



**SOLICITUD DE
VTE DE
NCION**



00 73355

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 00073355 00000000 Folios: 26
Fecha (RIB): 2000-09-27 16:25:12
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRADO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social F. HOFFMANN-LA ROCHE A.G. sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes de Suiza

No. de Identificación _____

Representante Legal (Persona Jurídica) JOSE ANTONIO LLOREDA

País de Domicilio Suiza

Departamento o Estado _____

Dirección 124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle, Suiza

Ciudad Basle Teléfono 41 61 6881111

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección y Domicilio Calle 72 No. 5-83 Piso 6, Bogotá, Colombia

Ciudad Bogotá, D.C. Teléfono 57 1 3264270

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es) Frank Grams, Hans-Willi Krell, Herbert Leinert, Ernesto Menta y Gerd Zimmermann

Identificación 5 Im Kleegacrtle, D-79395 Neuenburg-Zienken, Alemania; 14a Zugspitzstrasse, D-82377 Penzberg, Alemania; 11 Essigkamm, D-64646 Heppenheim, Alemania; 7 Via Francesco Baracca, I-20063 Cernusco sul Naviglio, Italia y 9 Rheinstrasse, D-76351 Linkenheim, Alemania

Dirección _____

Ciudad Zienken, Penzberg, Heppenheim, Naviglio, Linkenheim Teléfono 41 61 6881111

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención "NUEVOS DERIVADOS DE PIRIMIDINA-2,4,6-TRIONA"

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

(33) País EPO (32) Fecha 01-10-99 (31) No. Solicitud 99119506.6

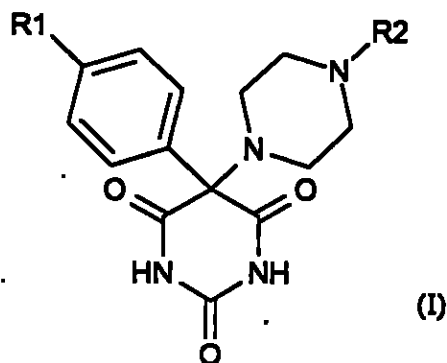
Para Publicar a los ☒ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente Solicitud

1 ABR. 2001

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL A.61

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Compuestos de fórmula I



en la cual

R1 representa un radical fenoxilo, feniltio, fenilsulfinilo, fenilsulfonilo, fenilamino o fenilmetilo, substituido o sin substituir, y

R2 representa un radical arilo o heteroarilo, opcionalmente substituido, con actividad como inhibidor de la metalo-proteínasa.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

- | | |
|--|-------------------------------------|
| Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica | ☐ |
| Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la S.I.C. 15.256 | ☒ |
| Recibo de la tasa respectiva \$608.000,00 | ☒ |
| Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Andina: | |
| Copia de la primera solicitud | ☐ |
| Traducción oficial | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Unionista: | |
| Copia certificada de la primera solicitud: | ☐ |
| Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior | |
| Traducción Simple | ☐ |
| Capítulo descriptivo | ☒ |
| Dibujos, planos necesarios | ☐ |
| Capítulo reivindicatorio | ☒ |
| Tarjeta archivo propietarios según formato | ☒ |
| Tarjeta archivo temático según formato | ☒ |
| Extracto para publicación según formato | ☒ |
| Arte final 12 x 12 cms. Y 6x6 cms | ☐ |
| Otros Documentos | ☐ |
| Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad y petición Reconocimiento Personería | ☒ |

SOLICITO LA CONCESIÓN DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE J SE ANTONIO LLOREDA

C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 000176087

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00073355 00000000

Folios: 36

Fecha (AMD): 2000-09-27 16:25:12

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 57,654
FECHA : SEPTIEMBRE 13 DE 2000

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	Nº. PAGO	VR. PAGO
LLORECA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050 00110-6	2978303	5,322,000.00

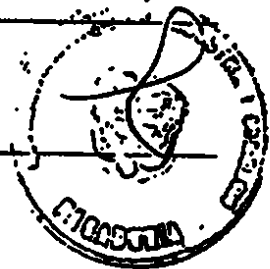
CONCEPTO

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	600,000.00
	TOTAL :	600,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.



OK

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

ANEXO

Atentamente manifiesto a usted que la fuente normativa de la reciprocidad de la cual se deriva el derecho del solicitante para reivindicar prioridad en el presente caso, se encuentra:

- a) En el Artículo 2 del Tratado de Amistad y Comercio suscrito el 14 de Marzo de 1908 entre Suiza y Colombia, que establece la "Cláusula de la Nación más favorecida".

Suiza, que constituye uno de los países signatarios de la Convención Europea de Patentes vigente desde el 7 de octubre de 1977, convención en virtud de la cual se expiden las Patentes Europeas, es uno de los países respecto de los cuales se ha solicitado la correspondiente patente (Solicitud No. 99119508.6), tal como se desprende del texto de la solicitud en relación con la cual reclamo prioridad.

- b) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante Ley 170 de 1994 y por la Corte Constitucional Colombiana mediante Sentencia C-137-95 de 28 de marzo de 1995, y entró en vigencia en nuestro país el 30 de abril de 1995, 30 días después de su ratificación.

Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidos a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París —el Artículo que establece la prioridad de las patentes de invención es el Artículo 4.

- c) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el que se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.

- d) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó la solicitud cuya prioridad ahora reivindico, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 12 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes de los Países Miembros del Acuerdo de Cartagena.

4

ANEXO

El documento que acredita la calidad REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE LLOREDA CAMACHO y/o ALFONSO LLOREDA CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLOREDA para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el No. 15.256. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



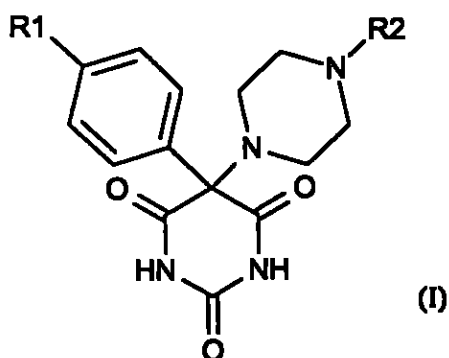
JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

CÓDIGO 231

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Compuestos de fórmula I



en la cual

R₁ representa un radical fenoxilo, feniltio, fenilsulfinilo, fenilsulfonilo, fenilamino o fenilmetilo, sustituido o sin substituir, y

R₂ representa un radical arilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido, con actividad como inhibidor de la metalo-proteinasa.

Esta invención se refiere a nuevos derivados de las pirimidin-2,4,6-trionas 5,5-disustituidas. Estos compuestos presentan una marcada actividad antitumoral y antimetastática.

5 En el tejido normal existe un equilibrio entre síntesis y degradación. La matriz extracelular se degrada por las proteinasas que pertenecen por lo menos a tres grupos de metaloproteinazas de matriz. Estas son las colagenasas, gelatinasas y estromelisinazas. Normalmente hay inhibidores
10 específicos para estas enzimas catabólicas tales como las α_2 macroglobulinas y el TIMP (inhibidor del tejido de metaloproteinazas (MMP)) de forma que no tiene lugar una excesiva degradación de la matriz extracelular. Las adamalisinazas son un grupo de proteinasas afines.

