las composiciones de esta invención contienen:

- (a) Una cantidad segura y eficaz de un
15 compuesto de la invención.
- (b) un portador farmacéuticamente aceptable.

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

Una "cantidad segura y eficaz" de un compuesto
25 de una fórmula (1) se refiere a una cantidad que es eficaz para destruir o suprimir la reproducción de microorganismos en un animal, de preferencia en un

mamífero, con mayor preferencia un ser humano, sin efectos secundarios excesivamente adversos (tales como: toxicidad, irritación o reacción alérgica), acorde con una relación de riesgo y beneficio razonable cuando se la utiliza en la forma de esta invención. Es obvio que la "cantidad segura y eficaz" específica variará con factores tales como la condición particular que será tratada, el estado físico del paciente, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia concomitante (en caso de que la haya), la forma de dosificación específica que será utilizada, el portador empleado, la solubilidad del compuesto de la fórmula (I) de la presente y del régimen de dosificación que se desea para la composición.

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

33
32

los portadores farmacéuticamente aceptables deben tener una pureza suficientemente elevada y una toxicidad suficientemente baja para poder ser administrados al animal, de preferencia al mamífero, con mayor preferencia
5 al ser humano a tratar.

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

25 La elección de los portadores farmacéuticamente aceptables a ser utilizados junto con el presente

compuesto se determinará básicamente dependiendo de la forma de administración del compuesto.

Si el compuesto en cuestión se va a inyectar, el portador farmacéuticamente aceptable preferido es una
5 solución salina fisiológica y estéril con un agente de suspensión compatible con la sangre cuyo pH se ajusta aproximadamente a 7.4.

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

Las composiciones de esta invención se suministran de preferencia en forma de dosificación unitaria. Como se utiliza en la presente, una "forma de dosificación unitaria" es una composición de esta
25 invención que contiene una cantidad de un compuesto de la fórmula (I) que es adecuado para administrarlo a un animal, de preferencia a un mamífero, con mayor

preferencia a un ser humano, en una sola dosis, según la buena práctica médica. De preferencia, estas composiciones contienen aproximadamente entre 5 mg y aproximadamente 1000 mg, preferiblemente entre 10 mg y 5 aproximadamente 500 mg y con una preferencia todavía mayor de entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 300 mg de un compuesto con la Fórmula (I).

Las composiciones de esta invención pueden estar en cualquiera de las diversas formas adecuadas, por ejemplo, para la administración oral, rectal, tópica, 10 nasal, ocular o parenteral. Dependiendo de la vía de administración en particular que se desea, se pueden utilizar una variedad de portadores farmacéuticamente aceptables que se conocen bien en la industria. Estos 15 incluyen cargas, diluyentes, hidrótrofos, agentes de superficie activa y sustancias encapsulantes sólidas o líquidas. Se pueden incluir materiales farmacéuticamente activos opcionales, que interfieran notablemente con la actividad inhibidora del compuesto de la fórmula (I). La 20 cantidad de portador empleado junto con el compuesto de la Fórmula (I) es suficiente para proporcionar una cantidad práctica de material para administración por dosis unitaria del compuesto de la Fórmula (I). Las técnicas y composiciones para preparar las formas de dosificación 25 útiles en los métodos de esta invención se describen en las siguientes referencias y se considera que todas ellas están incorporadas como referencia en la presente: Modern

Pharmaceutics (Farmacéutica moderna), Capítulo 9 y 10
(Benker & Rhodes, editores, 1979); Lieberman y col.:
Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Formas de dosaje
farmacéutico: tabletas) (1981); y Ansel: Introduction to
5 Pharmaceutical Dosage Forms (Introducción a formas de
dosaje farmacéutico: tabletas) 2a. edición (1976).

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

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

25 Las composiciones orales también incluyen soluciones, emulsiones, suspensiones líquidas y lo similar. Los portadores farmacéuticamente aceptables

adecuados para la preparación de estas composiciones se conocen bien en la técnica. Los componentes típicos de portadores para jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones incluyen etanol, glicerol, propilenglicol, 5 polietilenglicol, sacarosa líquida, sorbitol y agua. Para una suspensión, los típicos agentes de suspensión incluyen metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, Avicel™ RC-591, tragacanto y alginato de sodio; los agentes humectantes típicos incluyen lecitina y polisorbato 60; y 10 los conservadores típicos incluyen metilparabén y benzoato de sodio. Las composiciones líquidas orales también pueden contener uno o más componentes, como los edulcorantes, agentes saborizantes y colorantes anteriormente expuestos.

Estas composiciones también pueden recubrirse 15 por los métodos convencionales, normalmente con recubrimientos que dependen del tiempo y del pH de tal forma que el presente compuesto se libere en el tracto gastrointestinal cerca del punto de administración tópica deseada o en intervalos para prolongar la acción deseada. 20 Estas formas de dosificación normalmente incluyen, en forma enunciativa, uno o más de los siguientes: ftalato-acetato de celulosa, ftalato de polivinilacetato, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, recubrimientos Eudragit®, ceras y goma laca.

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

Otras composiciones útiles para lograr el suministro sistémico de los presentes compuestos incluyen las formas de dosificación sublingual, bucal y nasal. Estas composiciones normalmente comprenden uno o más de las 5 sustancias de carga solubles, tales como: sacarosa, sorbitol y manitol; y aglutinantes tales como: acacia, celulosa microcristalina, carboximetil celulosa u hidroxipropil metil celulosa. También se pueden incluir los agentes deslizantes, lubricantes, edulcorantes, colorantes, 10 antioxidantes y saborizantes anteriormente descritos.

Las composiciones de esta invención también pueden administrarse a un sujeto en forma tópica, por ejemplo, colocando o dispersando la composición sobre el tejido epidérmico o epitelial del sujeto, o transdérmica, 15 mediante "parchos". Estas composiciones incluyen, por ejemplo, lociones, cremas, soluciones, geles y sólidos. Estas composiciones tópicas de preferencia contienen una cantidad segura y eficaz, por lo general, aproximadamente 0.1 % como mínimo y, de preferencia, aproximadamente 20 entre 1 % y 5 % del compuesto de la Fórmula (I). Los portadores adecuados para la administración tópica, de preferencia se quedan en la piel como una película continua y resisten frente a la transpiración o la inmersión en agua. Por lo general, el portador es 25 orgánico y capaz de contener el compuesto de la Fórmula (I) disperso o disuelto. El portador puede incluir

40
29

emolientes, emulsificantes, agentes espesantes y solventes farmacéuticamente aceptables y lo similar.

VI. Métodos de administración.

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

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

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

45

5

15

20

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

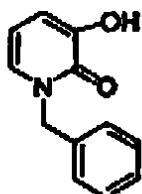
En todo lo anterior, es obvio que los compuestos de la invención pueden administrarse solos o como mezclas y que las composiciones pueden incluir además fármacos o excipientes adicionales según sea adecuado para la indicación.

25

VII. EJEMPLOS- Preparación del compuesto

Las siguientes subestructura y cuadro muestran la estructura de los Ejemplos de los compuestos 1 -a 38 realizados de conformidad con los procedimientos descriptos más adelante en el presente documento. Los grupos R o X utilizados para ilustrar los ejemplos del compuesto no necesariamente se correlacionan con los respectivos grupos R y X utilizados para describir las diferentes entidades de las reivindicaciones de la Fórmula (1).

A. Síntesis de intermedio preferido N-
10 bencilo-3-hidroxipiridín-2-uno



15

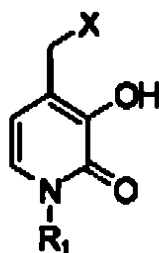
1-Bencilo-3-benciloxi-1H-piridín-2-one (Ghosh y col., J. Org. Chem. (Química orgánica) 1989, 54, 5073) es disuelto en metanol anhidro (10 mL) y se le agrega una
20 cantidad catalítica de Pd-C (0.1 %) a la solución completamente desgasificada. La mezcla es hidrogenada bajo un globo de hidrógeno, hasta que toda la materia prima se consume. A la finalización, la solución se filtra a través de Celite™. El solvente se retira al vacío y el residuo se
25 lava con éter para producir el compuesto deseado.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.15 (s, 2H), 6.14 (t, J = 7.2 Hz, 1H); 6.71 (m, 1H); 7.31 (m, 6H), 9.07 (s, 1H).