15 Un miembro importante de las adamalisinazas es la TACE (enzima convertidora de la TNF- α).

Han sido caracterizadas por lo menos 17 diferentes y todavía altamente homólogas especies de MMP, incluyendo la colagenasa de fibroblasto intersticial (MMP-1, HFC), la co-
20 lagenasa neutrófila (MMP-8, HNC), dos gelatinasas, estromelisinazas (tales como la HSL-1) y HPUMP (para una reciente revisión, ver Birdekal-Hansen, H., Moore, W.G.I., Bodden, M.K., Windsor, L.J., Birkedal-Hansen; B., DeCarlo, A., Engler, J.A., Critical Rev. Oral Biol. Med. (1993)4, 197-250.

25 Estas proteinasas comparten un número de características estructurales y funcionales pero difieren algo en su especificidad del sustrato. Solamente la HNC y la HFC son capaces de escindir los colágenos nativos de triple hélice de

2

tipo I, II y III en un enlace sencillo con producción de fragmentos de 3/4 y 1/4 de la longitud de la cadena nativa. Esto disminuye el punto de fusión del colágeno y lo convierte en accesible a otro ataque por otras enzimas de degradación de la matriz.

Sin embargo, la incontrolada degradación excesiva de esta matriz es una característica de muchos estados patológicos tales como p. ej. en el cuadro clínico de la artritis reumatoide, osteoartritis y esclerosis múltiple, en la formación de metástasis tumorales, ulceración de la córnea, enfermedades e invasiones inflamatorias y en enfermedades de los huesos y dientes.

Se puede aceptar que la patogénesis de estos cuadros clínicos puede ser favorablemente influenciada por la administración de inhibidores de la metaloproteinasa de matriz. Durante este tiempo un número de compuestos se han encontrado en la literatura (ver p. ej. el artículo de revista de D.E. Levy, A.M. Ezrin *Emerging Drugs* 2, 205-230 (1997), M. Whittaker, P. Brown, *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* (1998), 1(2), 157-164, o están descritos en la literatura de patentes, principalmente con un radical de ácido hidroxámico, un grupo tiol o fosfina como un grupo zinc de unión (ver p. ej. WO-A-9209563 por Glycomed, EP-A-497 192 por Hoffmann-LaRoche, WO-A-9005719 por British Biotechnology, EP-A-489 577 por Celltech, EP-A-320 118 por Beecham, US-A-459 5700 por Searle, WO 97/20824 por Agouron Pharmaceuticals, WO 96/15096 por Bayer Corporation entre otros).

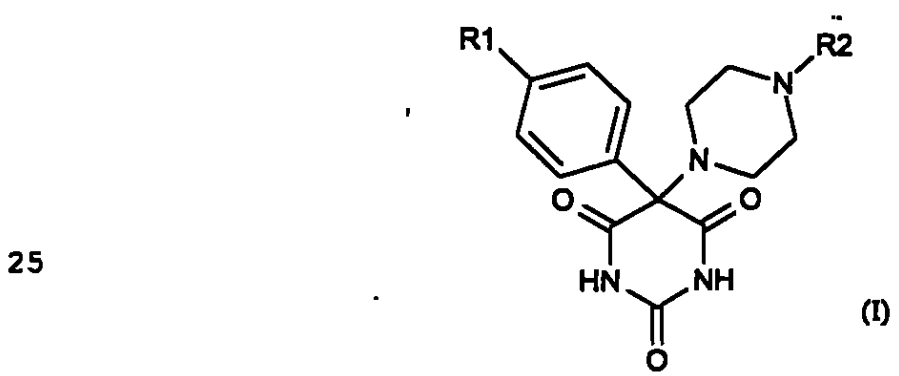
Algunos de estos compuestos muestran una alta activi-

dad como inhibidores de las metaloproteinasas de matriz pe-
ro su disponibilidad oral es muy baja. También dichos com-
puestos muestran a menudo un amplio espectro de inhibición
de las metaloproteinasas lo cual puede ser asociado a efec-
5 tos secundarios no deseados y a toxicidad.

Los derivados de la pirimidin-2,4,6-triona han sido
descritos en la patente EP0869947 genéricamente como inhi-
bidores de metaloproteinasas de matriz. Sin embargo, existe
todavía una gran necesidad de nuevos compuestos que tengan
10 baja toxicidad, ningún efecto secundario y una marcada ac-
tividad inhibitoria frente a las metalo-proteinasas, espe-
cialmente como candidatos para un tratamiento crónico con-
tra el crecimiento tumoral y la metástasis.

Se ha descubierto ahora, que los nuevos derivados de
15 la pirimidin-2,4,6-triona tienen mayor actividad como inhi-
bidores de la metalo-proteína de matriz, que los compues-
tos reivindicados en la patente EP0869947 y muestran tam-
bién una buena disponibilidad oral.

La presente invención se refiere por lo tanto a com-
20 puestos de fórmula general I



en la cual

R_1 representa un radical fenilo, fenoxilo, feniltio, fenilsulfinilo, fenilsulfonilo, fenilamino o fenilmetilo, en donde la parte fenilo puede estar substituida con uno o más átomos de halógeno, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ciano, o grupos nitro, siendo preferidas las substituciones en posición para y/o meta con uno o dos substituyentes.

R_2 representa un grupo arilo o hetarilo opcionalmente substituido,

10 La presente invención comprende las sales farmacéuticamente aceptables o profármacos, de los compuestos de fórmula I así como también el empleo de estos compuestos para producir agentes farmacéuticos.

El grupo arilo mencionado en el caso de R_2 consiste en un anillo fenilo. El grupo hetarilo se refiere a un sistema anular cíclico sin saturar o saturado que consta de 5 a 7 átomos anulares que pueden ser seleccionados desde uno o más átomos de carbono, nitrógeno, oxígeno o azufre. Se prefieren radicales hetarilo deficientes en electrones tales como los anillos de 6 miembros que contienen nitrógeno, como las piridinas, pirimidinas, pirazinas o 1,3,5-triazinas o sus N-óxidos. Los más preferidos son los radicales hetarilo, pirimidinilo o pirazinilo. Los anillos arilo o hetarilo pueden estar substituidos con uno o más substituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxilo, amino, dialquilamino, ciano, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, acilo inferior, alquiltio inferior, alquilsulfonilo inferior, alquilaminocarbonilo infe-

15

20

25

rrior, aminocarbonilo, $\text{SO}_2\text{NR}_3\text{R}_4$, nitro, alcoxycarbonilo inferior, carboxilo, en donde R_3 y R_4 , los cuales pueden ser iguales o diferentes, representan hidrógeno; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono de cadena lineal o ramificada, que puede estar sustituida una o varias veces con OH , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, ó la cual puede estar interrumpida por oxígeno, o representa COR_5 , en donde R_5 es un grupo alquilo que puede estar sustituido con NH_2 . Se prefieren las substituciones en la posición para y/o meta, con uno o dos de los substituyentes
10 arriba mencionados.

Alquilo inferior en el radical R_2 como tal, o en combinaciones con otros radicales, significa alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, siendo los preferidos metilo, etilo, propilo, isopropilo o butilo terciario.

15 Alquenilo inferior significa alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono, de preferencia alilo o pentadienilo. Alquinilo inferior significa alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono, de preferencia propargilo.

20 Acilo inferior en el radical R_2 de más arriba significa $-\text{C}(\text{O})$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ó $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, de preferencia para un grupo acetilo.