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

C. Ejemplos 1-38. Los ejemplos se preparan de acuerdo con el método descrito con anterioridad mediante la variación de la amina.

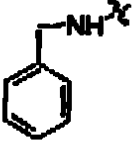
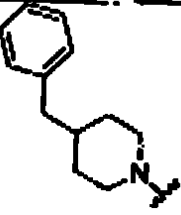
15

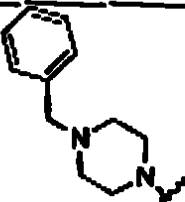
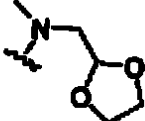
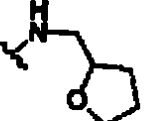
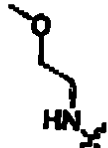
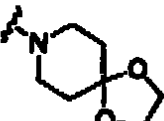


20

Ejemplo	R1	Fase A
<u>1</u>		

25

2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		

5	<u>9</u>		
	<u>10</u>		
10	<u>11</u>		
15	<u>12</u>		
	<u>13</u>		
20	<u>14</u>		
25	<u>15</u>		

47
46

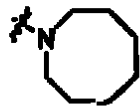
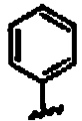
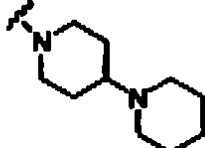
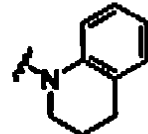
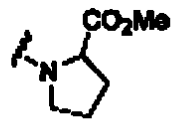
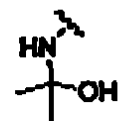
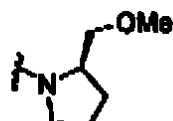
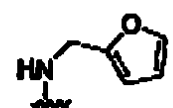
5

10

15

20

25

<u>16</u>		
<u>17</u>		
<u>18</u>		
<u>19</u>		
<u>20</u>		
<u>21</u>		
<u>22</u>		
<u>23</u>		

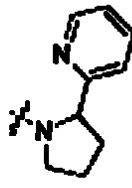
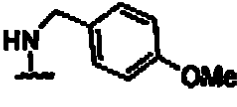
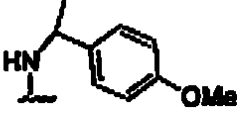
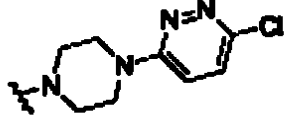
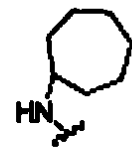
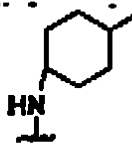
5

10

15

20

25

<u>24</u>		
<u>25</u>		
<u>26</u>		
<u>27</u>		
<u>28</u>		
<u>29</u>		
<u>30</u>		
<u>31</u>		

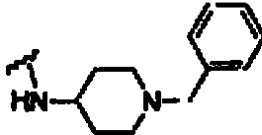
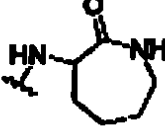
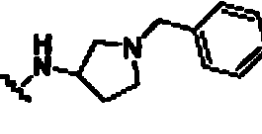
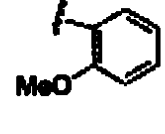
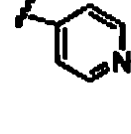
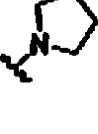
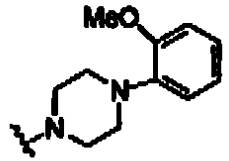
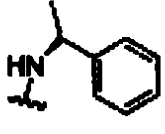
5

10

15

20

25

<u>32</u>		
<u>33</u>		
<u>34</u>		
<u>35</u>		
<u>36</u>		
<u>37</u>		
<u>38</u>		

Ejemplo 1. 1-bencilo-3-hidroxilo-4-piperidin-1-ilmetil-1H-piridin-2-uno ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.81 (m, 6H), 3.07 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 6.31 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.35 (m, 6H); ¹⁹F NMR (252 5 MHz, CD₃OD) δ 85.5; ¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ 21.3, 22.7, 51.8, 52.5, 53.1, 106.4, 117.4, 127.7, 128.0, 128.2, 128.9, 137.3, 147.4, 158.0; ES MS(M+1) 299.12; HRMS calculado para C₁₈H₂₂N₂O₂, 298.38. Encontrado (M+1) 299.17.

Ejemplo 2. 1-bencilo-3-hidroxilo-4-morfolin-1-ilmetil-1H-piridin-2-uno ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 3.25 (m, 4H), 3.81 (m, 4H), 4.18 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.31 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.35 (m, 6H); ¹⁹F NMR (300 MHz, DMSO) δ 88.5; ¹³C NMR (300 MHz, DMSO) δ 51.6, 51.8, 53.4, 63.5, 107.9, 119.1, 127.8, 128.0, 128.2, 128.9, 137.3, 147.5, 158.3; ES 15 MS(M+1) 301.12; HRMS calculado para C₁₇H₂₀N₂O₃, 300.35.

Ejemplo 3. 1-bencilo-3-hidroxilo-4-tiamorfolin-1-ilmetil-1H-piridin-2-uno ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 2.92 (m, 4H), 3.38 (m, 4H), 4.17 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.29 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.34 (m, 6H), 9.97 (s, 1H); ¹⁹F NMR (300 20 MHz, DMSO) δ 88.4; ¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ 24.3, 51.9, 53.4, 53.7, 107.9, 110.9, 127.8, 128.0, 128.2, 128.8, 137.2, 147.6, 157.6; ES MS (M+1) 317.14; HRMS Calculado para C₁₇H₂₀N₂O₂S, 316.42. Encontrado: (M+1) 317.13.

Ejemplo 4. 1-Bencilo-3-hidroxilo-4-tiazolidin-25 ilmetil-1H-piridin-2-uno ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 3.05 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.42 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.03 (s, 2H),

4.29 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.34 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H),
7.34 (m, 6H), 10.48 (s ancho, 1H); ^{19}F NMR (300 MHz, DMSO)
 δ 87.9; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 28.3, 48.3, 50.1, 56.3,
57.0, 107.4, 122.1, 127.8, 128.2, 128.8, 137.4, 146.3,
5 157.6; ES MS (M+1) 303.08; Anal. Calculado para
 $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4\text{SF}$, C, 51.92; H, 4.60; N, 6.73; S, 7.70.
Encontrado: C, 51.67; H, 4.48; N, 6.69; S, 7.65.

Ejemplo 5. 1-Bencilo-4-(Bencilaminometil)-3-
hidroxilo-1H-piridin-2-uno ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 4.01 (s,
10 2H), 4.20 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.34 (d, $J = 7.2$ Hz,
1H), 7.36 (m, 11H), 9.16 (s ancho, 1H); ^{19}F NMR (252 MHz,
DMSO) δ 88.6; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ ; ES MS (M+1) 321.16;
Anal. calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$, C, 60.83; H, 4.87; N,
6.45. Encontrado: C, 60.75; H, 4.56; N, 6.34.

15 Ejemplo 6. 1-Bencilo-3-hidroxilo-4-[(2-piridin-2-
iletilamino)metil]-1H-piridin-2-uno ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ
3.26 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 5.17 (s, 2H);
6.34 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.38 (m, 6H), 7.86 (d, $J = 5.7$
Hz, 2H), 8.84 (m, 2H), 9.32 (s ancho, 1H); ^{19}F NMR (252 MHz,
20 DMSO) δ 88.6; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 31.5, 44.1, 46.3,
51.8, 106.9, 114.8, 127.1, 129.1, 128.9, 137.4, 143.3,
146.1, 155.3, 157.5, 158.4; ES MS (M+1) 336.18; HRMS
Calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$, 335.40. Encontrado: 336.16.

Ejemplo 7. 1-Bencilo-3-hidroxilo-4-pirrolidin-1-
25 ilmetil-1H-piridin-2-uno ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.96 (s,
4H), 3.16 (s, 2H), 3.43 (s, 2H), 4.23 (s, 4H), 5.17 (s,

2H), 6.34 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.34 (m, 6H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.7; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 22.8, 50.9, 51.8, 53.7, 107.3, 118.0, 120.0, 129.2, 120.9, 137.3, 146.7, 157.6; ES MS (M+1) 295.13; Anal. calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$, C, 57.28; H, 5.31; N, 7.03. Encontrado: C, 57.10; H, 5.11, N, 7.02.