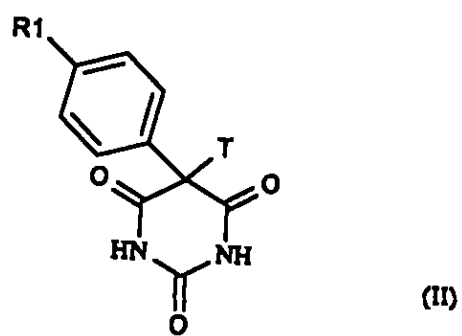
Los radicales alquilo en R_2 , pueden opcionalmente ser interrumpidos una o varias veces mediante heteroátomos (O, S, NH).

25 Halógeno significa flúor, cloro, bromo, yodo, de preferencia cloro o bromo.

Si los compuestos de fórmula general I contienen uno o varios átomos de carbono asimétrico, los compuesto ópticamente activos de fórmula general I son también objeto de la presente invención.

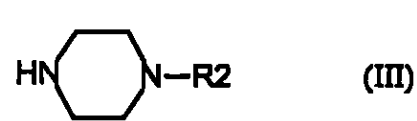
Los compuestos de fórmula general I pueden sintetizarse mediante procedimientos ya conocidos, de preferencia aquellos en los que compuestos de fórmula general II

5



10

en los cuales R₁ tiene el significado arriba mencionado, y T representa un grupo lábil tal como Hal ó OSO₂R₃. Hal significa cloro, bromo o yodo, y R₃ significa un radical arilo o metilo, se hacen reaccionar con un compuesto de
15 fórmula general III



en el cual R₂ tiene el mismo significado citado más
20 arriba, y opcionalmente se convierten en sales farmacéuticamente aceptables.

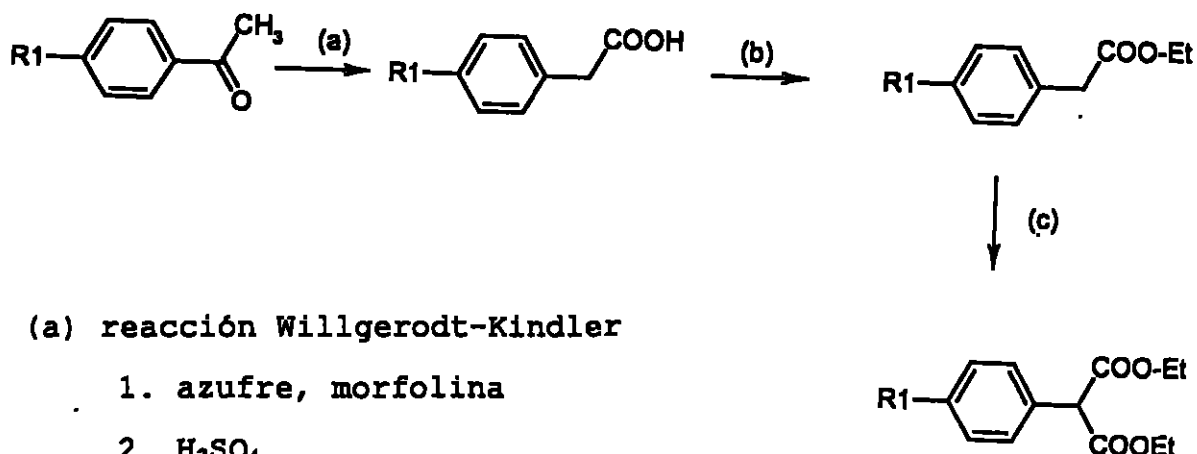
Los compuestos de fórmula general II pueden ser sintetizados por analogía a procedimientos ya conocidos en la literatura. Así por ejemplo, las pirimidín-2,4,6-trionas
25 bromadas en la posición 5 pueden sintetizarse haciendo reaccionar los esteres dialquílicos del ácido bromomalónico con urea (p. ej., Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 107 (2), 139 (1981)). Los correspondientes compuestos bromados o clora-

dos de la fórmula general II pueden obtenerse haciendo reaccionar las pirimidin-2,4,6-trionas substituidas por R₁-fenilo en la posición 5 con bromo (análogo a J. Prakt. Chemie 136, 329 (1933) ó J. Chem. Soc. 1931, 1870) o cloruro de sulfurilo (J. Chem. Soc. 1938, 1622) ó N-bromo-succinimida o agentes similares de bromación. Dichos procedimientos están también descritos en la patente EP0869947.

Las aminas de fórmula general III pueden adquirirse en el comercio y son habitualmente conocidas en la literatura o por analogía con los métodos descritos en la parte experimental.

Las pirimidin-2,4,6-trionas de fórmula II en la que T representa hidrógeno pueden prepararse de acuerdo con los métodos ya conocidos, haciendo reaccionar los ésteres del ácido malónico con urea (ver por ejemplo J. Med. Chem. 10, 1078 (1967) o Helvetica Chim. Acta 34, 459 (1959), Pharmacie 38 (1), 65 (1983) ó EP0869947. Las reacciones se efectúan habitualmente en alcoholes tales como el metanol, etanol o butanol en presencia de un alcoholato de sodio apropiado a temperaturas entre 40°C y 100°C.

Los ésteres de ácido malónico que se necesitan para la preparación de las pirimidin-2,4,6 son ya conocidos por la literatura o pueden obtenerse de acuerdo con procedimientos ya conocidos en la literatura. Un procedimiento conveniente para la preparación de ácidos malónicos en donde R₁ tiene el significado más arriba mencionado, se describe en el esquema siguiente:



Ejemplos para estas reacciones pueden encontrarse en Houben-Weyl Vol E5/2, J. Org.Chem. 46, 2999 (1981) y Arch. Pharm. 323, 579 (1990)

Los compuestos de fórmula general I pueden contener uno o varios centros quirales y pueden estar presentes en forma racémica o en una forma ópticamente activa. Los racematos pueden separarse de acuerdo con métodos ya conocidos en enantiómeros. De preferencia las sales diastereoméricas que pueden separarse por cristalización están formadas por mezclas racémicas por reacción con un ácido ópticamente activo tal como p. ej. el ácido D- ó L-tartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o ácido canfosulfónico o con una amina ópticamente activa tal como p. ej. la D-ó L- α -fenil-etilamina, efedrina, quinidina o cinconidina.

Las sales alcalinas, sales alcalinotérreas como sales Ca y Mg, sales de amonio, acetatos o hidroccloruros, se usan principalmente como sales farmacéuticamente aceptables que se obtienen de la manera usual p. ej. por titración de los

compuestos con bases inorgánicas u orgánica o sales inorgánicas como p. ej., hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, amoníaco acuoso, alquilaminas de 1 a 4 átomos de carbono tales como p. ej. trietilamina o ácido clorhídrico.

- 5 Las sales se purifican habitualmente mediante reprecipitación con agua/acetona.

Los nuevos compuestos de fórmula I y sales de los mismos de acuerdo con la invención, pueden administrarse entéricamente o parenteralmente en una forma líquida o sólida.

- 10 A este respecto, todas las formas usuales de administración entran en consideración tales como por ejemplo comprimidos, cápsulas, comprimidos lacados, jarabes, soluciones, suspensión, etc. El agua que contiene aditivos tales como estabilizadores, solubilizantes y tampones que son habituales en
15 soluciones para inyección se usan de preferencia como medio de inyección.