Ejemplo 8. 1-Bencilo-4-(4-bencilpiperidin-1-ilmetil)-3-hidroxilo-1H-piridin-2-uno ^1H NMR (DMSO) δ 1.43 (m, 2H), 1.72 (m, 4H), 2.96 (m, 2H), 3.41 (m, 3H), 4.09 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.34 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.35 (m, 11H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) 88.8; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ ; ES MS (M+1) 389.21; HRMS Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$, 388.50. Encontrado (M+1) 399.22.

Ejemplo 9. 1-Bencilo-4-(4-bencilpiperazina-1-ilmetil)-3-hidroxilo-1H-piridin-2-uno ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 3.11 (s ancho, 4H), 3.81 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 6.24 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.34 (m, 6H), 7.46 (m, 5H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 98.2; ^{13}C (75 MHz, DMSO) δ ; ES MS (M+1) 390.21; HRMS Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$, 399.49. Encontrado (M+1) 390.21.

Ejemplo 10. 1-Bencilo-3-hidroxilo-4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-ilmetil)-1H-piridin-2-uno ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.90 (m, 1H), 3.18 (m, 2H), 3.47 (m, 3H), 4.24 (s, 2H), 4.43 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 6.34 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.34 (m, 6H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 99.0; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 51.8, 52.6, 61.3, 68.6, 107.4, 117.9, 120.0,

128.2, 129.9, 137.3, 146.7, 157.6; ES MS(M+1) 301.13; HRMS
Calculado para $C_{17}H_{23}N_2O_3$, 300.35. Encontrado: (M+1) 301.15.

Ejemplo 11. 1-Bencilo-4-[(1,3)dioxolan-2-ylmetilmetilamino)metil]-3-hidroxilo-1H-piridin-2-uno ^1H NMR
5 (300 MHz, DMSO) δ 2.61 (s, 3H), 3.35 (d, J = 3.9 Hz, 2H),
3.89 (m, 2H), 4.01 (m, 2H), 4.21 (m, 2H), 5.17 (s, 2H);
5.27 (t, J = 3.9 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.35
(m, 6H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 86.5; ^{13}C NMR (75 MHz,
DMSO) δ ; ES MS(M+1) 331.18; HRMS Calculado para $C_{18}H_{22}N_2O_4$,
10 330.38. Encontrado (M+1) 331.16.

Ejemplo 12. 1-Bencilo-3-hidroxilo-4-
11 [(tetrahidrofuran-2-ilmetil)amino)metil]-1H-piridin-2-uno ^1H
NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.56 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.99 (m,
1H), 2.92 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 4.09 (m,
15 3H), 5.16 (s, 2H), 6.34 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.34 (m,
6H); 8.91 (s ancho, 1H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.5;
 ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ ; ES MS(M+1) 315.16; HRMS.
Calculado para $C_{18}H_{22}N_2O_3$, 314.38. Encontrado (M+1) 315.16.

Ejemplo 13. 1-Bencilo-3-hidroxilo-4-[(2-
20 metoxietilamino)metil]-1H-piridin-2-uno ^1H NMR (300 MHz, DMSO)
 δ 3.13 (s ancho, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.59 (t, J = 5.4 Hz,
2H), 4.02 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.34 (d, J = 7.2 Hz, 1H),
7.34 (m, 6H), 8.91 (s ancho, 1H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ
88.4; ^{13}C NMR (252 MHz, DMSO) δ ; ES MS(M+1) 289.13; HRMS
25 Calculado para $C_{18}H_{23}N_2O_3$, 288.34. Encontrado (M+1) 289.15.

54
53

Ejemplo 14. 1-Bencilo-4-(1,4-dioxo-8-azaspiro[4,5]dec-8-ilmetil)-3-hidroxi-1H-piridin-2-uno ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.90 (m, 4H), 3.11 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.93 (s, 4H), 4.19 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.34 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.34 (m, 6H), 10.01 (s ancho, 1H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 98.3; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 31.7, 50.7, 51.9, 52.5, 64.5, 101.1, 108.0, 116.5, 127.8, 128.0, 128.3, 128.9, 137.3, 147.5, 157.6; ES MS(M+1) 357.19; HRMS Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$, 356.42. Encontrado (M+1) 357.18.

10 Ejemplo 15. 4-Azopan-1-ilmetil-1-bencilo-3-hidroxi-1H-piridin-2-uno ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.61 (m, 4H), 1.80 (m, 4H), 3.20 (m, 4H), 4.17 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.34 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.34 (m, 6H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 98.9; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 22.8, 26.4, 15 51.8, 53.4, 54.4, 107.6, 117.2, 127.9, 128.0, 10.2, 128.9, 137.3, 147.2, 157.6; ES MS(M+1) 313.18; HRMS Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$, 312.41. Encontrado (M+1) 313.19.

Ejemplo 16. 4-Azopan-1-ilmetil-1-bencilo-3-hidroxi-1H-piridin-2-uno ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.59 (m, 10H), 3.18 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.34 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.34 (m, 6H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 98.9; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ ; ES MS(M+1) 327.2; HRMS Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$, 326.43. Encontrado (M+1) 327.20.

Ejemplo 17. 1-Bencilo-4-(1,4'-bipiperidinil-1'-ilmetil)-3-hidroxi-1H-piridin-2-uno ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.43-1.98 (m, 10H), 2.21 (m, 2H), 3.01 (m, 4H), 3.43 (m,

3H), 4.12 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.34 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.34 (m, 6H), 9.95 (s ancho, 1H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.7; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 21.6, 22.9, 23.8, 49.6, 50.5, 51.8, 53.0, 59.5, 108.0, 127.8, 128.0, 128.2, 126.9, 137.3, 147.5, 157.6; ES MS(M+1) 382.4; HRMS Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$, 383.51. Encontrado (M+1) 382.25.

Ejemplo 18. 1-Bencilo-4-(3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil)-3-hidroxilo-1H-piridin-2-uno ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 3.13 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.52 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.34 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.23-7.42 (m, 10H), 10.15 (s ancho, 1H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.9; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 25.4, 49.3, 51.8, 52.7, 52.9, 107.6, 11.6, 116.8, 126.9, 127.0, 127.9, 128.0, 128.1, 128.2, 128.8, 128.9, 131.7, 137.3, 147.3, 157.6; ES MS(M+1) 347.40; HRMS Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$, 346.42. Encontrado (M+1) 347.17.

Ejemplo 19. 1-(1-Bencilo-3-hidroxilo-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-ilmetil)pirrolidina-2-ácido carboxílico metiléster ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 2.01 (m, 3H), 2.45 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 4.30 (m, 3H), 5.17 (s, 2H), 6.27 (d, 6.9 Hz, 1H), 7.35 (m, 6H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.3; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ ; ES MS(M+1) 343.20; HRMS Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$, 342.39. Encontrado (M+1)

Ejemplo 20. 1-Bencilo-3-hidroxilo-4-[(2-hidroxilo-1,1-dimetiletilamino)metil]-1H-piridin-2-uno ^1H NMR (300 MHz,

DMSO) δ 1.27 (s, 6H), 3.49 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.34 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.34 (m, 6H), 8.47 (s ancho, 2H), 9.94 (s ancho, 1H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.7; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ : ES MS(M+1) 303.19; HRMS Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$, 302.37. Encontrado (M+1) 303.17.

Ejemplo 21. 1-bencilo-3-hidroxilo-4-(((piridin-4-ilmetil)amino)metil)-1H-piridin-2-uno ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 4.07 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.34 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.34 (m, 6H); 7.62 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 8.71 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 86.0; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ : ES MS(M+1) 322.17; HRMS Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$, 321.37. Encontrado (M+1) 322.15.

Ejemplo 22. 1-bencilo-3-hidroxilo-4-(2-metoximetilpirolidin-1-ilmetil)-1H-piridin-2-uno ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.71 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.41 (m, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 6.34 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.34 (m, 6H); 9.60 (s ancho, 1H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.3; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ : ES MS(M+1) 329.2; HRMS Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3$, 328.41. Encontrado (M+1)

Ejemplo 23. 1-bencilo-4-(((furan-2-ilmetil)amino)metil)-3-hidroxilo-1H-piridin-2-uno ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 4.00 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.27 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.54 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 7.34 (m, 6H), 7.80 (m, 1H), 9.27 (s ancho, 1H); ^{19}F NMR (252 MHz,

57
56

DMSO) δ 99.3; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ ; ES MS(M+1) 323.15;
HRMS Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$, 310.35. Encontrado (M+1)

Ejemplo 24. 1-bencilo-3-hidroxi-4-[(2-
metilsulfaniletilamino)metil]-1H-piridin-2-uno ^1H NMR (300
5 MHz, DMSO) δ 2.10 (s, 3H), 2.74 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.16
(t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.34 (d,
 $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.34 (m, 6H), ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ
99.0; ES MS(M+1) 305.14, HRMS Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$,
304.41. Encontrado (M+1)

10 Ejemplo 25. 1-bencilo-3-hidroxi-4-(2-piridin-
2-ilpirrolidin-1-ilmetil)-1H-piridin-2-uno ^1H NMR (300
MHz, DMSO) δ 2.12 (m, 4H), 3.39 (m, 1H), 3.63 (m, 1H),
4.07 (m, 2H), 4.60 (m, 1H), 5.10 (m, 2H), 6.15 (d, $J =$
15 6.9 Hz, 1H), 7.33 (m, 6H), 7.44 (m, 1H), 8.05 (d, $J = 8.1$
Hz, 1H), 8.59 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H); ^{19}F NMR
(252 MHz, DMSO) δ 88.0; ES MS(M+1) 362.22; HRMS Calculado
para $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$, 361.44. Encontrado (M+1)

Ejemplo 26. 1-bencilo-3-hidroxi-4-[(4-
metoxibencilamino)metil]-1H-piridin-2-uno ^1H NMR (300
20 MHz, DMSO) δ 3.70 (s, 3H), 3.96 (s, 2H), 4.13 (s, 2H),
5.16 (s, 2H), 6.28 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 9.0$
Hz, 4H), 7.34 (m, 6H); 9.07 (s ancho, 1H); ^{19}F NMR (252
MHz, DMSO) δ 89.0; ES MS(M+1) 351.10; HRMS Calculado para
 $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$, 350.41. Encontrado (M+1) 351.17.

66
57

Ejemplo 27. 1-bencilo-3-hidroxilo-4-[(1-feniletilamino)metil]-1H-piridin-2-uno ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.59 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 3.71-3.93 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 6.20 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.34 (m, 1H); ¹⁹F NMR (252 MHz, DMSO) δ 98.9; ¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ 19.6, 42.5, 51.7, 58.0, 106.8, 119.3, 128.0, 128.1, 128.2, 128.9, 129.1, 129.4, 137.3, 145.9, 158.3; ES MS(M+1) 335.13; HRMS Calculado para C₂₁H₂₂N₂O₂, 334.41. Encontrado (M+1) 335.17.

10 Ejemplo 28. 1-bencilo-4-[4-(6-cloropiridazin-3-yl)piperazin-1-ilmetil]-3-hidroxilo-1H-piridin-2-uno ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 3.12 (m, 2H), 3.48 (m, 4H), 4.19 (s, 2H), 4.46 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.35 (m, 6H), 7.43 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 11.5 (s ancho, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ 42.1, 50.3, 51.9, 52.5, 108.2, 116.2, 118.0, 128.0, 128.2, 128.9, 129.8, 137.3, 147.4, 157.6, 158.8; ES MS(M+1) 476.09. HRMS Calculado para C₂₁H₂₂ClN₃O₂, 411.88. Encontrado (M+1) 412.76.

20 Ejemplo 29. 1-bencilo-3-hidroxilo-4-[(3-imidazol-1-ilpropilamino)metil]-1H-piridin-2-uno ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 2.19 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 4.30 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.30 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.36 (m, 6H), 7.26 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 9.11 (s, 1H); ¹⁹F NMR (252 MHz, DMSO) δ 69.5; ¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ 26.5, 44.0, 46.0, 51.8,

106.8, 118.7, 120.5, 122.2, 127.9, 129.2, 129.9, 135.8, 137.4, 146.0, 158.2; ES MS(M+1) 339.05; HRMS calculado para $C_{19}H_{22}N_4O_2$, 338.44. Encontrado (M+1) 339.19.

Ejemplo 30. 1-bencilo-4-cicloheptilaminometil-3-hidroxi-1H-piridin-2-uno ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.55 (m, 10H), 2.03 (m, 2H), 3.18 (s, 1H), 3.99 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.32 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.35 (m, 6H), 8.65 (s ancho, 2H), 9.98 (s ancho, 1H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 68.6; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 23.0, 27.2, 30.4, 41.6, 51.7, 58.9, 107.0, 111.7, 127.9, 128.0, 128.2, 128.8, 137.4, 146.0, 157.5; ES MS(M+1) 327.13; HRMS Calculado para $C_{23}H_{26}N_4O_2$, 326.43. Encontrado (M+1) 327.20.

Ejemplo 31. 1-bencilo-3-hidroxi-4-[(4-metilciclohexilamino)metil]-1H-piridin-2-uno ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 0.93 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.38 (m, 4H), 1.74 (m, 4H), 2.05 (m, 1H), 3.10 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.31 (m, 1H), 7.34 (m, 6H), 8.05 (s ancho, 2H), 9.98 (s ancho, 1H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.9; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ ; ES MS(M+1) 327.14; HRMS Calculado para $C_{23}H_{26}N_4O_2$, 326.43; Encontrado (M+1) 327.20.

Ejemplo 32. 1-bencilo-4-[(1-bencilopiperidin-4-ilamino)metil]-3-hidroxi-1H-piridin-2-uno ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.77 (m, 2H), 2.31 (m, 2H), 2.5H (m, 2H), 3.30 (m, 3H), 3.46 (m, 2H), 4.03 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.30 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.34 (m, 6H), 7.49 (s, 5H), 9.12 (s ancho, 1H), 10.05 (s ancho, 1H); ^{19}F

60
39

NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.8; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 27.1, 43.4, 51.8, 52.1, 54.2, 54.7, 57.6, 106.9, 118.5, 128.0, 128.1, 128.8, 129.3, 129.0, 130.7, 131.3, 137.3, 146.2, 157.4; ES MS(M+1) 404.56; HRMS calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_7$, 5 403.52. Encontrado (M+1) 404.23.

Ejemplo 33. 3-[(1-bencilo-3-hidroxilo-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-ilmetilamino)azopan-2-uno ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.25 (m, 1H), 1.59 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 3.19 (m, 3H), 4.03 (s, 2H), 10 4.2 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 6.33 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.34 (m, 6H), 8.31 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 9.07 (s ancho, 2H), 9.90 (s ancho, 1H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.4; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 27.0, 27.2, 28.4, 43.4, 51.7, 59.3, 107.1, 118.9, 127.8, 127.9, 128.1, 128.9, 137.4, 146.0, 15 157.5, 166.3; ES MS(M+1) 342.01; HRMS Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_7$, 341.40. Encontrado (M+1) 342.18.

Ejemplo 34. 1-bencilo-4-[(1-bencilopirrolidin-3-ilamino)metil]-3-hidroxilo-1H-piridin-2-uno ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 2.22 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 3.39 (m, 3H), 3.68 (m, 20 1H), 4.06 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.33 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.30-7.52 (m, 11H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 88.5; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 27.1, 43.4, 51.8, 52.1, 54.2, 54.7, 57.5, 106.9, 118.5, 128.0, 128.8, 129.3, 129.9, 130.7, 131.3, 137.3, 146.2, 157.5; ES MS(M+1) 390.14; HRMS 25 Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_7$, 389.49. Encontrado (M+1) 390.21.

61
60

Ejemplo 35. 3-hidroxilo-1-(3-metooxibencilo)-4-pirrolidin-1-ilmetil-1H-piridin-2-uno ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.89 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.17 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.51 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.90 (m, 3H), 7.27 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 9.98 (s ancho, 1H), 10.72 (s ancho, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 23.0; 50.3, 51.7; 53.2; 55.4, 107.6, 113.2, 114.2, 118.2, 120.3, 127.8, 130.0, 138.8, 146.4, 157.6, 159.6; ES MS(M+1) 315.92; HRMS
10 Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$, 314.38. Encontrado (M+1) 315.17.