- Dichos aditivos son p. ej. el tampón de tartrato y citrato, etanol, agentes complexantes (tales como un ácido etilendiaminotetra-acético y sales no tóxicas de los mismos), polímeros de alto peso molecular (tales como un óxido
20 de polietileno líquido) para regular la viscosidad. Las sustancias de carga líquidas para soluciones de inyección tienen que ser estériles y se presentan de preferencia en ampollas. Las sustancias de carga sólidas son p. ej., almidón, lactosa, manitol, metilcelulosa, talco, ácidos silícicos de alta dispersión, ácidos grasos de alto peso molecular (tales como ácido esteárico), gelatinas, agar-agar,
25 fosfato de calcio, estearato de magnesio, grasas animales y

vegetales, polímeros sólidos de alto peso molecular (tales como polietilenglicoles); preparaciones adecuadas para la aplicación oral pueden opcionalmente contener también agentes odorantes y edulcorantes.

- 5 La dosificación depende de varios factores tales como la forma de administración, especies, edad y/o estado general individual de salud. Las dosis a administrar diariamente son aproximadamente de 10-1000 mg/humano, de preferencia 100-500 mg/humano y pueden tomarse de una vez o distribuidas en varias administraciones.

Los profármacos de los compuestos de la invención son tales que se convierten in vivo en el compuesto farmacológicamente activo. Los profármacos más corrientes son los ésteres de ácido carboxílico.

15 Ejemplo 1

5-(4-(4-cloro-fenoxi)-fenil)-5-(4-pirimidin-2-il-piperazin)-pirimidin-2,4,6-triona

A) 1-(4-(4-cloro-fenoxi)-fenil-etanona

- La 4-fluoro-acetofenona (24,4 g) se disuelve en dimetilformamida (180 ml), 4-clorofenol (22,8 g) y se añade carbonato de potasio (29,5 g). La mezcla se calienta con agitación durante 7 horas a reflujo. Después de enfriar se diluye la mezcla con agua y se extrae con cloruro de metileno. La fase orgánica se lava con agua, se seca y se evapora, obteniéndose 38 g de un sólido cristalino. P.f. 66-68°C.

B) 2-(4-(4-cloro-fenoxi)-fenil)-morfolin-4-il-etanotona

12,4 del producto obtenido por el procedimiento de más arriba, se mezclan con azufre (4 g) y morfolina (8,8 ml). La mezcla se calienta a 150°C durante 2 horas, se enfría en un baño de hielo y se trata con etanol (20 ml) durante 30 minutos. Los cristales precipitados se recogen y recristalizan con etanol obteniéndose 13 g del compuesto del título. P.f. 104-105°C.

C) Acido (4-(4-cloro-fenoxi)-fenil)-acético

10 10,4 g del compuesto preparado en el paso B se calientan juntamente con ácido sulfúrico 50% (200 ml) a 130°C durante 8 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con agua (300 ml) y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y seguidamente se extrae con solución 2N de carbonato de sodio. La fase acuosa se acidifica con ácido clorhídrico diluido, se añade acetato de etilo, la fase orgánica se separa, se seca y se evapora obteniéndose 5,1 g de un residuo parduzco. P.f. 98-100°C.

20 D) Ester metílico del ácido (4-(4-cloro-fenoxi)-fenil)-acético

5,1 g del producto del paso C, se disuelven en metanol (50 ml). La solución se enfría a -10°C y se trata con cloruro de tionilo (3 ml) y seguidamente se calienta a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se evapora y el residuo se disuelve en éter. La fase etérea se lava con agua, se seca y se evapora, obteniéndose 5,1 g de un aceite pardo rojizo.

E) Ester dimetílico del ácido 2-(4-(4-cloro-fenoxi)-fenil)-malónico

Una suspensión de hidruro de sodio (350 mg) en carbonato de dimetilo (10 ml) se trata a temperatura ambiente con el producto obtenido en el paso D. La mezcla se calienta a 90°C durante 1 hora, se enfría y se vierte sobre agua de hielo y se extrae con cloruro de metileno. El extracto se seca y se evapora para suministrar 5,7 del compuesto del título en forma de un aceite.

F) 5-(4-(4-cloro-fenoxi)-fenil)-pirimidin,2,4,-6-triona

Se disuelve sodio (800 mg) en etanol (80 ml). A esta solución se añade urea (1,65 g) y una solución del compuesto obtenido más arriba en etanol (5,5 g). La mezcla se calienta durante 3 horas a reflujo, se enfría a temperatura ambiente, se trata con agua de hielo (100 ml) y se acidifica con ácido clorhídrico diluido. El precipitado se recoge, se lava con agua y se seca obteniéndose 5 g del compuesto del título. P.f. 257-258°C.

G) 5-bromo 5-(4-(4-cloro-fenoxi)-fenil)-pirimidin,2,4,-6-triona

Una suspensión del compuesto obtenido en el paso F (6,3 g), N-bromo-succinimida (4,1 g) y peróxido de dibenzilo (100 mg) en tetracloruro de carbono (120 ml) se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla se evapora, el residuo se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca y evapora obteniéndose 7,5 g del compuesto del título en forma de un aceite espeso.

H) 5-(4-(4-cloro-fenoxi)-fenil)-5-(4-pirimidin-2-il-piperazin)-pirimidin-2,4,6-triona

Una solución del compuesto del paso G (410 mg) en metanol (5 ml) se trata con N-(pirimidin-2-il)-piperazin (330 mg). La mezcla se agita durante 24 horas. El residuo obtenido después de la evaporación de la mezcla de reacción se cromatografía sobre sílica gel con cloruro de metileno/me-
 5 tanol 5% como diluyente. Reuniendo las fracciones pertinentes se obtienen 410 mg del compuesto del título en forma de un sólido amorfo que se identifica por espectroscopia de masas: m/e 492.

10 **Ejemplo 2**

5-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-5-(2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il)-pirimidin-2,4,6-triona

El compuesto del título se preparó por analogía al ejemplo 1 paso H empleando 330 ml de 1-(pirazin-2-il)-pi-
 15 perazina en lugar de la N-(pirimidin-2-il)-piperazina obteniéndose 460 mg del compuesto del título como un producto amorfo identificado mediante espectroscopia de masas: m/e: 492.

Ejemplo 3

20 Se prepararon los siguientes compuestos empleando los procedimientos del ejemplo 1 substituyendo el 4-clorofenol por los correspondientes fenoles. Los productos finales se identificaron por espectroscopia de masas.

Nº	Nombre químico	m/e
1	5-[4-(3,4-dicloro-fenoxi)-fenil]-5-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-pirimidin-2,4,6-triona	526
2	5-[4-(3,4-dicloro-fenoxi)-fenil]-5-(2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il)-pirimidin-2,4,6-triona	526

3	5-[4-(2,4-dicloro-fenoxi)-fenil]-5-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-pirimidin-2,4,6-triona	526
4	5-[4-(2,4-dicloro-fenoxi)-fenil]-5-(2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il)-pirimidin-2,4,6-triona	526
5	5-[4-(2-cloro-fenoxi)-fenil]-5-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-pirimidin-2,4,6-triona	492
6	5-[4-(2-cloro-fenoxi)-fenil]-5-(2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il)-pirimidin-2,4,6-triona	492
7	5-[4-(fenoxi)-fenil]-5-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-pirimidin-2,4,6-triona	458
8	5-[4-(fenoxi)-fenil]-5-(2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il)-pirimidin-2,4,6-triona	458
9	5-[4-(4-metil-fenoxi)-fenil]-5-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-pirimidin-2,4,6-triona	472
10	5-[4-(4-metil-fenoxi)-fenil]-5-(2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il)-pirimidin-2,4,6-triona	472
11	5-[4-(4-terc-butil-fenoxi)-fenil]-5-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-pirimidin-2,4,6-triona	514
12	5-[4-(4-terc-butil-fenoxi)-fenil]-5-(2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il)-pirimidin-2,4,6-triona	514
13	5-[4-(3,4-dimetil-fenoxi)-fenil]-5-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-pirimidin-2,4,6-triona	486
14	5-[4-(3,4-dimetil-fenoxi)-fenil]-5-(2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il)-pirimidin-2,4,6-triona	486
15	5-[4-(4-bromo-fenoxi)-fenil]-5-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-pirimidin-2,4,6-triona	537
16	5-[4-(4-bromo-fenoxi)-fenil]-5-(2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il)-pirimidin-2,4,6-triona	537

Ejemplo 4

4-(4-5-[4-(cloro-fenoxi)-fenil]-2,4,6-trioxo-hexahidro-pirimidin-5-il-piperazin-1-il)-N-(2-hidroxi-etil)-ben-cenosulfonamida

A) N-(2-hidroxi-etil)-4-piperazin-1-il-bencenosulfonamida

Se disuelve cloruro de 4-fluoro-bencenosulfonilo en diclorometano (20 ml) y se trata con una solución de etanolamina (1,2 ml) en diclorometano (10 ml). La mezcla se agita durante 1 hora y se extrae dos veces con agua (50 ml). La fase acuosa se satura con cloruro de sodio y se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas, se secan con sulfato de magnesio y se evaporan.

10 1,4 g de la 4-fluoro-N-hidroxietil-bencenosulfonamida resultante se disuelven en agua (15 ml) y se tratan con piperazina (2,6 g). La mezcla se hierve a reflujo durante 6 horas y se mantiene a temperatura ambiente durante 24 horas. El precipitado se recoge, se lava con un poco de agua y se

15 seca obteniéndose 1,6 g del compuesto del título, que se identifica por espectrometría de masas (APCI[M+H] = 286.

B) 4-(4-5-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-2,4,6-trioxo-hexahidro-pirimidin-5-il-piperazin-1-il)-N-(2-hidroxi-etil)-bencenosulfonamida

20 Una solución del compuesto del ejemplo 1 procedimiento G (230 mg) en metanol (5 ml), se trata con N-(2-hidroxi-etil)-4-piperazin-1-il-bencenosulfonamida (330 mg) (ver más arriba). La mezcla se agita durante 24 horas. El residuo obtenido después de la evaporación de la mezcla de reacción

25 se cromatografía sobre sílica gel con cloruro de metileno/metanol (15%) como eluyente. La reunión de las fracciones pertinentes proporciona 186 mg del compuesto del título en forma de un sólido amorfo identificado mediante espec-

troscopia de masas: APCI[M+1] = 614.

Ejemplo 5

Se prepararon los siguientes compuestos empleando los procedimientos del ejemplo 1 substituyendo el 4-clorofenol por los correspondientes fenoles en donde fue necesario. Los derivados de piperazina se prepararon de acuerdo con el ejemplo 4 procedimiento A, cambiando la etanolamina por la amina apropiada. Los productos finales se identificaron por espectroscopia de masas.

Nº	Nombre	Resultados de la EM APCI [M+H]
1	4-4-[2,4,6-trioxo-5-(4-fenoxi-fenil)-hexahidro-pirimidin-5-il]-piperazin-1-il-bencenosulfonamida	536
2	4-4-[5-(4-butoxi-fenil)-2,4,6-trioxo-hexahidro-pirimidin-5-il]-piperazin-1-il-bencenosulfonamida	516
3	4-[4-(5-bifenil-4-il-2,4,6-trioxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-piperazin-1-il]-bencenosulfonamida	520
4	N-(2-hidroxi-etil)-4-4-[2,4,6-trioxo-5-(4-fenoxi-fenil)-hexahidro-pirimidin-5-il]-piperazin-1-il-bencenosulfonamida	580
5	N,.N-bis-(2-hidroxi-etil)-4-4-[2,4,6-trioxo-5-(4-fenoxi-fenil)-hexahidro-pirimidin-5-il]-piperazin-1-il-bencenosulfonamida	624
6	4-(4-5-[4-(4-bromo-fenoxi)-fenil]-2,4,6-trioxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-piperazin-1-il)-bencenosulfonamida	615
7	4-(4-5-[4-(4-bromo-fenoxi)-fenil]-2,4,6-trioxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-piperazin-1-il)-N-(2-dimetilamino-etil)-bencenosulfonamida	686
8	N-(2-dimetilamino-etil)-4-[4-(5-octil-2,4,6-trioxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-piperazin-1-il]-bencenosulfonamida	551
9	4-(4-5-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-2,4,6-trioxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-piperazin-1-il)-bencenosulfonamida	570

10	4-(4-5-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-2,4,6-trioxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-piperazin-1-il)-N,N-bis-(2-hidroxi-etil)-bencenosulfonamida	658
11	N-(2,3-dihidroxi-propil)-4-4-[2,4,6-trioxo-5-(4-fenoxi-fenil)-hexahidro-pirimidin-5-il]-piperazin-1-il-bencenosulfonamida	610
12	N-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-4-4-[2,4,6-trioxo-5-(4-fenoxi-fenil)-hexahidro-pirimidin-5-il]-piperazin-1-il-bencenosulfonamida	610
13	N-2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-etil-4-4-[2,4,6-trioxo-5-(4-fenoxi-fenil)-hexahidro-pirimidin-5-il]-piperazin-1-il-bencenosulfonamida	668
14	4-(4-5-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-2,4,6-trioxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-piperazin-1-il)-N-(2,3-dihidroxi-propil)-bencenosulfonamida	644
15	4-(4-5-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-2,4,6-trioxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-piperazin-1-il)-N-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-bencenosulfonamida	644
16	4-(4-5-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-2,4,6-trioxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-piperazin-1-il)-N-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-bencenosulfonamida	658
17	4-(4-5-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-2,4,6-trioxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-piperazin-1-il)-N-2-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi]-etil-bencenosulfonamida	702
18	N-(2-hidroxi-1,1-bis-hidroximetil-etil)-4-4-[2,4,6-trioxo-5-(4-fenoxi-fenil)-hexahidro-pirimidin-5-il]-piperazin-1-il-bencenosulfonamida	640
19	4-(4-5-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-2,4,6-trioxo-hexahidro-pirimidin-5-il)-piperazin-1-il)-N-(2-hidroxi-1,1-bis-hidroximetil-etil)-bencenosulfonamida	674

Ejemplo 6

N-(2-oxo-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-4-4-[2,4,6-trioxo-5-(4-fenoxi-fenil)-hexahidro-pirimidin-5-il]-piperazin-1-il-bencenosulfonamida

5

El producto del ejemplo 5, n° 11 (120 mg) se disuelve

en una mezcla de diclorometano (5 ml) y tetrahidrofurano (5 ml). La solución se trata con N,N'-carbonil-diimidazol (65 mg) y se agita durante 4 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evapora y el residuo se cromatografía sobre
5 silica gel empleando diclorometano/metanol (9:1) como disolvente de elución. La evaporación de las fracciones que contienen el producto proporciona 60 mg del compuesto del título. Espectroscopia de masas: APCI [M+H] = 636, [M+H] = 634.