Ejemplo 36. 3-hidroxilo-1-piridin-4-ilmetil-4-pirrolidin-1-ilmetil-1H-piridin-2-uno ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.81 (m, 4H), 3.05 (t, J = 6.0 Hz, 4H), 4.23 (s, 2H), 5.48 (s, 2H), 6.76 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J =
15 6.6 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 8.89 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 9.53 (s ancho, 2H), 11.5 (s ancho, 1H), ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 22.7, 24.1, 44.5, 48.8, 50.1, 53.0, 108.2, 119.1, 125.3, 127.7, 142.1, 146.5, 156.7, 158.3; ES MS(M+1) 286.99; HRMS Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$, 285.34.
20 Encontrado (M+1) 286.15.

Ejemplo 37. 1-bencilo-3-hidroxilo-4-[4-(2-metoxifenilo)piperazin-1-ilmetil]-1H-piridin-2-uno ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 2.95 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.48 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 4.25 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.34 (d, J
25 = 7.2 Hz, 1H), 6.93 (m, 2H), 7.01 (m, 2H), 7.34 (m, 6H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 98.5; ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ

62
61

47.2, 51.8, 53.0, 55.3, 109.1, 112.2, 114.8, 116.2, 118.6, 121.2, 123.8, 127.8, 128.0, 128.5, 137.3, 139.6, 147.5, 152.2, 157.6; ES MS(M+1) 405.82; HRMS Calculado para $C_{24}H_{27}N_3O_3$, 405.49. Encontrado (M+1) 406.21.

5 **Ejemplo 38.** 1-bencilo-3-hidroxilo-4-[(1-feniletilo-R-amino)metil]-1H-piridin-2-uno ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 1.58 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 3.74 (m, 2H), 4.44 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 6.23 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.35 (m, 6H); ^{19}F NMR (252 MHz, DMSO) δ 89.4; ^{13}C NMR (75 MHz, 10 DMSO) δ 19.6, 42.6, 51.7, 58.0, 106.9, 18.7, 128.0, 128.1, 128.8, 129.3, 129.4, 137.2, 137.4, 145.9, 157.5; ES MS(M+1) 335.13; Anal. Calculado para $C_{21}H_{22}N_2O_2$, 334.41. Encontrado (M+1) 335.31.

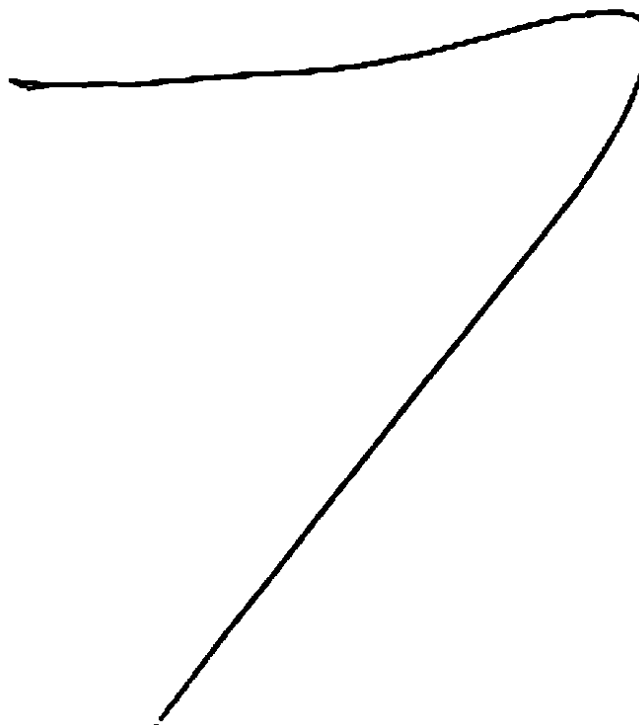
A menos que se indique de cualquier otra forma, 15 todas las cifras que incluyen cantidades, porcentajes, porciones y proporciones están modificados por la palabra "aproximadamente" y no pretenden indicar dígitos significativos.

Excepto como se indique de otra forma, los 20 artículos "un", "uno(a)", y "el(la)" significa "uno(a) o más".

La parte relevante de todos los documentos citados en la sección "Descripción detallada de la invención" se incorporan, como referencia, en la presente 25 y no debe interpretarse que la cita de dichos documentos

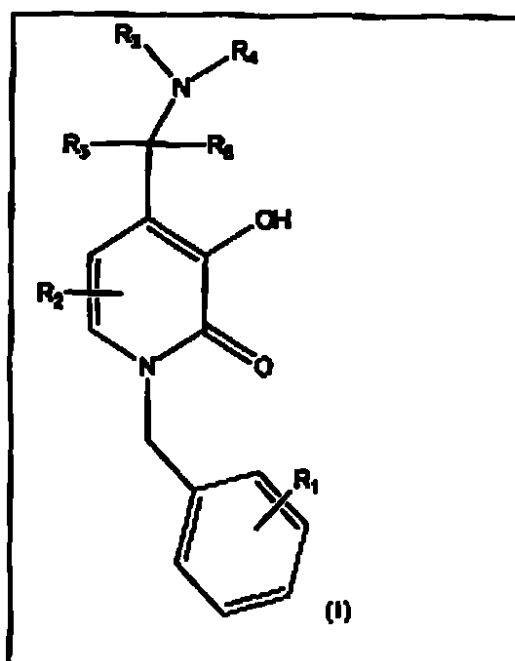
es la admisión de que conforman la técnica anterior con respecto de la presente invención.

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



REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)



en donde:

a) Cada R^1 es seleccionado independientemente de hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, carboxi, ceto, tioceto, amino, acilamino, acilo, amido, fenilo, arilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo.

b) Cada R^2 es seleccionado independientemente de hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, carboxi, ceto, tioceto, amino, acilamino, acilo, amido, fenilo, arilo, alquilo,

alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, halo,
haloalquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo,
cicloalquilo y heterocicloalquilo.

- 5 c) cada R³ y R⁴ es independientemente seleccionado
de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo,
heteroalquilo, arilo, heteroarilo,
cicloalquilo, heterocicloalquilo,
alquilheteroalquilo, alquilarilo,
alquilheteroarilo, alquilocicloalquilo y
10 alquilheterocicloalquilo; o R³ y R⁴, junto con
el átomo de nitrógeno al que están unidos, se
unen para formar heteroarilo, o entidades de
heterocicloalquilo, opcionalmente sustituidas,
como mínimo, con hidrógeno, halo, ciano,
15 hidroxilo, carboxi, ceto, tioceto, amino,
acilamino, acilo, amido, fenilo, ariloxi,
alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo,
halo, haloalquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo,
cicloalquilo, heterocicloalquilo,
20 espirocicloalquilo y combinaciones de éstos;
- d) cada R⁵ y R⁶ es seleccionado independientemente
de hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, carboxi,
ceto, tioceto, amino, acilamino, acilo, amido,
fenilo, ariloxi, alquilo, alquenilo,
25 alquinilo, heteroalquilo, halo, haloalquilo,
alcoxi, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y
heterocicloalquilo;

65

e) o isómeros ópticos, diastereómeros o enantiómeros de la fórmula descrita con anterioridad y sales farmacéuticamente aceptables, ésteres biohidrolizables, amidas e imidas de éstos.

2. La composición de la Reivindicación 1, donde cada R² es hidrógeno.

3. La composición de conformidad con la Reivindicación 1 o la Reivindicación 2, caracterizada porque R⁵ y R⁶ son hidrógeno.

4. Un compuesto según la Reivindicación 1, seleccionado de:

1-bencilo-3-hidroxi-4-piperidin-1-ilmetil-1H-piridin-2-uno;

15 1-bencilo-3-hidroxi-4-morfolin-1-ilmetil-1H-piridin-2-uno;

1-bencilo-3-hidroxi-4-tiamorfolin-1-ilmetil-1H-piridin-2-uno;

20 1-bencilo-3-hidroxi-4-tiazolidin-1-ilmetil-1H-piridin-2-uno;

1-bencilo-4-(benciloaminometil)-3-hidroxi-1H-piridin-2-uno;

1-bencilo-3-hidroxi-4-[(2-piridin-2-iletilamino)metil]-1H-piridin-2-uno;

25 1-bencilo-3-hidroxi-4-pirrolidin-1-ilmetil-1H-piridin-2-uno;

- 1-bencilo-4-(4-bencilopiperidin-1-ilmetil)-3-hidroxiilo-1H-piridin-2-uno;
- 1-bencilo-4-(4-bencilopiperazine-1-ilmetil)-3-hidroxiilo-1H-piridin-2-uno;
- 3 1-bencilo-3-hidroxiilo-4-(3-hidroxiipirrolidin-1-ilmetil)-1H-piridin-2-uno 1-bencilo-4-([1,3]dioxolan-2-ilmetilmetilamino)metil]-3-hidroxiilo-1H-piridin-2-ono;
- 1-bencilo-3-hidroxiilo-4-[(tetrahidrotetrazano-2-ilmetil)amino]metil]-1H-piridin-2-uno;
- 10 1-bencilo-3-hidroxiilo-4-[(2-metoxietilamino)metil]-1H-piridin-2-uno;
- 1-bencilo-4-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]dec-8-ilmetil)-3-hidroxiilo-1H-piridin-2-uno 4-Azepan-1-ilmetil-1-bencilo-3-hidroxiilo-1H-piridin-2-uno;
- 15 4-Azocan-1-ilmetil-1-bencilo-3-hidroxiilo-1H-piridin-2-uno 1-bencilo-4-(1,4'-bipiperidiny)-1'-ilmetil-3-hidroxiilo-1H-piridin-2-uno;
- 1-bencilo-4-(3,4-dihidro-2H-quinolin-1-ilmetil)-3-hidroxiilo-1H-piridin-2-uno;
- 20 1-bencilo-3-hidroxiilo-4-[(2-hidroxiilo-1,1-dimetiletilamino)metil]-1H-piridin-2-uno;
- 1-bencilo-3-hidroxiilo-4-[(piridin-4-ilmetil)amino]metil]-1H-piridin-2-uno;
- 1-bencilo-3-hidroxiilo-4-(2-metoximetilpirrolidin-1-ilmetil)-1H-piridin-2-uno;
- 25 1-bencilo-4-[(furan-2-ilmetil)amino]metil]-3-hidroxiilo-1H-piridin-2-uno;

- 1-bencilo-3-hidroxi-4-[(2-metilsulfaniletilamino)metil]-1H-piridin-2-uno;
1-bencilo-3-hidroxi-4-(2-piridin-2-ilpirrolidin-1-ilmetil)-1H-piridin-2-uno;
- 5 1-bencilo-3-hidroxi-4-[(4-metoxibenciloamino)metil]-1H-piridin-2-uno;
1-bencilo-3-hidroxi-4-[(1-foniletilamino)metil]-1H-piridin-2-uno;
1-bencilo-4-[4-(6-cloropiridazin-3-yl)piperazin-1-ilmetil]-3-hidroxi-1H-piridin-2-uno;
- 10 1-bencilo-3-hidroxi-4-[(3-imidazol-1-ilpropilamino)metil]-1H-piridin-2-uno;
1-bencilo-4-cicloheptilaminometil-3-hidroxi-1H-piridin-2-uno;
- 15 1-bencilo-3-hidroxi-4-[(4-metilciclohexilamino)metil]-1H-piridin-2-uno;
1-bencilo-4-[(1-bencilopiridin-4-ilamino)metil]-3-hidroxi-1H-piridin-2-uno-3-[(1-bencilo-3-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-ilmetilamino)azapan-2-uno;
- 20 1-bencilo-4-[(1-bencilopirrolidin-3-ilamino)metil]-3-hidroxi-1H-piridin-2-uno;
3-hidroxi-1-(3-metoxibencilo)-4-pirrolidin-1-ilmetil-1H-piridin-2-uno;
3-hidroxi-1-piridin-4-ilmetil-4-pirrolidin-1-ilmetil-
- 25 1H-piridin-2-uno;
1-bencilo-3-hidroxi-4-[4-(2-metoxifenilo)piperazin-1-ilmetil]-1H-piridin-2-uno;

1-bencilo-3-(benciloaminometil)-4-hidroxi-2H-piridin-2-uno; y

1-bencilo-3-hidroxi-4-[(1-feniletilo-R-amino)metil]-2H-piridin-2-uno 5;

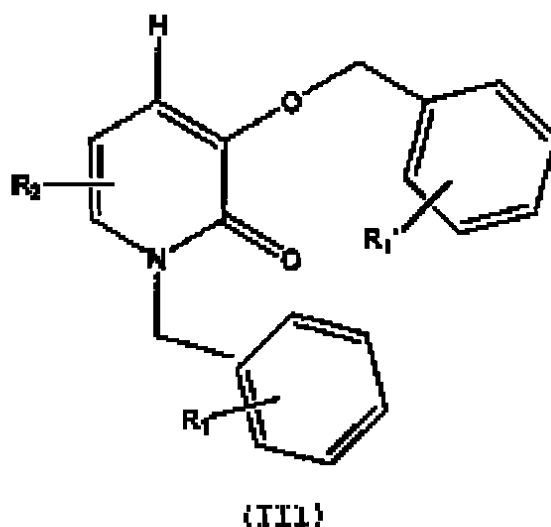
5 5. El uso de una composición de conformidad con la Reivindicación 1 para la elaboración de una composición farmacéutica para tratar infecciones bacterianas en pacientes que lo necesitan.

6. Una composición farmacéutica que
10 comprende:

a. Una cantidad segura y efectiva de un compuesto según la Reivindicación 1,

b. un excipiente farmacéuticamente aceptable.

7. Un método para preparar un compuesto que
15 tiene la Fórmula III:



25 en donde:

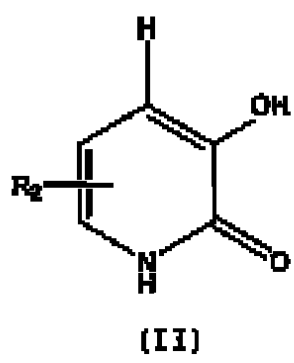
a) Cada R^1 y $R^{1'}$ es seleccionado independientemente de hidrógeno, halo, ciano,

hidroxilo, carboxi, ceto, tioceto, amino,
acilamino, acilo, amido, fenilo, ariloxi,
alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo,
halo, haloalquilo, alcoxi, arilo,
5 heteroarilo, cicloalquilo, y
heterocicloalquilo; y

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

que comprenda los pasos de:

15 (a) Proveer un compuesto que tiene la fórmula
II:

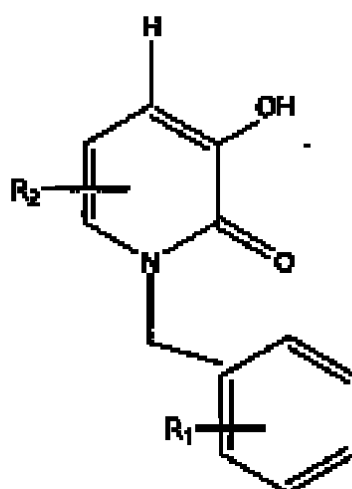


25 en donde cada R^2 es seleccionado
independientemente de hidrógeno, halo, ciano,
hidroxilo, carboxi, ceto, tioceto, amino,
acilamino, acilo, amido, fenilo, ariloxi,

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

(b) proteger dicho compuesto de la fórmula VI con un agente de alquilación en presencia de una base.

8. Un método de la Reivindicación 7, que comprende además el paso de desproteger selectivamente el compuesto de la fórmula III utilizando un agente de hidrogenación que produce un compuesto de la fórmula (IV):



(IV)

en donde:

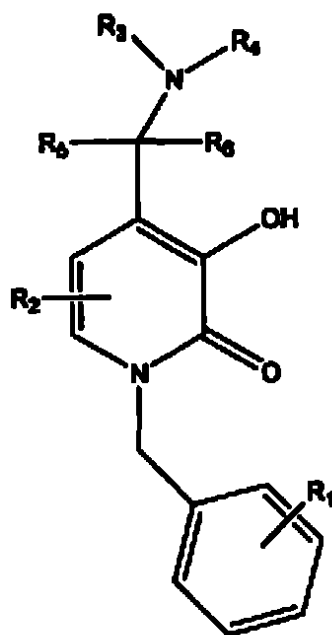
a) Cada Rⁱ es seleccionado independientemente de hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, carboxi, ceto, tioato, amina, acilamino, acilo, amido, fenilo, arioxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, halo, haloalquilo,

22
71

alcoxi, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

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

9. Un método de la Reivindicación 8, que comprende además el paso de formular con un agente de formulación y aminorar con un agente de aminación el compuesto de la Fórmula IV que produce un compuesto de la Fórmula I:



(I)

en donde:

- 5 a) Cada R^1 es seleccionado independientemente de hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, carboxi, ceto, tioceto, amino, acilamino, acilo, amido, fenilo, arilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo.
- 10 b) cada R^2 es seleccionado independientemente de hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, carboxi, ceto, tioceto, amino, acilamino, acilo, amido, fenilo, arilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo.
- 15 c) cada R^3 y R^4 es independientemente seleccionado de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilheteroalquilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, alquilocicloalquilo y alquilheterocicloalquilo; o R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, se unen para formar heteroarilo, o
- 20 entidades de heterocicloalquilo, opcionalmente sustituidas, como mínimo, con hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, carboxi,
- 25

- 5 ceto, tioceto, amino, acilamino, acilo,
 amido, fenilo, ariloxi, alquilo, alquenilo,
 alquinilo, heteroalquilo, halo, haloalquilo,
 alcoxi, arilo, heteroarilo, cicloalquilo,
 heterocicloalquilo, espirocicloalquilo y
 combinaciones de éstos;
- 10 d) cada R^5 y R^6 es seleccionado
 independientemente de hidrógeno, halo, ciano,
 hidroxilo, carboxi, ceto, tioceto, amino,
 acilamino, acilo, amido, fenilo, ariloxi,
 alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo,
 halo, haloalquilo, alcoxi, arilo,
 heteroarilo, cicloalquilo, y
 heterocicloalquilo.
- 15 10. El método de la Reivindicación 9, donde
 todas y cada uno de los R^2 , R^5 , y R^6 del compuesto de la
 Fórmula (I) son hidrógeno.
- 

2031 P 25 74

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by GREGORY HARTMANN

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

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

CERTIFIED

5. at Columbus, Ohio

6 April 21, 2005

7. by the Secretary of State of Ohio.

8. No. 213356

9. Seal/Stamp:

10. Signature:



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

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

STATE of OHIO
COUNTY OF HAMILTON } ⁷⁵

I, GREGORY HARTMANN Clerk of the Common Pleas Court,

The same being a court of record for aforesaid county, having by law a seal do hereby certify that
JUDITH LYNNE BOZILE

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

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



GREGORY HARTMANN

Clerk of Common Pleas Court for Hamilton County, Ohio

P&G

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

UNITED STATES OF AMERICA)

STATE OF OHIO)

COUNTY OF HAMILTON)

The 16 day of March 2005.

Judith Lynne Bozile

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



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

9093 M108

GLOBAL GENERAL ASSIGNMENT

WHEREAS I/we, the undersigned inventor(s) herewith declare that I am the sole inventor/we are the joint inventors and I/we have made a certain invention as set forth in a patent application (including industrial designs and utility models) entitled N-Sulfonyl-4-Methylpiperazine-3-Hydroxy-2-Pyridones, Attorney's Docket No. 9093P and filed in the United States Patent Office as Number 67925,070, on November 9, 2002 (the hereinafter named assignee being authorized to insert said Number and filing date when ascertained):

Namal Chithranga Warshakoon of 5744 Running Fox Lane, Mason, OH 45040;
Rodney Dean Bush of 6212 Fairfield Court, Fairfield, OH 46014;

4880 Old Mansfield Way, Warren, OH 45060 - Correct address

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

I/We request the Commissioner of Patents and Trademarks to issue any Letters Patent of the United States which may be issued for said invention herein assigned and as set forth in U. S. Application Serial Number 67925,070 (the hereinafter named assignee being authorized to insert said U.S. Serial Number when ascertained) to The Procter & Gamble Company, its legal representatives, successors or assigns, as the sole owner of the entire right, title, and interest in said patent and the invention and the invention covered thereby.

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

Namal Chithranga Warshakoon

11/12/02

Namal Chithranga Warshakoon

Date

State of Ohio

County of Warren

} SS

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



Linda Ruth Schroeer
Notary Public/Witness

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

2A
78

Rodney Dean Bush
Rodney Dean Bush

11-12-02
Date

State of Ohio

County of Warren

ss

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



REVISED: April 3, 2002

Linda Ruth Schroder
Notary Public/Witness

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

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION) - printed on 07.11.2003 12:27:23 PM

0 0-1	For receiving Office use only International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4 0-4-1	Form - PCT/RO101 PCT Request Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.07.2003)
0-5	Preamble The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	9093M/VB
I	Title of invention	N-ALKYL-4-METHYLENEAMINO-3-HYDROXY-2-PYRIDONES
II II-1 II-2 II-4 II-5	Applicant This person is: Applicant for Name Address	applicant only all designated states THE PROCTER & GAMBLE COMPANY One Procter & Gamble Plaza Cincinnati, OH 45202 United States of America
II-6 II-7 II-8 II-9 II-10	Date of nationality State of residence Telephone No. Facsimile No e-mail	US US 513-634-0794 513-634-0819 reed.td@pg.com
III-1 III-1-1 III-1-4 III-1-5	Applicant and/or inventor This person is: Name (LAST, First) Address	inventor only WARSHAKOON, Namal, Chithranga 5744 Running Fox Lane Mason, OH 45040 United States of America
III-2 III-2-1 III-2-4 III-2-5	Applicant and/or inventor This person is: Name (LAST, First) Address	inventor only BUSH, Rodney, Dean 4080 Old Manchester Court Mason, OH 45040 United States of America

PCT REQUEST

H083MVA/B

Original for SUBMISSION - printed on 07/11/2003 12:27:23 PM

IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	REED, T., David
IV-1-2	Address:	The Procter & Gamble Company 6110 Center Hill Rd. Cincinnati, OH 45224 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	513-634-0794
IV-1-4	Facsimile No.	513-634-0819
IV-1-5	e-mail	reed.td@pg.com
IV-2	Additional agent(s)	agent
IV-2-1	Name (LAST, First)	GUFFEY, Timothy, B.
IV-2-2	Address:	6110 Center Hill Rd. Cincinnati, OH 45224 United States of America
IV-2-3	Telephone No.	513-634-0796
IV-2-4	Facsimile No.	513-634-0819
IV-2-5	e-mail	guffey.tb@pg.com
V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AP: GB GM KE LS MW ME SD SL SZ TZ US ZM ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT 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 OA: BF BJ CF CG CI CN GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT

PCT REQUEST

3/5

9063M1V6

Original (for SUBMISSION) - dated on 07.11.2002 12:27:23 PM

V-2	National Patent (either kind of protection or treatment, if any, corresponding between patentness and the designation(s) concerned)	AE AG AL AM AT (patent and utility model) AU AZ BA BB BG BR BY BE CA CH LI CN CO CR CU CZ (patent and utility model) DE (patent and utility model) DK (patent and utility model) DM DE EC EE (patent and utility model) EG ES FI (patent and utility model) GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KE LC LR LS LT LU LV MA MD ME MK MN MX MZ NI NO NZ OM OG PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK (patent and utility model) SL SY TJ TM TN TR TT TZ UA UG US VC VN YU ZA ZN 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(i) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under item V-4 below. The applicant declares that those national designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 16 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.	
V-4	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	09 November 2002 (09.11.2002)
VI-1-2	Number	60/425,070
VI-1-3	Country	US
VI-2	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Searching Authority a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1
VI-3	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)

PCT REQUEST

4/6

US30M40

Original (to SUBMISSION) - printed on 07.11.2003 12:27:23 PM

VII	Declarations	Number of persons	
VII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as of the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as of the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	-
IX-2	Description	32	-
IX-3	Claims	7	-
IX-4	Abstract	1	EEABST00.TXT
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	45	
DCM	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
DCM	Fee calculation sheet	✓	-
DC-11	Copy of general power of attorney	REFERENCE NO. P&G	-
IX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-28	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name (LAST, First)	REED, T., David	

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 14(3)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

84

83

5/5

PCT REQUEST

8083MVB

Original (for SUBMISSION) - printed on 07.11.2003 12:21:23 PM

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11.1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

1/2

8093M/VB

Original for: SUBMISSION) - printed on 07.11.2003 12:27:53 PM

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

0	For receiving Office use only			
0-1	International Application No.			
0-2	Date stamp of the receiving Office			
0-4	Form - PCT/RO/101 (Annex) PCT Fee Calculation Sheet Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.07.2003)		
0-5	Applicant's or agent's file reference	8093M/VB		
1	Applicant	THE PROCTER & GAMBLE COMPANY		
12	Calculation of prescribed fees	Fee amount/multiple:	Total amounts (USD)	
12-1	Transmittal fee 1	⇒	240	
12-2-1	Search fee 5	⇒	1,119	
12-2-2	International search is to be carried out by	EP		
12-3	International fee Basic fee (first 30 sheets) 31	476		
12-4	Remaining sheets	15		
12-5	Additional amount (N)	12		
12-6	Total additional amount 62	180		
12-7	31 + 62 = 93	656		
12-8	Designation fees Number of designations contained in international application 97			
12-9	Number of designation fees payable (maximum 5) 5			
12-10	Amount of designation fee (Q)	104		
12-11	Total designation fees 0	520		
12-12	PCT-EASY fee reduction R	-148		
12-13	Total international fee (B+D-R)	⇒	1,028	
12-14	Fee for priority document Number of priority documents requested 1			
12-15	Fee per document (X)	20		
12-16	Total priority document fee P	⇒	20	
12-17	TOTAL FEES PAYABLE (1+5+11+P)	⇒	2,407	
12-18	Mode of payment	authorization to charge deposit account		
12-20	Deposit account instructions The receiving Office:	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)		
12-20-1	Authorization to charge the total fees indicated above.	✓		

PCT (ANNEX - FEE CALCULATION SHEET)

1093MVB

Original (for SUBMISSION) - printed on 07.11.2003 12:27:23 PM

85

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

VALIDATION LOG AND REMARKS

13-2-2	Validation messages States	Green? More designations could be made. The following States have not been designated: US. Please verify.
13-2-7	Validation messages Contents	Green? The international application contains no drawings. Please verify.
13-2-9	Validation messages Payment	Green? Please ensure that you have a valid deposit account with the receiving Office selected.

GENERAL POWER OF ATTORNEY

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

COPY
ORIGINAL ON FILE IN THE
UNITED STATES RECEIVING OFFICE

hereby appoint:

Reed, T. David	32,931
Guffey, Timothy B.	41,048
Kevin C. Johnson	35,558
Roddy M. Bullock	37,280
Kirsten K. Stone	42,129
Ingrid N. Hickman	46,770

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

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

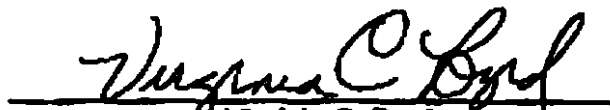
THE PROCTER & GAMBLE COMPANY


Steven W. Miller
Assistant Secretary

STATE OF OHIO)
) ss
COUNTY OF HAMILTON)

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




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

PATENT COOPERATION TREATY

RECEIVED

APR - 5 2004

PCT

P & G Patent Division
International ITC

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

To:

THE PROCTER & GAMBLE COMPANY
Attn. Rand. T. David
6110 Center Hill Road
Cincinnati, OH 45224
UNITED STATES OF AMERICADate of mailing
(day/month/year)

02/04/2004

Applicant's or agent's file reference

9093X/VB

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/US 03/35622

International filing date
(day/month/year)

07/11/2003

Applicant

THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

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

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 48):

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

Where? Directly to the International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland
Facsimile No.: (41-22) 740.14.99

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

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

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

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

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

Shortly after 18 months from the priority date, the International Application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the International Application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 80bis.1 and 80bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

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

Within 30 months from the priority date, the applicant must perform the prescribed acts for entry into the national phase before all designated Offices which have not been elected in the demand or in a later election within 15 months from the priority date or could not be elected because they are not bound by Chapter II.

Name and mailing address of the International Searching Authority

European Patent Office, P.O. Box 5818 Patenthaus 2
NL-2200 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 891 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-2016

Authorized officer

John De Bruijn

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 9092M/VB	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/US 03/35622	International filing date (day/month/year) 07/11/2003	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 09/11/2002
Applicant THE PROCTER & GAMBLE COMPANY		

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

This International Search Report consists of a total of 3 sheets.

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

1. Basis of the report

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

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

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

☐ contained in the international application in written form.

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

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

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

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

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

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

4. With regard to the title,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

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

N-ALKYL-4-METHYLENEAMINO-3-HYDROXY-2-PYRIDONES AS ANTIMICROBIALS

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

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

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☐ None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 03/3562291
80

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D213/69 C07D417/06 C07D401/06 C07D405/12 C07D491/10
C07D401/14 C07D401/12 A61K31/4427 A61K31/4412 A61P31/00

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 A61K A61P

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

Excluded data have been excluded during the international search (nature of data have not, where possible, entered into record)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Criteria of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevance to claim No
X	F.W. MUELLNER ET AL.: "The synthesis of 1,4-ethano-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines as rigid analogues of adrenergic agents" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY., vol. 20, 1983, pages 1581-1584, XP002274548 HETEROCORPORATION. PROVD., US ISSN: 0022-152X preparation of compound 6b	7
A	DE 24 43 714 A (SEARLE & CO) 20 March 1975 (1975-03-20) the whole document	1,5,6

☐ 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 (see specification)
- *U* 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 acknowledge 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 considered with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

S document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 March 2004

Date of mailing of the international search report

02/04/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 2911, D-6000 Frankfurt
Tel (+31-70) 340-3040, Tr. 31 651 650 21,
Fax (+31-70) 340-3010

Authorized officer

Bosma, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 03/35622

Patent document cited in search report	Publication class	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 2443714	A	20-03-1975	US 3853900 A	10-12-1974
			CA 1010876 A1	24-05-1977
			DE 2443714 A1	20-03-1975
			FR 2243695 A1	11-04-1975
			GB 1448807 A	08-09-1976
			JP 1273909 C	11-07-1985
			JP 50063375 A	12-05-1975
			JP 59053263 B	24-12-1984

42

9

RECEIVED

PATENT COOPERATION TREATY

MAR - 9 2004

P & G Patent Division
International ITC

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

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

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

Date of mailing (day/month/year) 16 February 2004 (16.02.2004)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 9093M/VB	
International application No. PCT/US2003/035622	
International publication date (day/month/year) Not yet published	
Applicant THE PROCTER & GAMBLE COMPANY	International filing date (day/month/year) 07 November 2003 (07.11.2003) Priority date (day/month/year) 09 November 2002 (09.11.2002)

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

Priority date	Priority application No.	Country or regions: Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
09 Nov 2002 (09.11.2002)	60/425,070	US	22 Janu 2004 (22.01.2004)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.71.30	Authorized officer ALI SOLEIMAN Telephone No. (41-22) 338.2554
--	--

Form PCT/IB/304 (January 2004)

006162781

Folios 94 y 95
tarjetas
②

96
63

SUBSECRETARÍA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación: 85055316 00000000

Folios: 95

Fecha (AMD): 2005-06-04 15:19:03

Trámite: 811 PCT-PATENT 378 FASE HACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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.	()	()
- 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:



Fecha:

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 05 - 55318.

Fecha: 21 de julio de 2005.

Se certifica que:

Desde fecha 24 de enero de 1995, del folio 79.494
al folio 79.499 del libro de Protocolo N° 272, obra
el poder N° 15.698 conferido por THE PROCTER
& GAMBLE COMPANY.

domiciliado(a) en Cincinnati - Ohio, E.U.A.

al doctor JIMENA ESCOBAR URIBE y/o IGNACIO
ESCOBAR URIBE y/o LUIS PATIÑO LEYVA y/o
MAURICIO PATIÑO BONNET.

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los mismos

Facultad para desistir si.

Revisado 202027.

95

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Folio ~~98~~

2020
Bogotá DC

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

REFERENCIA:	Radicación No.	05 55316
	Solicitud Internacional	PCT/US2003/035622
	Fecha límite inicio fase Nacional	09 - 06 - 2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	528
	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

03 AGO. 2005


ALIX CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

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

Sede Central: Carrera 13 No. 27-40 Pisos 2, 5, 7 y 20
Correspondencia: 3 820640 Fax: 3 365730
Sede CAN: Tr. 41A No. 34-91 3153265 al 64
Fax: 3 305220 Línea 9800 910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sis.gov.co
Itagará DC - Colombia

557