10 **Ejemplo 7**

N-(4-amino-butiril)-4-4-[2,4,6-trioxo-5-(4-fenoxi-fenil)-hexahidro-pirimidin-5-il]-piperazin-1-il-bencenosulfonamida

A) 4-(4-bencil-piperazin-1-il)-bencenosulfonamida

15 Se disuelve el cloruro de 4-fluorobencenosulfonilo (25 g) en diclorometano (250 ml) y se trata a 0°C con una solución acuosa de amoníaco (25%, 50 ml). La mezcla se agita durante 2 horas con enfriamiento y durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidifica y el
20 disolvente orgánico se evapora. El residuo se extrae con acetato de etilo obteniéndose 20 g de 4-fluorobencenosulfonamida, el cual se disuelve en agua (300 ml), se trata con 1-bencil-piperazina (102 g) y se hierve a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtra obteniéndose
25 se 26 g del compuesto del título (espectrometría de masas APCI [M+H] = 332.

B) Ester terc-butílico del ácido 4-[4-(piperazin-1-il)-bencenosulfonilamino]-4-oxo-butil-carbámico

Se disuelve el ácido 4-(N-terc.-butoxicarbonil)-amino-butírico (3,05 g) en tetrahidrofurano (30 ml) y se trata con N,N'-carbonildiimidazol (2,5 g). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos, se hierve a reflujo durante 15 minutos y se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. El producto del paso A (3,3 g) se añade y la mezcla se agita durante la noche. El disolvente se evapora y el residuo se mezcla con diclorometano y agua. La fase orgánica se separa, se seca y el disolvente se evapora. El residuo se cromatografía sobre sílica gel empleando diclorometano/metanol (9:1) como disolvente de elución. El producto se somete a hidrogenación catalítica en metanol empleando Pd sobre carbón, obteniéndose 2,5 g del compuesto del título (espectrometría de masas APCI [M-H] = 425).

15 C) N-(4-amino-butiril)-4-4-[2,4,6-trioxo-5-(4-fenoxi-fenil)-hexahidro-pirimidin-5-il]-piperazin-1-il-benceno-sulfonamida

El producto obtenido en el procedimiento B se hace reaccionar análogamente al ejemplo 1 procedimiento H con 5-bromo 5-(4-(fenoxi)-fenil)-pirimidin-2,4,6-triona. El último compuesto se prepara análogamente a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 substituyendo el p-clorofenol con fenol. Para eliminar el grupo protector BOC, el producto (290 mg) se disuelve en una solución 4N de HCl en dioxano. Después de 1 hora a temperatura ambiente la solución se decanta y el residuo se tritura con éter obteniéndose 180 mg del compuesto del título (espectro de masas APCI [M+H] = 621).

Ejemplo 8

Los compuestos siguientes se prepararon empleando los procedimientos del ejemplo 7 substituyendo el ácido 4-(N-terc-butoxicarbonil)-amino-butírico con el aminoácido protegido con N-terc-butoxicarbonilo, apropiado. Los productos finales fueron identificados mediante espectrometría de masas.

Nº	Nombre	Resultados de la EM APCI [M+H]
1	N-aminoacetil-4-4-[2,4,6-trioxo-5-(4-fenoxi-fenil)-hexahidropirimidin-5-il]-piperazin-1-il-bencenosulfonamida	593
2	N-(5-amino-pentanoil)-4-4-[2,4,6-trioxo-5-(4-fenoxi-fenil)-hexahidropirimidin-5-il]-piperazin-1-il-bencenosulfonamida	635
3	N-(5-amino-pentanoil)-4-(4-5-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-2,4,6-trioxo-hexahidropirimidin-5-il-piperazin-1-il)-bencenosulfonamida	669
4	N-(4-amino-butiril)-4-(4-5-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-2,4,6-trioxo-hexahidropirimidin-5-il-piperazin-1-il)-bencenosulfonamida	655

Ejemplo 9

10 Ester 4-metoxi-fenílico del ácido 2-oxo-2-(4-4-[2,4,6-trioxo-5-(4-fenoxi-fenil)-hexahidropirimidin-5-il]-piperazin-1-il-bencenosulfonamino-etil)-carbámico

15 El producto del ejemplo 5 n° 1 (140 mg) se disuelve en diclorometano (10 ml), mezclado con trietilamina (0,14 ml) y se trata con 4-metoxifenilcloroformiato. La mezcla se agita durante 90 minutos a temperatura ambiente y se evapora. El residuo se cromatografía sobre silica gel empleando

diclorometano/metanol (9:1) como eluyente. La reunión de las fracciones pertinentes proporciona 90 mg del compuesto del título (espectrometría de masas APCI [M+H] = 743).

Ejemplo 10

5 Con el fin de determinar la inhibición de las MMP, por ejemplo HNC (MMP-8), el dominio catalítico (aislamiento y purificación, ver por ejemplo Schnierer, S., Kleine, T., Gote, T., Hillemann, A., Knäuper, V., Tschesche, H., Biochem. Biophys. Res. Commun. (1993) 191, 319-326), se incubaba
10 con inhibidores con diversas concentraciones. Seguidamente se mide la velocidad de la reacción inicial de un sustrato estándar, de manera análoga a Grams F. y col., FEBS 335 (1993) 76-80).

 Los resultados se evalúan representando en una gráfica
15 la velocidad de reacción recíproca con respecto a la concentración del inhibidor. La constante de inhibición (K_i) se obtiene como la sección negativa de las abscisas mediante el método gráfico de acuerdo con Dixon, M., Biochem. J. (1953) 55, 170-202.

20 El sustrato de collagenasa sintética es un heptapéptido que se copula en el C terminal con DNP (dinitrofenol). Dicho radical DNP inactiva por estorbo estérico la fluorescencia del triptófano adyacente del heptapéptido. Después de la escisión de un tripéptido que incluye el grupo DNP,
25 la fluorescencia del triptófano aumenta. La escisión proteolítica del sustrato puede medirse por lo tanto mediante el valor de la fluorescencia.

a) Primer método

El ensayo se realizó a 25°C en un tampón recién preparado de 50 mM de Tris (pH 8,0) tratado con ditiozona para eliminara las trazas de metales pesados. Se añadieron 4 mM
5 de CaCl₂ y el tampón se saturó con argón. Se prepararon soluciones de stock de adamalisina II por centrifugación de la proteína de una suspensión de sulfato de amonio y subsiguiente disolución en el tampón de ensayo. Las soluciones de stock de la colagenasa se diluyeron con el tampón de ensayo. Las concentraciones de enzima se determinaron mediante mediciones uv ($E_{280} = 2,8 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$, $E_{300} = 2,2 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) y las soluciones de stock se almacenaron en frío. Esta solución se diluyó 1:100 para obtener la concentración 16 nM final del ensayo. El substrato fluorogénico DNP-Pro-Leu-
15 Gly-Leu-Trp-Ala-D-Arg-NH₂, con un K_m de 52 μM se utilizó a una concentración de 21,4 μM ; para la determinación de K_i se empleó también una concentración de 12,8 μM . La fluorescencia del substrato se midió a una longitud de onda de excitación y emisión de $\lambda = 320$ y 420 respectivamente, sobre
20 un espectrofluorímetro (Perkin Elmer, modelo 650-40) equipado con un soporte termostatzado de células. El substrato de la hidrólisis se monitorizó durante 10 minutos, inmediatamente después de la adición de la enzima. Todas las reacciones tuvieron lugar como mínimo por triplicado. Los valores
25 K_i de los inhibidores se calcularon a partir del punto de intersección de las líneas rectas obtenidas mediante las representaciones gráficas de v_0/v_i respecto a la [concentración del inhibidor], mientras que los valores de IC_{50} se

calcularon a partir de las representaciones gráficas de v_i/v_o [concentración del inhibidor] mediante la regresión no lineal con una simple y fuerte pesada.

b) Segundo método

5 Tampón de ensayo:

50 mM de Tris/HCl pH 7,6 (Tris = Tris-(hidroximetil)-aminometano)

100 mM de NaCl/10 mM de CaCl₂/5% de MeOH (en caso necesario)

10 Enzima: 8 nM de dominio catalítico (Met80-Gly242) de colagenasa neutrófila humana (MMP-8)

Substrato: 10 microm DNP-Pro-Leu-Gly-Leu-Trp-Ala-D-Arg-NH₂

Volumen total de análisis: 1 ml

15 Se preparó una solución de la enzima e inhibidor en tampón de ensayo (25°C). La reacción empezó al añadir el substrato a la solución. La escisión del substrato fluorogénico fue seguida por la espectroscopia de fluorescencia con una longitud de onda de excitación y emisión de 280 y 350 nm, respectivamente. El valor IC₅₀ se calculó como la concentración de inhibidor necesaria para que la velocidad de reacción disminuya a la mitad con respecto a la reacción sin inhibidor.

20 la tabla 1 muestra los valores IC₅₀ encontrados en comparación con los compuestos del ejemplo 26 y el compuesto preferido n° 118 citado en la solicitud de patente EP0869947.

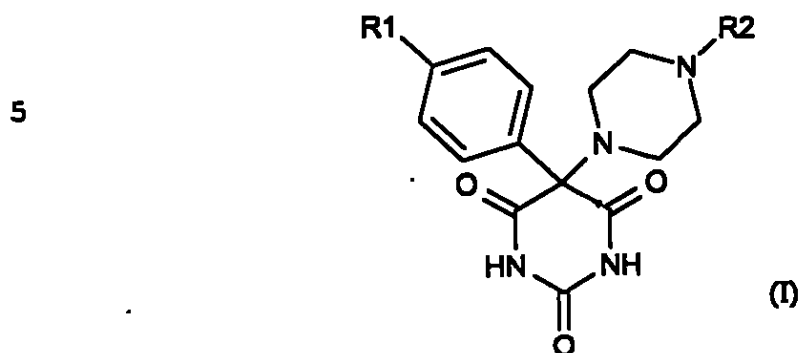
Tabla 1: Valores IC_{50} del inhibidor MMP (en comparación con el dominio catalítico MMP-8)

Compuesto de referencia de EP0869947	IC_{50} [nM]
preferido n° 118	60
ejemplo 26	15

Compuestos de esta invención	IC_{50} [nM]
Ejemplo 1	10
Ejemplo 2	4
Ejemplo 3 - n° 1	4
Ejemplo 3 - n° 2	2
Ejemplo 3 - n° 15	4
Ejemplo 3 - n° 15	4
Ejemplo 4	10
Ejemplo 5 - n° 6	2,8
Ejemplo 5 - n° 7	13
Ejemplo 5 - n° 9	12
Ejemplo 5 - n° 10	9
Ejemplo 5 - n° 11	4,5
Ejemplo 5 - n° 12	5,5
Ejemplo 5 - n° 13	6
Ejemplo 5 - n° 18	13
Ejemplo 5 - n° 19	9
Ejemplo 6	9

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula



10 en la cual

R_1 representa un radical fenilo, fenoxilo, feniltio, fenilsulfinilo, fenilsulfonilo, fenilamino o fenilmetilo, en donde la parte fenilo puede estar substituida con uno o más átomos de halógeno, hidroxilo, alcoxilo de 1 a 6 átomos
15 de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ciano o grupos nitro, y

R_2 representa un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente substituido, así como sus sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de los compuestos de fórmula I.

20 2. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1,

en donde R_1 es fenoxilo.

3. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1,

25 en donde R_1 es fenoxilo substituido uno o más veces con cloro, bromo, metilo o butilo terciario.

4. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1,

en donde R_2 es pirimidina, pirazina o sus N-óxidos.

5. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1,

en donde R_2 es fenilo substituido con $-SO_2NR_3R_4$,

5 en donde R_3 y R_4 son iguales o diferentes, y representan hidrógeno; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono de cadena lineal o ramificada, el cual puede estar substituido una o varias veces con OH, $N(CH_3)_2$ ó el cual puede estar interrumpido por oxígeno, o representa COR_5 , en donde R_5 es un
10 grupo alquilo que puede estar substituido con NH_2 .

6. Compuesto de fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 5,

en donde R_3 representa hidrógeno y R_4 representa hidrógeno, $-CH_2CH_2OH$; $-CH_2CH_2-N(CH_3)_2$; $-CH_2-CH(OH)-CH_2OH$; $-CH-(CH_2OH)_2$;
15 $-CH_2-CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2OH$; ó $-C(CH_2OH)_3$.

7. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionados del grupo formado por:

5-(4-(4-cloro-fenoxi)-fenil)-5-(4-pirimidin-2-il-piperazin)-pirimidin-2,4,6-triona

20 5-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-5-(2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il)-pirimidin-2,4,6-triona

5-[4-(3,4-dicloro-fenoxi)-fenil]-5-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-pirimidin-2,4,6-triona

25 5-[4-(3,4-dicloro-fenoxi)-fenil]-5-(2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il)-pirimidin-2,4,6-triona

5-[4-(4-bromo-fenoxi)-fenil]-5-(4-pirimidin-2-il-piperazin-1-il)-pirimidin-2,4,6-triona

4-(4-5-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-2,4,6-trioxo-hexahidro-

dro-pirimidin-5-il-piperazin-1-il)-N-(2-hidroxi-etil)-bencenosulfonamida

4-(4-5-[4-(4-bromo-fenoxi)-fenil]-2,4,6-trioxo-hexahidro-pirimidin-5-il-piperazin-1-il)-bencenosulfonamida

5 4-(4-5-[4-(4-bromo-fenoxi)-fenil]-2,4,6-trioxo-hexahidro-pirimidin-5-il-piperazin-1-il)-N-(2-dimetilamino-etil)-bencenosulfonamida

4-(4-5-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-2,4,6-trioxo-hexahidro-pirimidin-5-il-piperazin-1-il)-bencenosulfonamida

10 4-(4-5-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-2,4,6-trioxo-hexahidro-pirimidin-5-il-piperazin-1-il)-N,N-bis-(2-hidroxi-etil)-bencenosulfonamida

N-(2,3-dihidroxi-propil)-4-4-[2,4,6-trioxo-5-(4-fenoxi-fenil)-hexahidro-pirimidin-5-il]-piperazin-1-il-bencenosulfonamida

N-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-4-4-[2,4,6-trioxo-5-(4-fenoxi-fenil)-hexahidro-pirimidin-5-il]-piperazin-1-il-bencenosulfonamida

20 N-2-(2-(2-hidroxi-etoxi)-etoxi)-etil-4-4-[2,4,6-trioxo-5-(4-fenoxi-fenil)-hexahidro-pirimidin-5-il]-piperazin-1-il-bencenosulfonamida

N-(2-hidroxi-1,1-bis-hidroximetil-etil)-4-4-[2,4,6-trioxo-5-(4-fenoxi-fenil)-hexahidro-pirimidin-5-il]-piperazin-1-il-bencenosulfonamida

25 4-(4-5-[4-(4-cloro-fenoxi)-fenil]-2,4,6-trioxo-hexahidro-pirimidin-5-il-piperazin-1-il)-N-(2-hidroxi-1,1-bis-hidroximetil-etil)-bencenosulfonamida

N-(2-oxo-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-4-4-[2,4,6-trioxo-5-

(4-fenoxi-fenil)-hexahidro-pirimidin-5-il]-piperazin-1-il-bencenosulfonamida.

8. Composiciones farmacéuticas que contienen como ingrediente activo un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7, en mezcla con excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

9. Empleo de compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7 para la preparación de un medicamento que tiene actividad como inhibidor de la metalo-proteinasa.

10. Empleo de compuestos de acuerdo con la reivindicación 9, que tienen actividad antitumoral y/o antimetastática.

15

20

25

Se retiran las folios 35 y 36
correspondientes a la tarjeta para
el archivo temático y a la tarjeta para
el archivo de propiedad. cad 202010
Nov 21/00

1 ABR. 2001

EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

(21) No. SOLICITUD: 00-73355

(51) INT. CL.: A61K 31/513

(22) FECHA DE PRESENTACIÓN: 27-09-00

(71) SOLICITANTE: F. HOFFMANN-LA ROCHE A.G.

(30) PRIORIDAD:

(31) No. DE SOLICITUD: 99119506.6

(72) INVENTOR/ES: Frank Grams, Hans-Willi Krell, Herbert Leinert, Ernesto Menta y Gerd Zimmermann

(32) FECHA DE PRESENTACIÓN: 01-10-99

(33) PAÍS: EP

(74) APODERADO: JOSE ANTONIO LLOREDA

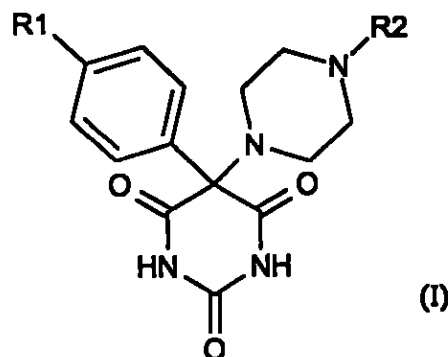
(54) TÍTULO:

"NUEVOS DERIVADOS DE PIRIMIDINA-2,4,6-TRIONA"

(57) RESUMEN:

Reivindicación número 1.-

Compuestos de fórmula I



en la cual

R₁ representa un radical fenilo, fenoxilo, feniltio, fenilsulfonilo, fenilsulfonilo, fenilamino o fenilmetilo, en donde la parte fenilo puede estar substituida con uno o más átomos de halógeno, hidroxilo, alcóxido de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ciano o grupos nitro, y

R₂ representa un grupo arilo o heteroarilo, opcionalmente substituido, así como sus sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de los compuestos de fórmula I.

35



REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISIÓN

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 00073355 00000000 Folios: 36
Fecha (HH): 2000-09-27 16:25:12
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRADO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION [X]

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante (1)
- Nombre e identificación del Inventor (1)
- Título o nombre de la Invención (1)
- Descripción (6)
- Reivindicaciones (30)
- Resumen (5)
- Comprobante de Pago (2)

- [X]
- [X]
- [X]
- [X]
- [X]
- [X]
- [X]

COMPLETA [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Nombre e identificación del peticionario
- Nombre e identificación del inventor o diseñador
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse
- Representación gráfica
- Comprobante de pago

- []
- []
- []
- []
- []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha: _____

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-73355

Fecha: 29 de septiembre del 2000.

Se certifica que:

Desde fecha 22 de junio de 1994,
del folio 76.618 al folio 76.623 del
libro de Protocolo N^o 259, obra el poder
N^o 15.256 conferido por F. HOFFMANN
LA ROCHE A.G.

en Basilea - Suiza

al doctor JOSE LLOREDA CAMACHO y/o
ALFONSO LLOREDA CAMACHO y/o JOSE ANTONIO
LLOREDA

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismos

Facultad para desistir SI.

Revisado 202022.



Industria y Comercio

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES R I N T E N D E N C I A
PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-73355

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

SI ☐ NO ☐ NO APLICABLE ☒ Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

SI ☒ NO ☐ NO APLICABLE ☐ Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).

SI ☒ NO ☐ NO APLICABLE ☐ Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de Enero del 2000)

SI ☒ NO ☐ EXTEMPORANEAMENTE ☐ Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de París.

SI ☐ NO ☒ NO APLICABLE ☐ Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.

SI ☐ NO ☒ NO APLICABLE ☐ Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

SI ☐ NO ☒ CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS

BSERVACIONES JURÍDICAS CONVENIO DE PARIS: Deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI ☐ NO ☒ Se ajusta a los aspectos FORMALES indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI ☐ NO ☒ Se recomienda PUBLICAR el extracto correspondiente.

Bogotá, D.C., 29 de septiembre del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.
202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

40
38

1º EXAMEN DE FORMA

Radicación no 00-73355

Concepto Técnico no 288 Clasificación Internacional de Patentes A61K 31/513

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
- SI ☒ NO ☐ Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94).
- SI ☒ NO ☐ Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
- * SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones.
- SI ☐ NO ☒ Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94.
- SI ☐ NO ☒ Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94.
- SI ☐ NO ☒ Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
- SI ☐ NO ☒ **CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Bogotá, D.C., Nov 21 / 00

EXAMINADOR TÉCNICO
Código 202010

47
39

**DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
1ª EXAMEN DE FORMA**

CONCEPTO TÉCNICO Nº 1883

EXPEDIENTE Nº 0-73355

IPC A61K 31/513

- ✗ Debe tenerse en cuenta que el término profármaco no permite precisar un compuesto químico específico. Por este motivo, debe suprimirse dicho término del capítulo reivindicatorio, o corregirse de forma tal que se especifique claramente el profármaco que se desea proteger.

Al corregir las reivindicaciones, debe anexarse nuevo capítulo reivindicatorio.

Al corregir la reivindicación 1, debe corregirse el resumen que aparece en el extracto para publicación y en la tarjeta para el archivo temático. Por este motivo, debe anexarse nuevo extracto para publicación y nueva tarjeta para el archivo temático.

Adjuntar el arte final de la figura característica (fórmula I) en tamaño 6 cm X 6 cm y 12 cm X 12 cm.

Bogotá D.C, 21 de noviembre de 2000

**Examinador Técnico de Patentes
Q.F. Cód. 202010**



4240

Industria y Comercio

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES R I N T E N D E N C I A

EXPEDIENTE 00-73355

AUTO 3458

LA JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE:

ARTICULO PRIMERO: Tener como representante de la sociedad solicitante al doctor JOSE ANTONIO LLORED A.

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, regúlérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complementé los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

26 EGY. 2000

Dado en Bogotá D.C., a los _____

LA JEFE DE LA DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Bogotá D.C., 30 JUL 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI _____ NO _____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia