

61



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

05-1125

21 EXPEDIENTE N°

54 TÍTULO "N-SULFONILPIPERIDINAS COMO INHIBIDORES DE METALOPROTEINASAS (TACE)"

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/445 ; A61P19/02

71 SOLICITANTE ASTRAZENECA AB

DOMICILIO SODERTALJE, SUECIA

74 REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLORED A RICAURTE
T P 53 215

22 BOGOTÁ, D C - 7 ENE 2005

202099

(FORMA P 10)

61
SS

PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación : 05001125 00000000 Folios: 161
 Fecha (AMD): 2005-01-07 16:16:04
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE: ☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad			
☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.			
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: ASTRAZENECA AB Dirección: S-151 85 Sodertälje, Suecia Nacionalidad o Domicilio: Sodertälje, Suecia Lugar de Constitución: Suecia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jlcco@lloredacamacho.com		IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
	Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá- Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jlcco@lloredacamacho.com		C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>39.690.713</u> <u>TP53.215</u>
4 INVENTOR(ES) (72)	Nombre: BURROWS, Jeremy, Nicholas y TUCKER, Howard. Dirección: AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG. Nacionalidad o Domicilio: Inglaterra		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/GB2003/002959</u> Fecha: <u>09/07/03</u> Publicación Internacional No. <u>WO2004/006925 A1</u> Fecha: <u>22/01/04</u>			
6 Título (54) "N-SULFONILPIPERIDINAS COMO INHIBIDORES DE METALOPROTEINASAS (TACE)"			
7 Clasificación Internacional (51) <u>A61K 31/445</u> <u>A61P19/02</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen GB	(32) Fecha 13-07-02	(31) Número de Solicitud 0216379.8
9 Comprobante de Pago No. <u>05- 287</u> Fecha: <u>Enero 3 de 2005</u>			

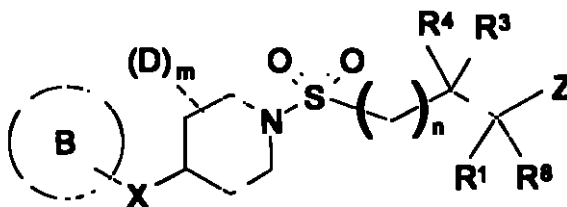
10

ANEXOS

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

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALICIA LLOREDÀ RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05001125 00000000 Folios: 161
Fecha (HNB): 2005-01-07 16:16:04
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE HNCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 05 - 287
FECHA : ENERO 3 DE 2005

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLORERA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	29723665	03/01/2005	4,460,000.00

C O N C E P T O

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	443,000.00
	TOTAL :	\$ 443,000.00

SOM: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____ 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.~ _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

2

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

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

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

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

domiciled at

SE-15185 Sodertalje
Sweden

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o
GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA
y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá,
Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No.
5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y
verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir
notificaciones y nombrar apoderados judiciales o
extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al
parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de
1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO
TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE
ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos
designa, quedan especialmente facultados para
presentarnos ante las autoridades colombianas,
administrativas, judiciales o de policía, en todos los
trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo
efecto les facultamos para dar ante dichas
autoridades todos los pasos necesarios al objeto
indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos,
recursos y presentar desistimientos; formular
descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las
solicitudes y los registros, presentar oposiciones y
apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total
o parcialmente a los registros, abonar todos los
impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago
determinado por la ley; recibir todos los documentos
y valores, dando el descargo respectivo; llenar
cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas
las medidas que creyeran conducentes al resguardo
de nuestros intereses; y adicionalmente quedan
facultados para tomar intervención como
demandantes o demandados ante los jueces que
sean competentes, pudiendo transar, someter a
árbitros, desistir, percibir, conciliar y apelar, con todas
las demás facultades que resulten necesarias, y por
el presente declaramos desde ahora válido y bueno
cuanto dichos representantes y/o los apoderados que
cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro
beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA
LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO
SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para
solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la
protocolización de este documento y de cualquier
poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre
nuestro.

Dado y firmado el 22 de Julio de 2004
en Macclesfield, Inglaterra

hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO
TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE
ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said
town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and
legal representatives in Bogotá, with power to receive
notifications and to appoint judicial or extrajudicial
agents, so as to comply with paragraph 1o. of article
543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO
TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE
ALVAREZ, or the agents by any one of them
appointed, are especially empowered to represent us
before the administrative, judicial or police authorities
of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial
property, for which purpose we authorize them to take
before the said authorities all the necessary steps for
the said end; to file petitions, declarations, claims,
recourses and withdrawals, to draw up specifications;
to file amendments, to limit the scope of applications
and registrations, file oppositions; file cancellations
total or partially waive registrations, to pay all
installments and effect all other payments prescribed
by law; to receive proper receipts, to comply with all
other requirements and, in short, to take all those
measures which they may deem fit for the protection
of our interests; and additionally we authorize said
agents to act on our behalf, as complainants as well
as defendants, before the competent judges, with full
powers to make arrangements, to submit to
arbitrators, to desist, to collect, to conciliate, to appeal
and, in short, with all such further powers as may be
required, and we hereby declare from now on as valid
and good all that said representatives and/or the
agents by any one of them appointed may do for our
benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA
y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO
SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, to apply for
protocolization of this document and of any power of
attorney by any one of them appointed, before the Office of Industrial Property, to the effect that the copy of this document and of any power of attorney by any one of them appointed, before the Office of Industrial Property, shall be considered as authentic and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

Given and signed this 22nd day of July 2004
at Macclesfield, England

SIMON RICHARD REEVES
Duly Authorised Signatory

{ss

{ss

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

de, AstraZeneca AB,
la compañía nombrada en el documento que
antecede, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes de Suecia
domiciliada en la
ciudad de Vastra Malarehamnen 9, SE-151
85 Sodertalje, Suecia,
legalmente constituida para un periodo de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social
conforme a las leyes de Suecia

que el declarante está autorizado por dicha
Compañía para conferir este poder; que el sello
estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro
del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
Incorporación firmados en Stockholm
con fecha Oct. 31/1913
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
veraa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

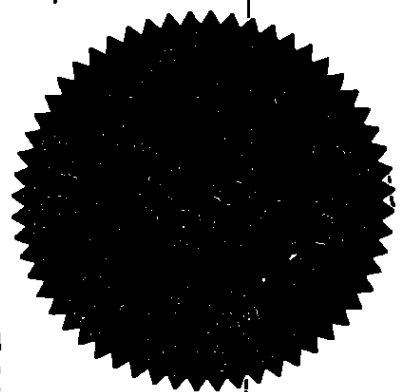
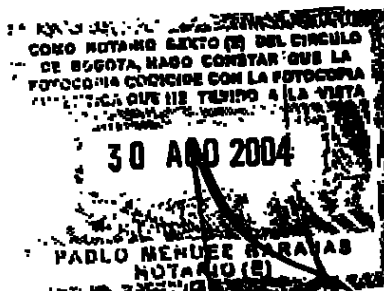
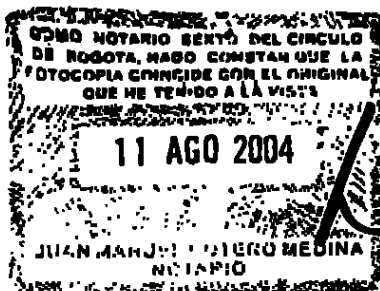
Notary Public (Notario Público).

On this 26th day of July 2004
personally Simon Richard Reeves
came
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the a
duly authorised signatory of, AstraZeneca AB,
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of Sweden
domiciled at
Vastra-Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertalje,
Sweden
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of Sweden

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

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

J. H. Hsiao
Notary Public
Wilkesbarre
Pennsylvania
England



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

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

This public document / Le présent acte public

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

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le 02 August 2004

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

8. Number/sous No **G479981**

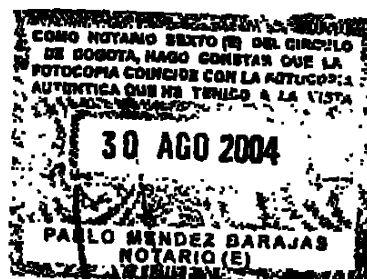
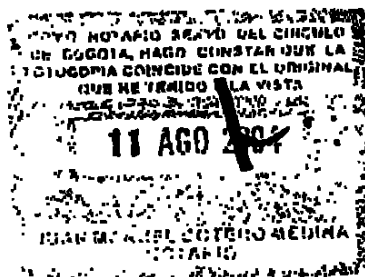
9. Stamp:
timbre:

10. Signature: E. M. Fitzgerald



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

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



TRADUCCION OFICIAL No. 2004-08-09-397 de un documento escrito en Inglés, la cual para efectos del presente lleva el sello personal de Martha Lucia Arciniegas M., Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a: ALICIA LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ otorgado por AstraZeneca AB

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

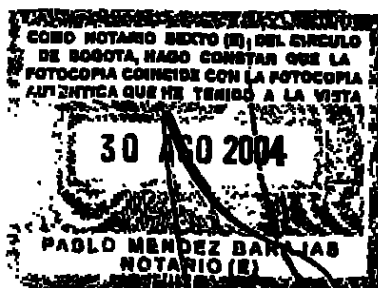
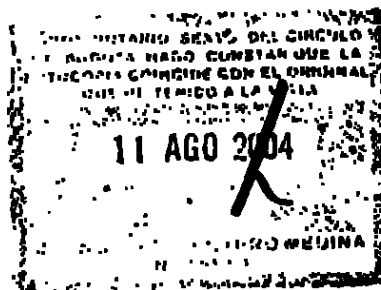
Certificación Notarial

Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público, John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra



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

7

APOSTILLA

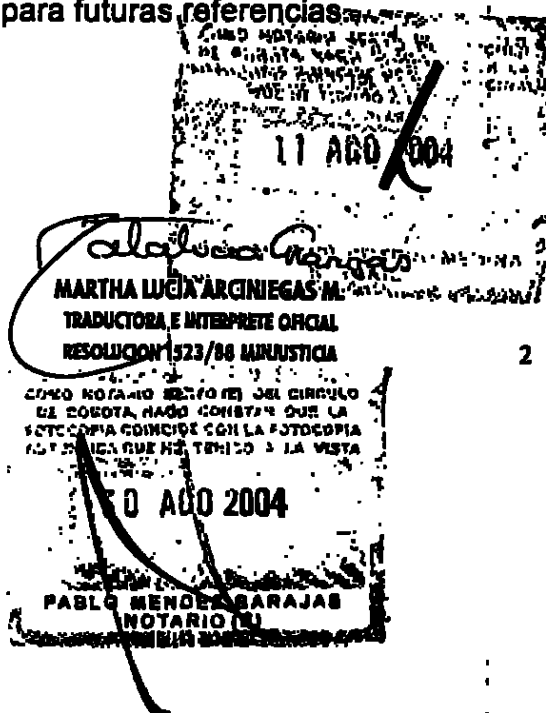
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

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

Certificado

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

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



7

INVESTIGACIÓN

250163

Martha Arango

PROFESOR DE DERECHO
FACULTAD DE DERECHO
UNIVERSIDAD DE LA SALLE
BOGOTÁ

ASUME
CAPACIDAD
206

IZACIONES
BOGOTÁ

UNO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE BOGOTÁ HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
11 AGO 2004

BOGOTÁ NOTARIO SEXTO (B) DEL CIRCULO
DE BOGOTÁ HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
30 AGO 2004
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (B)

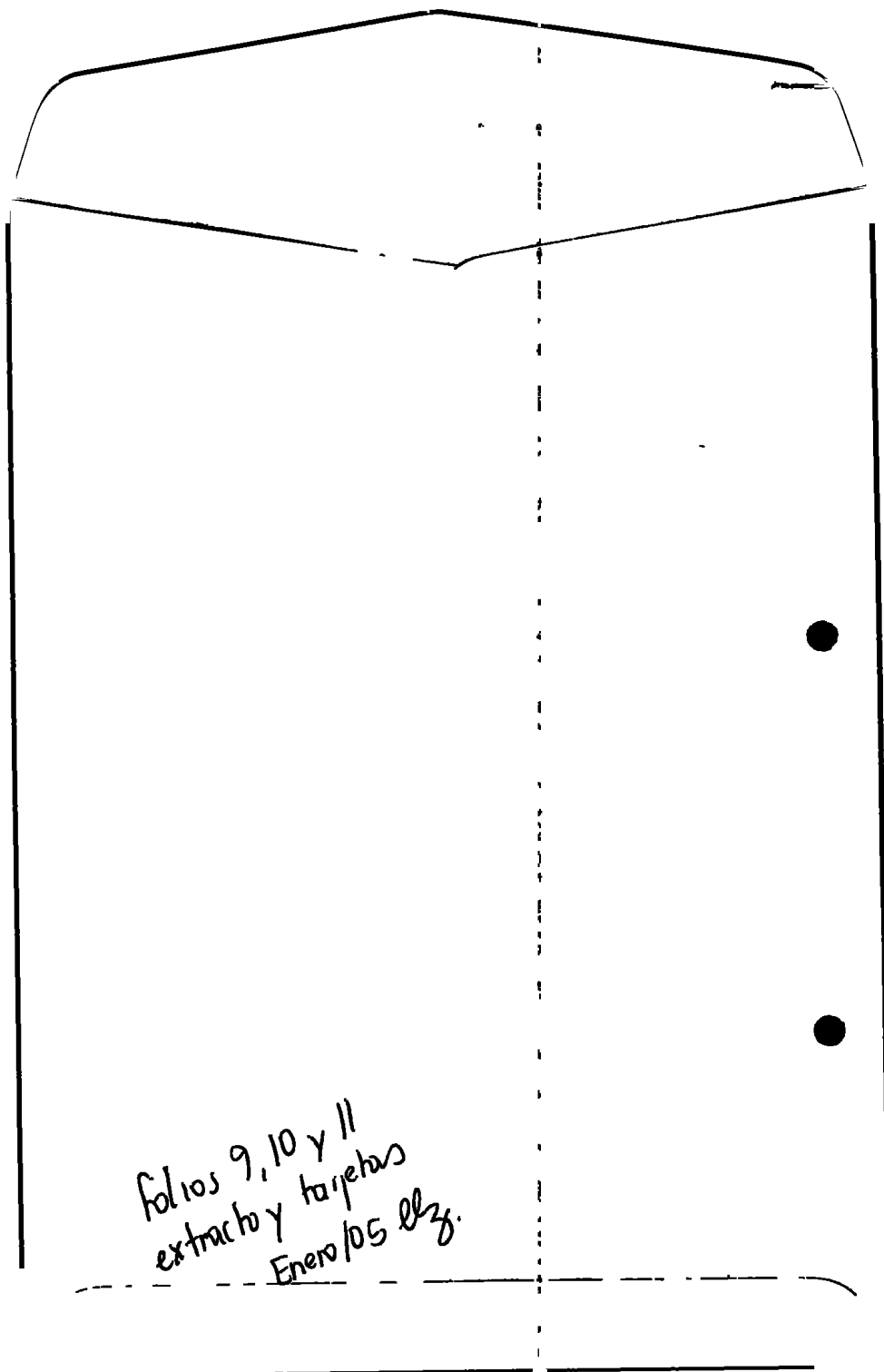
FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Desarrollamos Software y Servicios de TI

8

Expediente No		No de Folio
Item	05001175 No de unidades	
1	CD	
2	DVD	
3	REVISTA	
4	LIBRO	
5	PERIODICO	
6	DISQUETES	
7	SOBRE DE MANILA	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO	
10	OTROS:	
Observaciones: No contiene. Ate final		



REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/GB 03/02959

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC7 A61K 31/445 C07D 211/96 C07D401/12 C07D401/14 A61K31/506
A61K 31/444 A61K31/4709 A61K31/4178 A61P19/02

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 C07D

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Interno, Dato WPI, Dato BEILSTEIN, Dato CHEM ABS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
Y	WO 00 12477 A (BRITISH BIOTECH PRHARM ; MARTIN FIONNA MITCHELL (GB)) 9 de marzo de 2000 (2000.03.09) citado en la solicitud reivindicaciones 1,6,13,17; ejemplo 6	1-13
Y	WO 00 12478 A (ZENECA PHARMA SA; TUCKER HOWARD (GB); WATERSON DAVID (GB); ZENECA) 9 de marzo de 2000 (2000-03-09) citado en la solicitud reivindicaciones 1, 2, 10, 12-14; ejemplo 14	1-13
Y	WO 00 44723 A (AMERICAN CYANAMID CO) 3 de agosto de 2000 (2000-08-03) página 111, línea 21-página 121, línea 21; reivindicaciones 1, 4-6; ejemplos	1-13

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

13 de octubre de 2003

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

27/10/2003

Nombre y dirección del correo de ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040 Tx. 31651 epo nl,
Fax. (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Gavritiu, D

46

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
 PCT/GB 03/02959

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
Y	WO 99 65867 A (DU PONT PHARM CO) 23 de diciembre de 1999 (1999-12-23) página 176, línea 1-página 182, línea 7; tablas 8-13	1,13

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONALSolicitud Internacional No.
PCT/GB 03/02959**Casilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 1 de la primera hoja)**

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

1. ☒ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber: Aunque la reivindicación 11 esta dirigida al tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en la alegación de los efectos compuesto/composición.

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

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

ver SIGUIENTE INFORMACION hoja PCT/ISA/210

3. ☐ Reivindicaciones No.:

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

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

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

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta

☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

 Solicitud Internacional No.
 PCT/GB 03/02959

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 0012477 A	09-03-2000	AU 5634999 A	21-03-2000
		EP 1107953 A1	20-06-2001
		WO 0012477 A1	09-03-2000
		JP 2002523492 T	30-07-2002
		US 2003050310 A1	13-03-2003
		US 6479502 B1	12-11-2002
WO 0012478 A	09-03-2000	AU 764367 B2	14-08-2003
		AU 5524799 A	21-03-2000
		BG 105369 A	31-12-2001
		BR 9913255 A	22-05-2001
		CA 2339761 A1	09-03-2000
		CN 1324347 T	28-11-2001
		EE 200100106 A	17-06-2002
		EP 1109787 A1	27-06-2001
		WO 0012478 A1	09-03-2000
		HU 0103344 A2	28-02-2002
		JP 2002523493 T	30-07-2002
		NO 20011023 A	25-04-2001
		NZ 509730 A	30-05-2003
		PL 346344 A1	11-02-2002
		SK 2702001 A3	06-08-2001
		TR 200100605 T2	21-08-2001
		ZA 200101231 A	13-05-2002
		WO 0044723 A	03-08-2000
BR 0007784 A	05-02-2002		
CA 2356313 A1	03-08-2000		
CN 1337948 T	27-02-2002		
CZ 20012711 A3	15-05-2002		
EP 1147085 A1	24-10-2001		
HU 0200223 A2	29-06-2002		
JP 2002535390 T	22-10-2002		
NO 20013678 A	20-09-2001		
WO 0044723 A1	03-08-2000		
US 6358980 B1	19-03-2002		
ZA 200105222 A	25-09-2002		
US 2002086890 A1	04-07-2002		
WO 9965867 A	23-12-1999	AU 4692399 A	05-01-2000
		CA 2333554 A1	23-12-1999
		EP 1087937 A1	04-04-2001
		JP 2002518368 T	25-06-2002
		WO 9965867 A1	23-12-1999
		US 2003139597 A1	24-07-2003
		US 6429213 B1	06-08-2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internet application No
PCT/GB 03/02959

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/445 C07D211/96 C07D401/12 C07D401/14 A61K31/506
A61K31/444 A61K31/4709 A61K31/4178 A61P19/02

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

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

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

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 00 12477 A (BRITISH BIOTECH PHARM ; MARTIN FIONNA MITCHELL (GB)) 9 March 2000 (2000-03-09) cited in the application claims 1,6,13,17; example 6	1-13
Y	WO 00 12478 A (ZENECA PHARMA SA ; TUCKER HOWARD (GB); WATERSON DAVID (GB); ZENECA) 9 March 2000 (2000-03-09) cited in the application claims 1,2,10,12-14; example 14	1-13
Y	WO 00 44723 A (AMERICAN CYANAMID CO) 3 August 2000 (2000-08-03) page 111, line 21 - page 121, line 21; claims 1,4-6; examples --- -/-	1-13

☒ 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 specified)

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

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

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

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

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

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 October 2003

Date of mailing of the international search report

27/10/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gavriliu, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internal Application No
PCT/GB 03/02959

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 99 65867 A (DU PONT PHARM CO) 23 December 1999 (1999-12-23) page 176, line 1 -page 182, line 7; tables 8-13 -----	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB 03/02959

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

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

- 1 ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claim 11 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
- 2 ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
- 3 ☐ Claims Nos.:
because they are dependant claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

nation on patent family members

International Application No.

PCT/GB 03/02959

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0012477	A	09-03-2000	AU 5634999 A	21-03-2000
			EP 1107953 A1	20-06-2001
			WO 0012477 A1	09-03-2000
			JP 2002523492 T	30-07-2002
			US 2003050310 A1	13-03-2003
			US 6479502 B1	12-11-2002
WO 0012478	A	09-03-2000	AU 764367 B2	14-08-2003
			AU 5524799 A	21-03-2000
			BG 105369 A	31-12-2001
			BR 9913255 A	22-05-2001
			CA 2339761 A1	09-03-2000
			CN 1324347 T	28-11-2001
			EE 200100106 A	17-06-2002
			EP 1109787 A1	27-06-2001
			WO 0012478 A1	09-03-2000
			HU 0103344 A2	28-02-2002
			JP 2002523493 T	30-07-2002
			NO 20011023 A	25-04-2001
			NZ 509730 A	30-05-2003
			PL 346344 A1	11-02-2002
			SK 2702001 A3	06-08-2001
			TR 200100605 T2	21-08-2001
			ZA 200101231 A	13-05-2002
WO 0044723	A	03-08-2000	AU 2630500 A	18-08-2000
			BR 0007784 A	05-02-2002
			CA 2356313 A1	03-08-2000
			CN 1337948 T	27-02-2002
			CZ 20012711 A3	15-05-2002
			EP 1147085 A1	24-10-2001
			HU 0200223 A2	29-06-2002
			JP 2002535390 T	22-10-2002
			NO 20013678 A	20-09-2001
			WO 0044723 A1	03-08-2000
			US 6358980 B1	19-03-2002
			ZA 200105222 A	25-09-2002
			US 2002086890 A1	04-07-2002
WO 9965867	A	23-12-1999	AU 4692399 A	05-01-2000
			CA 2333554 A1	23-12-1999
			EP 1087937 A1	04-04-2001
			JP 2002518368 T	25-06-2002
			WO 9965867 A1	23-12-1999
			US 2003139597 A1	24-07-2003
			US 6429213 B1	06-08-2002

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
22 de Enero de 2004 (22.01.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/006925A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes: A61K 31/445,
C07D 211/96, 401/12, 401/14, A61K 31/506, 31/444,
31/4709, 31/4178, A61P 19/02

(72) Inventores/solicitante (para Estados Unidos únicamente): BURROWS,
Jeremy, Nicholas [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley
Park, Macclesfield, Cheshire SK 10 4TG (GB). TUCKER, Howard
[GB/GB] AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield,
Cheshire SK 10 4TG (GB).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/GB2003/002959

(74) Agentes: ASTRAZENECA; Global Intellectual Property,
Meriside, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK 10 4TG
(GB).

(22) Fecha de Registro Internacional: 9 de Julio de 2003
(09.07.2003)

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

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
0216379.8 13 de julio de 2002 (13.07.2002) GB

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

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

(71) Solicitante (para MG solamente) ASTRAZENECA UK
LIMITED [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London, Greater
London W 1K 1ln (GB).

Publicado:

— Con reporte de Búsqueda Internacional

(72) Inventor; e

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

(54) Título: "N-SULFONILPIPERIDINAS COMO INHIBIDORES DE METALOPROTEINASAS (TACE)"

(57) Resumen: Compuestos de Fórmula (I), donde Z es $-\text{CONR}_{15}\text{OH}$ ó $-\text{N}(\text{OH})\text{CHO}$ y X es $-(\text{CR}_9\text{R}_{10})_t-\text{Q}-(\text{CR}_{11}\text{R}_{12})_u-$
(donde t y u son independientemente 0 ó 1 con la condición que t y u no pueden ser ambos 0); son inhibidores de
metaloproteína y en particular TACE.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
22 January 2004 (22.01.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/006925 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/445.
C07D 211/06, 401/12, 401/14, A61K 31/506, 31/444,
31/4709, 31/4178, A61P 19/02

(21) International Application Number:
PCT/GB2003/002959

(22) International Filing Date: 9 July 2003 (09.07.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0216379.8 13 July 2002 (13.07.2002) GB

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

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BURROWS,

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

(74) Agent: ASTRAZENECA; Global Intellectual Property, Mereside, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB).

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

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

Published:
— with international search report

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

(54) Title: N-SULFONYLPYRROLIDINES AS METALLOPROTEINASE INHIBITORS (TACE)

(57) Abstract: Compounds of formula (1), wherein Z is -CONR₁₃OH or -N(OH)CHO and X is -CR₉R₁₀-Q-(CR₁₁R₁₂)_u- (where t and u are independently 0 or 1 with the proviso that t and u cannot both be 0); are inhibitors of metalloproteinases and in particular TACE.

WO 2004/006925 A1

19

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia Solicitantes o agentes 100756-1 WO	SI SE REQUIERE ACCION POSTERIOR	Ver Notificación de Transmisión de Informe de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)
Solicitud Internacional No. PCT/GB03/02959	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 09.07.2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 13.07.2002

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC , A61K 31/445

Solicitante ASTRAZENECA AB

1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36.

2. Este REPORTE consta de un total de 6 páginas, incluyendo la carátula.

☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT).

Estos anexos constan de un total de páginas.

3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

- I ☒ Bases del reporte
- II ☐ Prioridad
- III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial
- IV ☐ Falta de unidad de invención
- V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación
- VI ☐ Ciertos documentos citados
- VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional
- VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 20.01.2004	Fecha de terminación de este reporte 23.11.2004
Nombre y dirección de correo de la autoridad internacional de examen preliminar European Patent Office D-80298 Munich Tel. No. +49 892399-0 Tx:523656 epmu d Fax No. +49 892399-4465	Funcionario autorizado Gavriliu, D. Teléfono No. +49 89 2399-8274

I. Bases del Reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional: (Carátulas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17):

Descripción, Páginas:

1-80 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Nos.:

1-13 como se presentaron originalmente

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma, el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas:
☐ las reivindicaciones, Nos.:
☐ los dibujos, Hojas:

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)):

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

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

1. Las preguntas como quiera que la invención reivindicada parezca ser novedosa, para comprender un nivel inventivo (para no ser obvio), o para ser aplicable industrialmente no se han examinado en relación con:

☐ toda la solicitud internacional.

☒ las reivindicaciones Nos. 11 (con respecto a la aplicabilidad industrial)

Porque:

☐ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicación Nos. se relaciona con el siguiente asunto/materia que no requiere examen preliminar Internacional (especificar):

☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (indican elementos particulares a continuación) o dichas reivindicaciones Nos. Son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (especifique):

☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.

☐ no se ha establecido un informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.

2. Un examen internacional significativo no puede llevarse a cabo debido a la falla del nucleótido y/o listado de secuencia amino ácida para cumplir con el estándar preparado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

☐ el formulario escrito no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

☐ la forma legible por computador no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

V. Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación
1. Afirmación

Novedad (N)

Sí: Reivindicaciones 1-10, 12-13

No: Reivindicaciones

Nivel inventivo (IS)

Sí: Reivindicaciones

No: Reivindicaciones 1-10, 12-13

Aplicabilidad industrial (IA)

Sí: Reivindicaciones 1-10, 12-13

No: Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones

Ver hoja separada

22

Re ítem III

No se estableció opinión con respecto a la novedad, paso inventivo y aplicabilidad Industrial

La reivindicación 11 se refiere al objeto considerado por esta Autoridad para ser cubierto por la regulación de la Regla 67.1 (iv) PCT. En consecuencia no se formulará ninguna opinión con respecto a la novedad, paso inventivo y aplicabilidad industrial del objeto de esta reivindicación 34(4) (a) (i) PCT)

Re ítem V

Declaración razonada bajo la Regla 66.2 (a) (II) con respecto a novedad, paso inventivo o aplicabilidad Industrial; citas y explicaciones que apoyen dicha declaración

1. Se hace referencia a los siguientes documentos

D1: WO-A.0012477
D2: WO-A-0012478
D3: WO-A-0044723
D4: WO-A-9965867

2. Novedad (Artículo 33(1) y 33(2) PCT):

El objeto de la presente solicitud se refiere a N-sulfonilpiperidinas útiles como inhibidores de la metaloproteinasa.

Los compuestos presentes difieren de los compuestos revelados por D1 a través de los sustituyentes R3 y R4 (ninguno de ellos puede ser una mitad bencilo- ver Reivindicación actual 1 y descripción página 3, línea 19- página 5, línea 7, así como el ejemplo 6-D1) y los compuestos revelados por D2 a cuenta de la regulación (ver Reivindicación 1 actual y ejemplo 14-D2). Los compuestos revelados por D3 están doblemente sustituidos en la posición 4 del anillo de piperidina (ver ejemplos D3 y la reivindicación 1 actual).

Los compuestos revelados por el D4 difieren del presente a través del N-sustituyente del anillo de piperidina. En consecuencia, se reconoce el presente objeto.

3. Paso Inventivo (Artículo 33(1) y (3) PCT)

La presente solicitud describe las N-sulfonilpiperidinas, que tienen que ver con la

23

cadena de mitad sulfonil α -CONOHR¹⁵ o -N(OH) CHO y en posición 4 un anillo (B) unido a través de una cadena X. Los presentes compuestos son útiles en la manufactura de un medicamento en el tratamiento de una condición de enfermedad por una o más enzimas de las metaloproteinasas.

El D1, el cual se considera como la técnica anterior más cercana, revela piperidinas N-sulfonil como inhibidores de enzimas de las metaloproteinasas. El ejemplo 6 (página 22 D!) únicamente difiere a través del bencilo sustituido (correspondiente a R3 actual) de estos compuestos.

El problema técnico que trata la presente solicitud debe observarse en una regulación de otros derivados de N-sulfonilpiperina útiles como inhibidores de la metaloproteinasa.

El documento D2 revela 4-ariloxipiperidinas como agentes de la metaloproteinasa. Los compuestos revelados en el ejemplo 14 de D2 (páginas 50-51) difieren de los compuestos reivindicados actuales sólo en lo que se refiere a la regulación (en el caso presente el anillo B está unido al anillo de piperidina a través de una cadena α -(CR⁹R¹⁰)_x-O-(CR¹¹R¹²)_y- o -(CR⁹R¹⁰)_t-SO₂-(CR¹¹R¹²)_u- sin la posibilidad que t+u= 0, como en D2).

Los documentos D3-D4 revelan inhibidores de metaloproteinasa que contienen un anillo de piperidina sustituido en posición 4 bien sea con una mitad arilmetoxi (hetero) (D4- tablas 8-13) o con una mitad arilmetileno (sulfonil o sulfonil) (D3- e.j. 30-49).

Puesto que solo pequeñas modificaciones de los compuestos revelados en D1-D2 con el fin de llegar a los derivados reivindicados y aún más a la sustitución del anillo de piperidina en la posición 4 con una mitad arilmetoxi o arilmetilenosulfonil son revelados por D3-D4, la persona versada en la materia esperaría que el mismo efecto cualitativo se mantuviera en dichos compuestos similares.

Por lo tanto, el problema que trata la presente solicitud parece situarse en la regulación de otros derivados de N-sulfonilpiperidina que poseen propiedades inesperadas sobre la técnica anterior.

Por lo tanto no se puede reconocer un paso inventivo, en ausencia de datos comparativos que muestren que sustancialmente todos los compuestos tienen una propiedad inesperada o mejorada en lo que respecta a los compuestos de la técnica anterior más cercana, lo cual es atribuible a la característica distintiva de

la invención.

Aún más, la condición de la Reivindicación 1 no puede usarse para hacer una invención novedosa inventiva, mientras que la regulación anteriormente mencionada excluye los compuestos del mismo campo técnico y de los mismos, éste no puede verse como una "revelación accidental"

4. Aplicabilidad Industrial (Artículo 33(4) PCT)

Para la evaluación de la presente reivindicación 11 sobre si es o no industrialmente aplicable, no existe un criterio unificado en los Estados Contratantes PCT. La patentabilidad también puede ser dependiente de la formulación de las reivindicaciones. El EPO, por ejemplo no reconoce como industrialmente aplicable el objeto de las reivindicaciones para el uso de compuestos en el tratamiento médico, sin embargo puede conceder reivindicaciones para un compuesto conocido para la manufactura de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 100758-1 WO		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/16)	
International application No. PCT/GB 03/02959	International filing date (day/month/year) 09.07.2003	Priority date (day/month/year) 19.07.2002	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K31/445		CODE	DATE
Applicant ASTRAZENECA AB		ANKOM 26 NOV 2004 GPS	
		DATA ENTERED	
		FINAL CHECK	
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.			
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the opinion II ☐ Priority III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Rule 68.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 20.01.2004		Date of completion of this report 23.11.2004	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80289 Munich Tel. +49 89 2369 - 0 Tlx. 523656 epmu d Fac. +49 89 2369 - 4465		Authorized Officer Gavrilu, D Telephone No. +49 89 2369-8274	

A

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/GB 03/02959

I. Basis of the report

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

Description, Pages

1-80 as originally filed

Claims, Numbers

1-13 as originally filed

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

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

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

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

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

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

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

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

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

6. Additional observations, if necessary:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/GB 03/02959

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

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

- ☐ the entire international application,
- ☒ claims Nos. 11 (with respect to industrial applicability)

because:

- ☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):
- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

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

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-10, 12-13
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-10, 12-13
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-10, 12-13
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item III

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

Claims 11 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provision of Rule 67.1(iv)PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the novelty, inventive step and industrial applicability of the subject-matter of this claim(article 34(4)(a)(i)PCT).

Re Item V

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

1. Reference is made to the following documents:

D1: WO-A-0012477
D2: WO-A-0012478
D3: WO-A-0044723
D4: WO-A-9965867

2. Novelty (Article 33(1) and 33(2)PCT):

The subject-matter of the present application relates to N-sulfonylpiperidines, useful as inhibitors of metalloproteinase.

The present compounds differ from the compounds disclosed by D1 through the substituents R3 and R4 (none of them can be a benzyl moiety - see present Claim 1 and description-page 3-line 19-page 5-line 7 as well as example 6-D1) and from the compounds disclosed by D2 on account of the proviso (see present Claim 1 and example 14-D2). The compounds disclosed by D3 are double substituted on the position 4 of the piperidine ring (see examples D3 and the present Claim 1). The compounds disclosed by D4 differ from the present ones through the N-substituent of the piperidine ring. Consequently, the novelty of the present subject-matter is acknowledged.

3. Inventive step (Article 33(1) and (3) PCT).

The present application describes N-sulfonylpiperidines, bearing on the sulfonyl

chain a -CONOHR¹⁶ or -N(OH)CHO moiety and in position 4 a ring (B) linked through a X chain. The present compounds are useful in the manufacture of a medicament in the treatment of a disease condition mediated by one or more metalloproteinase enzymes.

D1, which is regarded as being the closest prior art, discloses N-sulfonyl-piperidines as metalloproteinase enzymes inhibitors. Example 6 (page 22-D1) differs only through the substituent benzyl (corresponding to the present R3) from the present compounds.

The technical problem underlying the present application is to be seen in a provision of further N-sulfonylpiperidine derivatives useful as metalloproteinase inhibitors.

Document D2 discloses 4-aryloxy piperidines as metalloproteinase agents. The compounds disclosed in example 14 of D2 (pages 50-51) differ from the present claimed compounds only on the account of the proviso (in the present case the ring B is linked on the piperidine ring through a $-(CR^9R^{10})_t-O-(CR^{11}R^{12})_u-$ or $-(CR^9R^{10})_t-SO_{2n}- (CR^{11}R^{12})_u-$ chain, without the possibility that $t+u=0$, as in D2).

Documents D3-D4 disclose metalloproteinase inhibitors which contain a piperidine ring substituted in position 4 either with a (hetero)arylmethoxy moiety (D4-tables 8-13) or with an arylmethylene(sulfinyl or sulfonyl) moiety (D3-e.g. example 30-49).

Since, only very minor modifications of the compounds disclosed by D1-D2 are required in order to arrive at the claimed derivatives and moreover the substitution of the piperidine ring in position 4 with an arylmethoxy or arylmethylenesulfonyl moiety was already disclosed by D3-D4, the person skilled in the art would expect that the same qualitative effect would be maintained in such similar compounds.

The problem underlying the present application thus appears to lie in the provision of further N-sulfonylpiperidine derivatives possessing unexpected properties over the prior art.

An inventive step cannot therefore be acknowledged, in the absence of comparative data showing that substantially all the claimed compounds have an unexpected property or improved activity with respect to the structurally closest prior art compounds, which is attributable to the distinguishing feature of the

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/GB 03/02959

invention.

Moreover the disclaimer of Claim 1 cannot be used to make a novel invention inventive, while the above-mentioned proviso excludes compounds from the same technical field and thereof it cannot be seen as "accidentally disclosure".

4. Industrial applicability (Article 33(4)PCT).

For the assessment of the present claim 11 on the question whether it is industrial applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may also allow, however, claims to a known compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

**N-SULFONILPIPERIDINAS COMO INHIBIDORES DE
METALOPROTEINASAS (TACE)**

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Compuestos de Fórmula (I), donde Z es $-\text{CONR}^{15}\text{OH}$ ó $-\text{N}(\text{OH})\text{CHO}$ y X es $-(\text{CR}^9\text{R}^{10})^t\text{-Q}-(\text{CR}^{11}\text{R}^{12})^u-$ (donde t y u son independientemente 0 ó 1 con la condición que t y u no pueden ser ambos 0); son inhibidores de metaloproteinasas y en particular TACE.

WO2004/008925

PCT/GB2003/002959

N-SULFONILPIPERIDINAS COMO INHIBIDORES DE METALOPROTEINASAS (TACE)

La presente invención se relaciona con compuestos eficientes en la inhibición de metaloproteinasas y especialmente con composiciones farmacéuticas que las contienen, al igual que su uso.

Los compuestos de esta invención son inhibidores de una o más enzimas metaloproteinasas y son particularmente efectivas como inhibidores de TACE (TNF α Enzima Convertidora). Las metaloproteinasas son una superfamilia de proteinasas (enzimas) las cuales han incrementado dramáticamente en número en años recientes. Basado en consideraciones estructurales y funcionales, estas enzimas han sido clasificadas como familias y subfamilias como es descrito en N.M: Hooper (1994) FEBS Documentos 354:1-6. Ejemplos de metaloproteinasas incluyen las metaloproteinasas de matriz (MMP) como el colágeno (MMP1, MMP8, MMP13), las gelatinasas (MMP2, MMP9), las estromelisinias (MMP3, MMP10, MMP11), matrilisina (MMP7), metaoleastasa (MMP12), enamelisina (MMP19), el MT-MMPs (MMP14, MMP15, MMP16, MMP17); la reprotisina o adamalisina o la familia MDC, la cual incluye las secretasas y shedasas como las enzimas convertidoras TNF (ADAM10 y TACE); la familia astacina la cual incluye enzimas como la proteinasa procesadora de procolágeno (PCP); y otras

metaloproteinasas como agrecanasa, la familia de la enzima convertidora endotelina y la familia de la enzima convertidora angiotensina.

Se cree que las metaloproteinasas son importantes en una plétora o en un proceso de enfermedad fisiológica que involucre remodelación de tejidos, como por ejemplo el desarrollo embrionario, la formación de huesos y la remodelación uterina durante la menstruación. Esto es basado en la habilidad de las metaloproteinasas de desdoblar un amplio rango de sustratos de matriz como el colágeno, el proteoglicano y la fibronectina. Se cree también que las metaloproteinasas son importantes en el proceso o secreción de células mediadoras biológicamente importantes, como el factor de necrosis tumoral (TNF); y el proceso post translacional de la proteólisis, o vertimiento, de proteínas de membranas biológicamente importantes, como el receptor de baja afinidad IgE CD23 (para una lista más completa ver N.M. Hooper *et al.*, (1997) *Biochem. J.* 321: 265-279).

Las metaloproteinasas han sido asociadas con muchas condiciones patológicas. La inhibición de las actividades de una o más metaloproteinasas puede ser de beneficio en dichas condiciones, por ejemplo: varias enfermedades inflamatorias y alérgicas como la inflamación de las articulaciones (especialmente artritis reumatoide, osteoartritis y gota), inflamación del tracto gastrointestinal (especialmente la enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerativa y gastritis), inflamación de la piel (especialmente soriasis, eczema y dermatitis); en metástasis o invasión tumoral; en enfermedades asociadas con la degradación descontrolada de la matriz extracelular como la osteoartritis; en enfermedades óseas resortivas

(como osteoporosis y la enfermedad de Paget)); en enfermedades asociadas con angiogenesis anormal; la regeneración intensificada de colágeno asociada con diabetes, enfermedad periodontal (como gingivitis), ulceración corneal, ulceración de la piel, condiciones pos operatorias (como anastomosis colónica) y curación de heridas en la piel; enfermedades demielinizantes del sistema nervioso central y periférico (como esclerosis múltiple); enfermedad de Alzheimer; y remodelación de la matriz extracelular observada en enfermedades cardiovasculares como lo es la estenosis y arterosclerosis.

Un gran número de inhibidores de metaloproteinasas es conocido; diferentes clases de compuestos pueden tener diferentes grados de potencia y selectividad para inhibir varias metaloproteinasas. Hemos descubierto una clase de compuestos que son inhibidores de metaloproteinasas y que son de particular interés en la inhibición de TACE. Los compuestos de esta invención tienen potencia beneficiosa y/o propiedades farmacocinéticas.

TACE (también conocido como ADAM17) el cual ha sido aislado y clonado [R.A. Black *et al.* (1997) *Nature* 385:729-733; M.L. Moss *et al.* (1997) *Nature* 385:733-736] es un miembro de la familia de la admalisina de las metaloproteínas. TACE ha sido señalado como responsable por el rompimiento de pro-TNF α , una proteína unida a la membrana de 26kDa para originar una TNF α de 17kDa biológicamente activa, soluble [Schlondorff *et al.* (2000) *Bioquímica. J.* 347:131-138]. TACE mRNA se encuentra en la mayoría de los tejidos, sin embargo TNF α es producida principalmente por monocitos activados, macrófagos y linfocitos T. TNF α ha sido implicado en un amplio rango de procesos biológicos pro-inflamatorios incluyendo inducción a la

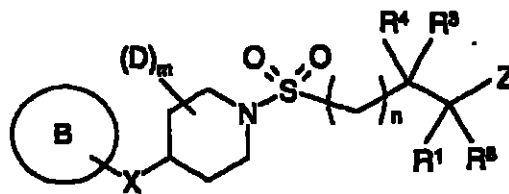
adhesión de moléculas y quimiocinas para promover el tráfico celular, la inducción de enzimas destructoras de matriz, activación de fibroblastos para producir prostaglandinas y la activación del sistema inmunológico [Aggarwal *et al.* (1996) *Eur. Cytokine Netw.* 7:93-124]. El uso clínico de los anti-TNF biológicos ha mostrado que TNF α juega un papel importante en un rango de enfermedades inflamatorias incluyendo artritis reumatoide, la enfermedad de Crohn y soriasis [Onrust *et al.* (1998) *Biodrugs* 10:397-422, Jarvis *et al.* (1999) *Drugs* 57:945-964]. La actividad de TACE ha sido también implicado en el cambio de otras proteínas unidas a las membranas incluyendo TGF α , p75 & p55 receptores TNF, L-selectina y la proteína precursora de amiloide [Black (2002) *Int. J. Bioquímica. Biología Celular.* 34:1-5]. La biología de la inhibición de TACE ha sido recientemente revisada y muestra que TACE posee un rol central en la producción de TNF α y que los inhibidores selectivos TACE tienen igual, o posiblemente mayor, eficacia en el modelo de artritis inducida por colágeno de la RA, que las estrategias que directamente neutralizan TNF α [Newton *et al.* (2001) *Ann. Rheum. Dis.* 60:iii25-iii32].

Se puede entonces esperar que un inhibidor TACE muestre eficacia en todas las enfermedades donde TNF α ha sido implicado incluyendo, pero no siendo limitado a, enfermedades inflamatorias incluyendo artritis reumatoide y soriasis, enfermedades autoinmunes, enfermedades alérgicas/atópicas, rechazo de transplantes y enfermedad de injerto contra huésped, enfermedades cardiovasculares, daño por repercusión y malignidad.

Compuestos que inhiben matrices de metaloproteinasas son ya conocidos en el arte. WO 00/12477 revela ácidos hidroxámicos y derivados de

ácidos carboxílicos que son inhibidores de las metaloproteinasas de matriz; WO 00/12478 revela arilpiperacinas que son útiles en la inhibición de metaloproteinasas de matriz y que son de particular interés en cuanto a la inhibición de MMP13 y MMP9; y WO 01/87870 revela derivados de ácidos hidroxámicos los cuales son inhibidores de metaloproteinasas de matriz incluyendo las enzimas ADAM o ADAM-TS.

Según uno de los aspectos de la presente invención hay un compuesto de fórmula (1) estipulado:



formula (1)

donde Z es seleccionado de $-\text{CONR}^{15}\text{OH}$ y $-\text{N}(\text{OH})\text{CHO}$;

R^{15} es hidrógeno o C_{1-3} alquilo;

donde R^1 es hidrógeno o un grupo seleccionado de C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{5-7} cicloalquenilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo donde el grupo es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, nitro, ciano, trifluorometil, trifluorometiloxi, C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alquenil, C_{2-4} alquinil, C_{3-6} cicloalquilo (opcionalmente sustituido por una o más R^{17}), arilo (opcionalmente sustituido por una o más R^{17}), heteroarilo (opcionalmente sustituido por una o más R^{17}), heterociclilo, C_{1-4} alcoxicarbonilo, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^2$, $-\text{SOR}^2$, $-\text{SO}_2\text{R}^2$, $-\text{COR}^2$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^{16}\text{COR}^5$, $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ y $-\text{NR}^{16}\text{SO}_2\text{R}^2$;

R¹⁶ es hidrógeno o C₁₋₃alquilo;

R¹⁷ es seleccionado de halo, C₁₋₆alquilo, C₃₋₆cicloalquilo y C₁₋₆alcoxi;

R² es un grupo seleccionado de C₁₋₆alquilo, C₃₋₆cicloalquilo, C₅₋₇cicloalquenilo, heterociclo alquilo, arilo, heteroarilo, arilC₁₋₄alquilo y heteroarilC₁₋₄alquilo donde el grupo es opcionalmente sustituido por uno o más halo;

R⁵ es hidrógeno o un grupo seleccionado de C₁₋₆alquilo, C₃₋₆cicloalquilo, C₅₋₇cicloalquenilo, heterociclo alquilo, arilo, heteroarilo, arilC₁₋₄alquilo y heteroarilC₁₋₄alquilo donde el grupo es opcionalmente sustituido por uno o más halo;

R⁶ es hidrógeno, C₁₋₆alquilo o C₃₋₆cicloalquilo;

o R⁵ y R⁶ juntos con el nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo heterocíclico de 4- a 7- miembros;

donde R⁶ es un hidrógeno o un grupo seleccionado de C₁₋₆alquilo, C₃₋₆cicloalquilo, C₅₋₇cicloalquenilo y heterociclilo donde el grupo es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, nitro, ciano, trifluorometil, trifluorometoxi y C₁₋₄alquilo;

o R¹ y R⁶ juntos forman un carbocíclico o un anillo heterocíclico saturado de 3- a 6- miembros;

donde R³ y R⁴ son independientemente hidrógeno, C₁₋₆alquilo, C₃₋₆cicloalquilo, C₅₋₇cicloalquenilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo;

donde n es 0 o 1;

donde m es 0 o 1;

donde D es hidrógeno, C₁₋₄alquilo, C₃₋₆cicloalquilo o fluoro;

10

donde X es $-(CR^9R^{10})_t-Q-(CR^{11}R^{12})_u-$ donde t y u son independientemente 0 o 1 con la condición de que t y u no pueden ser juntos 0;

Q es O, S, SO o SO₂;

R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² son independientemente seleccionados de hidrógeno, C₁-4alquilo y C₃-6cicloalquilo;

donde B es un grupo seleccionado de arilo, heteroarilo, heterociclilo, C₃-10cicloalquilo y C₅-7cicloalquénil donde cada grupo es opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientes de nitro, trifluorometil, trifluorometoxi, halo, C₁-4alquilo (opcionalmente sustituido por una o más R¹³), C₂-4alquénilo, C₂-4alquinilo, C₃-6cicloalquilo (opcionalmente sustituido por una o más R¹³), heterocicloalquilo, heteroarilo, -OR¹³, ciano, -NR¹³R¹⁴, -CONR¹³R¹⁴, -NR¹⁶COR¹³, -SO₂NR¹³R¹⁴, -NR¹⁶SO₂R¹³, -SR¹³, -SOR⁷ y -SO₂R⁷;

R⁷ es C₁-6alquilo o C₃-6cicloalquilo;

R¹³ y R¹⁴ son independientemente hidrógeno, C₁-6alquilo o C₃-6cicloalquilo;

o R¹³ y R¹⁴ juntos con el nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros.

En una inclusión preferida de la invención:

Z es seleccionado de -CONR¹⁵OH y -N(OH)CHO;

R¹⁵ es hidrógeno o C₁-3alquilo;

R¹ es hidrógeno o un grupo seleccionado de C₁-6alquilo, C₂-6alquénilo, C₂-6alquinilo, C₃-7cicloalquilo, C₅-7cicloalquénilo, arilo y heteroarilo donde el grupo es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, nitro, ciano, trifluorometil, trifluorometiloxi, C₁-4alquilo, C₂-4alquénilo, C₂-4alquinilo, C₃-6cicloalquilo, (opcionalmente sustituido por una o

más R^{17}), arilo (opcionalmente sustituido por una o más R^{17}), heteroarilo (opcionalmente sustituido por una o más R^{17}), heterociclilo, C_{1-4} alcoxicarbonilo, $-OR^5$, $-SR^2$, $-SOR^2$, $-SO_2R^2$, $-COR^2$, $-CO_2R^5$, $-CONR^5R^6$, $-NR^{16}COR^5$, $-SO_2NR^5R^6$ y $-NR^{16}SO_2R^2$;

R^{16} es hidrógeno o C_{1-3} alquilo;

R^{17} es seleccionado de halo, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, C_{1-4} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo y C_{1-4} alcoxi;

R^2 es un grupo seleccionado de C_{1-4} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, C_{5-7} cicloalquenilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aril C_{1-4} alquilo y heteroaril C_{1-4} alquilo donde el grupo es opcionalmente sustituido por uno o más halo;

R^5 es hidrógeno o un grupo seleccionado de C_{1-4} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, C_{5-7} cicloalquenilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aril C_{1-4} alquilo y heteroaril C_{1-4} alquilo donde el grupo es opcionalmente sustituido por uno o más halo;

R^6 es hidrógeno, C_{1-4} alquilo o C_{3-6} cicloalquilo;

o R^5 y R^6 juntos con el nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo heterocíclico de 4- a 7- miembros;

R^5 es hidrógeno o un grupo seleccionado de C_{1-4} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo y C_{5-7} cicloalquenilo donde el grupo es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, nitro, ciano, trifluorometil, trifluorometiloxi y C_{1-4} alquilo;

R^3 y R^4 son juntos hidrógeno;

n es 0 o 1;

m es 0 o 1;

D es hidrógeno, C_{1-4} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo o fluoro;

X es $-(CR^9R^{10})_t-Q-(CR^{11}R^{12})_u-$ donde t y u son independientemente 0 o 1 con la condición de que t y u no pueden ser juntos 0;

Q es O, S, SO o SO₂;

R⁹, R¹⁰, R¹¹ y R¹² son independientemente seleccionados de hidrógeno, C₁₋₄alquilo y C₃₋₆cicloalquilo;

B es un grupo seleccionado de arilo, heteroarilo, heterociclilo, C₃₋₁₀cicloalquilo y C₅₋₇cicloalqueno donde cada grupo es opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientes de nitro, trifluorometil, trifluorometoxi, halo, C₁₋₄alquilo (opcionalmente sustituido por una o más R¹³), C₂₋₄alqueno, C₂₋₄alquino, C₃₋₆cicloalquilo (opcionalmente sustituido por una o más R¹³), heterocicloalquilo, heteroarilo, arilo, -OR¹³, ciano, -NR¹³R¹⁴, -CONR¹³R¹⁴, -NR¹⁶COR¹³, -SO₂NR¹³R¹⁴, -NR¹⁶SO₂R¹³, -SR¹³, -SOR⁷ y -SO₂R⁷;

R⁷ es C₁₋₆alquilo o C₃₋₆cicloalquilo;

R¹³ y R¹⁴ son independientemente hidrógeno, C₁₋₆alquilo o C₃₋₆cicloalquilo;

o R¹³ y R¹⁴ juntos con el nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros.

Otro aspecto de la invención esta relacionado con compuestos de la fórmula (1) como fue definido aquí anteriormente o con una sal farmacéuticamente aceptada.

Es para entender que, en lo que ciertos de los compuestos de fórmula (1) definidos anteriormente pueden existir en formas ópticamente activas o racémicas por virtud de uno o más átomos de carbono o azufre asimétricos, la invención incluye en su definición cualquier forma ópticamente activa o racémica como tal, que posee actividad inhibidora en metaloproteinasas y en

particular actividad inhibidora en TACE. La síntesis de formás ópticamente activas puede ser llevada a cabo por técnicas estándares de química orgánica bien conocidas en el arte, por ejemplo por síntesis de materiales de partida ópticamente activos o por resolución de una forma racémica. Similarmente, la actividad anteriormente mencionada puede ser evaluada usando las técnicas estándares de laboratorio referidas aquí. Compuestos de la fórmula (1) son entonces proporcionados como enantiómeros, diastómeros, isómeros geométricos y atropisómeros.

Dentro de la presente invención es para aclarar que un compuesto de la fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptada puede exhibir el fenómeno de tautomerismo y que los dibujos de las fórmulas dentro de esta descripción pueden representar únicamente una de las posibles formás tautoméricas. Se debe entender que la invención comprende cualquiera de las formás tautoméricas que tengan actividad inhibidora en las metaloproteinasas y particularmente actividad inhibidora en TACE y no es para ser limitada solo a cualquiera de las formás tautoméricas utilizadas en los dibujos de las fórmulas. Los esquemas de las fórmulas en esta descripción pueden representar únicamente una de las posibles formás tautoméricas y se debe entender que la descripción comprende todas las formás tautoméricas posibles de los compuestos dibujados, no solo aquellas que fueron posibles mostrar gráficamente aquí.

Se debe también entender que ciertos compuestos de la fórmula (1) y sales, por lo tanto, pueden existir en formás solvadas como también no solvadas, como por ejemplo, formás hidratadas. Es para entender que la

invención comprende todas esas formás solvadas que poseen actividad inhibidora en metaloproteinasas y en especial actividad inhibidora en TACE.

Se debe también entender que ciertos compuestos de la fórmula (1) pueden llegar a exhibir polimorfismo, y que la invención comprende todas aquellas formás que poseen actividad inhibidora en metaloproteinasas y en particular, actividad inhibidora en TACE.

La presente invención se relaciona con los compuestos de fórmulas (1) como fue definido anteriormente al igual que con las sales. Las sales utilizadas para composiciones farmacéuticas serán sales farmacéuticamente aceptadas, pero otras sales pueden ser útiles en la producción de compuestos de la fórmula (1) y sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales de la invención farmacéuticamente aceptables pueden, por ejemplo, incluir sales de adición ácida de los compuestos de fórmula (1) como fue definido anteriormente las cuales son lo suficientemente básicas para formar tales sales. Estas sales de adición ácidas incluyen, pero no están limitadas a, sales de hidrocioruro, hidrobromuro, citrato y maleato y sales formadas con ácido fosfórico y sulfúrico. Adicionalmente, cuando los compuestos de fórmula (1) son suficientemente ácidos, las sales son sales básicas y ejemplos incluyen, pero no están limitados a, una sal de un metal alcalino, por ejemplo sodio o potasio, una sal de un metales alcalinoterreos, como por ejemplo calcio o magnesio, o una sal orgánica amina, como por ejemplo trietilamina o tris-(2-hidroxietil)amina.

Los compuestos de fórmula (1) pueden ser también proporcionados como esteres hidrolizables *in vivo*. Un ester hidrolizable *in vivo* de un

compuesto de fórmula (1) conteniendo un grupo carboxi o hidroxí es, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable el cual es degradado en el cuerpo humano o animal para producir el ácido padre o alcohol. Tales ésteres pueden ser identificados por medio de su administración, por ejemplo, intravenoso a un animal de prueba, el compuesto siendo probado y luego examinando el fluido corporal del animal de prueba.

Ésteres adecuados farmacéuticamente aprobados para carboxi incluyen C₁-alcoximetilo ésteres, por ejemplo metoximetilo; C₁-alcanoiloximetilo ésteres, por ejemplo pivaloximetilo, fatalidilo ésteres; C₃-acicloalcoxycarbonilo C₁-alquilo ésteres, por ejemplo 1-ciclohexilcarboniloxietilo; 1,3-dioxoleno-2-onimetilo ésteres, por ejemplo 1-metoxicarboniloxietilo y pueden ser formados en cualquiera de los grupos carboxi en los compuestos de esta invención.

Ésteres adecuados farmacéuticamente aprobados para hidroxí incluyen ésteres inorgánicos tales como ésteres de fosfatos (incluyendo ésteres cíclicos fosforamidicos) y α -aciloxialquilo éteres y compuestos relacionados los cuales como resultado de la hidrólisis *in vivo* de la separación del éster dan los grupos padres de hidroxí. ejemplos de α -aciloxialquilo éteres incluyen acetoximetíxi y 2,2 -dimetilpropioniloximetoxi. una selección de grupos formadores de ésteres hidrolizables *in vivo* para hidroxí incluyen C₁₋₁₀alcanoilo, por ejemplo formilo, acetilo; benzoilo; fenilacetilo; benzoilo y fenilacetilo sustituidos, C₁₋₁₀alcoxycarbonilo (para dar alquilo carbonato ésteres), por ejemplo etoxycarbonilo; di-(C₁₋₄) alquilcarbamoil y N-(di-(C₁₋₄)alquilaminoetil)-N-(C₁₋₄)alquilcarbamoil (para dar carbamatos); di-(C₁₋₄)alquilaminoacetil y

carboxiacetil. Ejemplos de anillos sustituyentes en fenilacetil y benzoiil incluye aminometil, (C₁₋₄)alquilaminometil y di-((C₁₋₄)alquil)aminometil, y morfolina o piperacino enlazado de un anillo con un átomo de nitrógeno por medio de un grupo de metileno enlazado a la posición 3- o 4- de un anillo de benzoiil. Otro interesante ester hidrolizable *in vivo* incluye, por ejemplo, RAC(O)O(C₁₋₆)alquil-CO-, donde RA es por ejemplo, benciloxi-(C₁₋₄)alquil, o fenil. sustituyentes apropiados en un grupo fenil en tales esteres incluyen, por ejemplo, 4-(C₁₋₄)piperacino-(C₁₋₄)alquil, piperacino-(C₁₋₄)alquil y morfolino-(C₁₋₄)alquil.

En esta descripción el término genérico alquil incluye grupos alquilo tanto en cadenas lineales al igual que cadenas ramificadas. Sin embargo referencias a grupos alquilo individuales tales como propil son específicas para cadenas lineales únicamente y referencias a grupos alquilo individuales en cadenas ramificadas tales como tert-butil son específicas para la versión de cadena ramificada únicamente. Por ejemplo, C₁₋₃alquil incluye metil, etil, propil y isopropil, ejemplos de C₁₋₄alquil incluye los ejemplos de C₁₋₃alquil, butil y tert-butil y ejemplos de C₁₋₆alquil incluye los ejemplos de C₁₋₄alquil y adicionalmente pentil, 2,3-dimetilpropil, 3-metilbutil y hexil. ejemplos de C₁₋₂₀alquil incluyen los ejemplos de C₁₋₆alquil y otras cadenas lineales y ramificadas de grupos alquilo. Una convención análoga se aplica a otros términos genéricos, por ejemplo C₂₋₄alquenil incluye vinil, alil y 1-propenil y ejemplos de C₂₋₆alquenil incluye los ejemplos de C₂₋₄alquenil y adicionalmente 1-butenil, 2-butenil, 3-butenil, 2-metilbut-2-enil, 3-metilbut-1-enil, 1-pentenil, 3-pentenil y 4-hexenil. Ejemplos de C₂₋₄alquinil incluye etinil, 1-propinil y 2-propinil y ejemplos de C₂₋

alquilil incluye los ejemplos de C₂₋₄alquilil y adicionalmente 3-butilil, 2-pentilil y 1-metilpent-2-ilil.

El término C₃₋₆cicloalquil incluye ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil y ciclohexil. el término C₃₋₇cicloalquil incluye C₃₋₆cicloalquil y adicionalmente cicloheptil. El término C₃₋₁₀cicloalquil incluye C₃₋₇cicloalquil y adicionalmente ciclooctil, ciclononil y ciclodecil.

Héterocicloalquil es un anillo monocíclico saturado de 3- a 10- miembros que contienen 1 o 2 hétéroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre u oxígeno donde un anillo de nitrógeno o azufre puede ser oxidado a N-óxido o S-óxido(S).

C₅₋₇cicloalquenil es un anillo monocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 1, 2 o 3 enlaces dobles. Ejemplos son ciclopentenil y ciclohexenil.

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

Ejemplos de C₁₋₄alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi e isopropoxi. Ejemplos de C₁₋₆alcoxi incluye los ejemplos de C₁₋₄alcoxi y adicionalmente pentiloxi, 1-etilprpxi y hexiloxi. Ejemplos de C₁₋₄alcoxycarbonil incluye metoxycarbonil, etoxycarbonil, propoxycarbonil e isopropoxycarbonil.

Ejemplos de aril son fenil y naftil.

Ejemplos de arilC₁₋₄alquil son bencil, feniletil, naftilometil y naftiloetil.

Etreroaril es un anillo arilo monocíclico o bicíclico que contiene 5 a 10 anillos de los cuales 1,2,3 o 4 anillos son escogidos de nitrógeno, azufre u oxígeno donde el anillo de nitrógeno puede ser oxidado. Ejemplos de éteroaril son piridil, imidazoil, quinolinil, cinolil, pirimidinil, tienil, pirrolil, pirazolil, tiazolil,

oxazolil, isoxazolil y piracinil. Preferiblemente el Héteroaril es piridil, imidazolil, quinolinil, pirimidinil, tienil, pirazolil, tiazolil, oxazolil e isoxazolil.

Ejemplos de HéteroarilC₁₋₄alquil son piridilmetil, piridiletil, pirimidiniletil, pirimidinilpropil, quinolinilpropil y oxazolilmetil.

Héterociclil es un anillo saturado, parcialmente saturado o no saturado, monocíclico o bicíclico que contiene 4 a 12 átomos de los cuales 1,2,3 o 4 anillos de átomos son escogidos de nitrógeno, azufre u oxígeno, los cuales pueden, al menos que se especifique diferente, ser carbono o nitrógeno enlazado, donde un grupo -CH₂- puede opcionalmente ser remplazado por un -C(O)-; un átomo de nitrógeno o azufre en el anillo puede ser opcionalmente oxidado para formar el N- óxido o S- óxido(s); y un anillo -NH puede ser opcionalmente sustituido por acetil, formil, metil o mesil. Ejemplos y valores adecuados del término heterociclil son piperidinil, N- acetilpiperidinil, N- metilpiperidinil, . N-formilpiperacinil, N-metilpiperacinil, homopiperacinil, piperacinil, acetidilni, oxetanil, morfolinil, tetrahydroisoquinolinil, tetrahydroquinolinil, indolinil, piranil, dihidro-2H-piranil, tetrahydrofuranil, 2,2-dimetil-1,3-dioxolanil y 3,4-dimetilenodioxibencil. Valores preferidos son 3,4-dihidro-2H-piran-5-il, tetrahydrofuran-2-il, 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-2-il y 3,4-dimetilenodioxibencil.

Anillos heterocíclicos son anillos que contienen 1,2 o 3 anillos con átomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Anillos heterocíclicos de 5 a 7 miembros son pirrolidinil, piperidinil, piperacinil, homopiperidinil, homopiperacinil, tiomorfolinil, tiopiranil y morfolinil. Anillos heterocíclicos de 4 a

7 miembros incluyen los ejemplos de heterocíclicos de 5 a 7 miembros y adicionalmente acetidinil.

Anillos saturados heterocíclicos de 3 a 7 miembros son oxiranil, aciridinil, tiorano actidinil, oxetanil, tietanil, tetrahidrotienil, pirrolidinil, tetrahidrfuranil, tetrahidor-2H-piranil, tetrahido-2H-tiopirnil y piperidinil y un anillo de nitrógeno puede ser sustituido por un grupo seleccionado de formil, acetil y mecil.

Un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros es un anillo saturado, parcialmente saturado o no saturado que contiene 3 a 6 anillos de átomos de carbono. Ejemplos incluyen ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclopent-3-enil, ciclohexil y ciclopent-2-enilo.

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

Los compuestos de la presente invención han sido ocasionalmente nombrados con la ayuda del programa de computación (ACD/Name versión 5.09).

Los valores referidos para Z, R¹, R³, R⁴, R⁸, n, m, D, X y B son como será especificado. Tales valores pueden ser usados apropiadamente con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o inclusiones definidas anteriormente o por definir.

En un aspecto de la presente invención es proporcionado un compuesto de fórmula (1) como fue señalado anteriormente donde Z es $-\text{CONR}^{15}\text{OH}$. En otro aspecto Z es $-\text{N}(\text{OH})\text{COH}$.

En un aspecto de la invención R^{15} es hidrógeno, metil, etil o isopropil en otro aspecto R^{15} es hidrógeno o isopropil. En un aspecto más R^{15} es hidrógeno.

En un aspecto de la invención R^1 es hidrógeno o un grupo seleccionado de C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquinil, C_{3-7} cicloalquil, C_{5-7} cicloalquenil, arilo y heteroarilo donde el grupo es opcionalmente sustituido por uno a más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, nitro, ciano, trifluorometil, C_{1-4} alquil, arilo (opcionalmente sustituido por R^{17}), heteroarilo (opcionalmente sustituido por R^{17}), C_{1-4} alcoxycarbonil, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^2$, $-\text{SOR}^2$, $-\text{SO}_2\text{R}^2$, $-\text{COR}^2$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$ y $-\text{NR}^{16}\text{COR}^5$. En otro aspecto R^1 es C_{1-4} alquil, C_{2-4} alquinil, C_{3-6} cicloalquil, arilo, heteroarilo y C_{1-4} alquil sustituido por arilo o heteroarilo donde cualquier grupo R^1 es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, ciano, nitro, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alquil, trifluorometil y trifluorometoxi. En otro aspecto R^1 es hidrógeno o un grupo seleccionado de metilo, etilo, propilo, isopropilo, *tert*-butilo, isobutilo, trinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, naftilo, piridilo, tienilo, pirimidinilo, quinolinilo, tiasolil, oxasolil, isoxasolil, pirasolil y imidasolil donde el grupo es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de fluoro, cloro, bromo, nitro, ciano, trifluorometilo, metilo, etilo, fenil (opcionalmente sustituido por halo o C_{1-4} alquil), pirimidinilo (opcionalmente sustituido por halo o C_{1-4} alquil), C_{1-4} alcoxycarbonilo, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^2$, $-\text{SOR}^2$, $-\text{SO}_2\text{R}^2$, $-\text{COR}^2$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$ y $-\text{NR}^{16}\text{COR}^5$. En otro aspecto R^1

es seleccionado de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, tert-butilo, isobutilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, benciloximetilo, fenilo, bencilo, feniletilo, fenilpropilo, (5-fluoropirimidin-2-il)etilo, (5-fluoropirimidin-2-il)propilo, pirimidin-2-iletilo, pirimidin-2-ilpropilo, naft-2-ilo, naft-1-ilo, 3,4-diclorofenilo, 4-clorofenilo, bifenililo, 3-nitrofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-bromofenil, 4-(metoxicarbonil)fenilo, 4-benciloxifenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-(4-clorofenoxi)fenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-bromotien-5-ilo, 2-metiltien-5-ilo, pirimidin-2-ilo, 2-metilpirimidin-5-ilo, 2-metilpirimidin-4-ilo, quinolin-4-ilo, etnilo, metoximetilo, tiasol-2-ilo, oxasol-2-ilo, isoxasol-5-ilo, isoxasol-3-ilo, 4,4-difluorociclohexilo, pirimidin-2-ilmetilo, 2-pirimidin-2-iletilo, 3-pirimidin-2-ilpropilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3-bromo-4-hidroxifenilo, 4-fluoro-2-trifluorometilfenilo, pirid-2-ilo, pirid-3-ilo, pirid-4-ilo, 6-metilpirid-2-ilo, 2-metilpirid-2-ilo, 5-cianoindol-ilo, pirimidin-5-ilo, imidasol-4-ilo, 1H-imidasol-4-ilo, pirasol-3-ilo, 1H-pirasol-3-ilo, y (N-acetilamino)fenilo. En un aspecto más de la invención, R¹ metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tert-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, fenilo (opcionalmente sustituido por 1 o 2 fluoro, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi o metilo), 3-pirimidinilpropilo, piridilo, imidasolilo y feniletilo (opcionalmente sustituido en fenilo por 1 o 2 fluoro, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi o metilo). Y aun en un aspecto más, R¹ es fenilo, 4-fluorofenilo, 3-pirimidin-2-ilpropilo, 3-bromo-4-hidroxifenilo, 3-trifluorometilfenilo, pirid-3-ilo, metilo, imidasol-4-ilo, pirasol-3-ilo y (N-acetilamino)fenilo.

En un aspecto de la invención R^{18} es hidrógeno, metilo o etilo. En otro aspecto R^{18} es metil o etil. En otro aspecto R^{18} es hidrógeno.

En un aspecto de la invención R^{17} es Halo o C_{1-4} alquilo. En otro aspecto R^{17} es fluoro, cloro, bromo o metilo. En otro aspecto R^{17} es fluoro o metilo.

En un aspecto de la invención R^2 es un grupo seleccionado de C_{1-4} alquilo, arilo y arilo C_{1-4} alquilo donde el grupo es opcionalmente sustituido por halo. En otro aspecto R^2 es un grupo seleccionado de metilo, fenilo y bencilo donde el grupo es opcionalmente sustituido por cloro. En un aspecto de la invención R^2 es metilo.

En un aspecto de la invención R^5 es hidrógeno o un grupo selecto de C_{1-4} alquilo, arilo, aril C_{1-4} alquilo donde el grupo es opcionalmente sustituido por halo. En otro aspecto de R^5 es hidrógeno o un grupo seleccionado de metilo, fenilo y bencilo donde el grupo es opcionalmente sustituido por cloro.

En un aspecto de la invención R^6 es hidrógeno, metilo, etilo, propilo o isopropilo.

En un aspecto de la invención R^8 es hidrógeno, metilo, etilo, propilo o isopropilo. En otro aspecto R^8 es hidrógeno.

En un aspecto de la invención R^3 es hidrógeno, metilo, etilo o propilo. En otro aspecto R^3 es hidrógeno.

En un aspecto de la invención R^4 es hidrógeno, metilo, etilo o propilo. En otro aspecto R^4 es hidrógeno.

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

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

En un aspecto de la invención D es hidrógeno, metilo o fluoro. En otro aspecto D es hidrógeno.

En un aspecto de la invención X es $-\text{CR}^9\text{R}^{10}-\text{Q}-$, $-\text{Q}-\text{CR}^{11}\text{R}^{12}-$ o $-\text{CR}^9\text{R}^{10}-\text{Q}-\text{CR}^{11}\text{R}^{12}-$. En otro aspecto de la invención X es $-(\text{CH}_2)-\text{Q}-$, $-\text{Q}-(\text{CH}_2)-$ o $-(\text{CH}_2)-\text{Q}-(\text{CH}_2)-$ o $(\text{CHMe})-\text{Q}-$. En un aspecto más de la invención X es $-(\text{CH}_2)-\text{O}-$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}_2)-\text{O}-(\text{CH}_2)-$ o $-(\text{CHMe})-\text{O}-$.

En un aspecto de la invención Q es O.

En un aspecto de la invención t es 1. En otro aspecto t es 0, siempre que n no sea 0.

En un aspecto de la invención u es 1. En otro aspecto u es 0, siempre que t no sea 0.

En un aspecto de la invención R^9 es hidrógeno o metilo.

En un aspecto de la invención R^{10} es hidrógeno.

En un aspecto de la invención R^{11} es hidrógeno.

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

En un aspecto de la invención B es un grupo seleccionado de arilo, heteroarilo, heterociclilo, C_{3-10} cicloalquilo y C_{5-7} cicloalquenilo donde cada grupo es opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de nitro, trifluorometilo, halo, C_{1-4} alquilo, heteroarilo, $-\text{OR}^{13}$, ciano, $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ y $-\text{NR}^{16}\text{COR}^{13}$. En otro aspecto B es arilo, heteroarilo o C_3 -cicloalquilo opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 grupos independientemente seleccionados de C_{1-4} alquilo, halo, ciano, nitro, C_{1-4} alcoxi y trifluorometil. En otro aspecto B es fenilo, naftilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tieno[2,3-b]piridilo, tieno[3,2-b]piridilo, 1,8-naftiridinilo, ciclohexilo,

3,4-metilenodioxibencilo donde cada grupo es opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de nitro, trifluorometilo, trifluorometilo, halo, C₁₋₄alquilo (opcionalmente sustituido por uno o más R¹³), C₂₋₄alquinilo, C₃-cicloalquilo (opcionalmente sustituido por uno o más R¹³), hétéroarilo, -OR¹³, ciano, -NR¹³R¹⁴, -CONR¹³R¹⁴, -NR¹⁶COR¹³, -SO₂NR¹³R¹⁴, -NR¹⁶SO₂R¹³, -SR¹³, -SOR⁷ y -SO₂R. En otro aspecto B es fenilo, naftilo, piridilo, quinolinilo, isoquinilino, tieno[2,3-b]piridilo, tieno[3,2-b]piridilo, 1,8-naftiridinilo, ciclohexilo, 3,4-metilenodioxibencilo donde cada grupo es opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de trifluorometilo, fluoro, cloro, bromo, metilo, isopropilo o ciano. En otro aspecto B es fenilo, quinilino, piridilo y ciclohexilo opcionalmente sustituidos por 1, 2 o 3 halo, metilo, isopropilo, metoxi o trifluorometilo. En otro aspecto B es quinolin-4-ilo, naftilo, 2-metilquinolin-4-ilo, 3-metilnaftilo, 7-metilquinolin-5-ilo, 6-metilquinilino-8-ilo, 7-metilisoquinolin-5-ilo, 6-metiltieno[2,3-b]piridil, 5-metiltieno[3,2-b]piridilo, 2-metil-1,8-naftiridinilo, 2-trifluorometilquinolin-4-ilo, 2-etilquinolin-4-ilo, 7-cloroquinolin-5-ilo, 7-fluoro-2-metilquinolin-4-ilo, 2-metil-N-oxoquinolin-4-ilo, 3-metilisoquinolin-1-ilo, 5-fluoro-2-metilquinolin-4-ilo, 2,6-dimetilpirid-4-ilo, 2,5-dimetilpiridin-4-ilo, 2,5-dimetilfenilo, 3-metoxifenilo, 2,5-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, pirid-2-ilo, pirid-3-ilo, pirid-4-ilo, 2,6-difluoro-3-metilfenilo, 2-cloro-6-fluorofenilo, 3-fluoro-6-metilfenilo, fenilo, 2-metilfenilo, 3-clorofenilo, 2-bromofenilo, 2-fluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-clorofenilo, ciclohexilo, 4-bromofenilo, 2-cianofenilo, 4-fluorofenilo, 2-fluoro-3-metilfenilo, 4-metilfenil, 2,4-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2,4,6-trimetilfenilo, 3-metilfenilo, 3,4-dimetilfenilo,

4-metoxifenilo, 3,5-dimetilfenil, 4-prop-2-ilfenilo, 3-cloro-4-metilfenil, 3,4-metilenodioxibencilo, 5-fluoro-2-metilpiridinilo, 2,4-dimetilfenil o 1-metilquinolinilo. En un aspecto más, B es fenilo, naftilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-isopropilfenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 2-cloro-6-fluorofenilo, 2,5-dimetilfenilo, 3,4-dimetilfenilo, 3,5-dimetilfenilo, 2,4,6-trimetilfenilo, 5-fluoro-2-metilfenilo, 2-fluoro-3-metilfenilo, 2,6-difluoro-3-metilfenilo, 3-cloro-4-metilfenilo, ciclohexilo, pirid-2-ilo, pirid-3-ilo, pirid-4-ilo, 2,6-dimetilpirid-4-ilo y 2-metilquinolin-4-ilo. Y aun en otro aspecto, B es 2,5-difluorofenilo, 2,5-dimetilfenilo, 2-cianofenilo, 2-metilquinolin-4-ilo o 2,5-dimetilpirid-4-ilo. En otro aspecto B es 2,5-dimetilfenil o 2-metilquinolin-4-ilo.

En un aspecto de la invención R^7 es C1-4alquilo. En otro aspecto R^7 es metilo, etilo, propilo o isopropilo.

En un aspecto de la invención R^{13} es hidrógeno o C1-4alquilo. En otro aspecto R^{13} es metilo.

En un aspecto de la invención R^{14} es hidrógeno o C1-4alquilo. En otro aspecto R^{14} es metilo.

En otro aspecto R^{13} y R^{14} juntos con el nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo heterocíclico de 5 a 7- miembros.

Un compuesto preferido de fórmula (1) donde;

Z es -N(OH)CHO;

R^1 es hidrógeno o un grupo seleccionado de C₁-alquilo, C₂-alquinilo, C₃-7cicloalquilo, C₅-7cicloalquenilo, arilo y heteroarilo donde el grupo es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, nitro, ciano, trifluorometilo, C₁-4alquilo, arilo (opcionalmente sustituido por R^{17}), heteroarilo (opcionalmente sustituido por R^{17}), C₁-4alcoxycarbonilo, $-OR^5$, $-SR^2$, $-SOR^2$, $-SO_2R^2$, $-COR^2$, $-CO_2R^5$ y $-NR^{16}COR^5$;

R^{16} es hidrógeno, metilo o etilo;

R^{17} es halo o C₁-4alquilo;

R^2 es un grupo seleccionado de C₁-alquilo, arilo y arilC₁-4alquilo donde el grupo es opcionalmente sustituido por halo;

R^5 es hidrógeno o un grupo seleccionado de C₁-alquilo, arilo y arilC₁-4alquilo donde el grupo es opcionalmente sustituido por halo;

R^6 es hidrógeno, metilo, etilo, propilo o isopropilo;

R^8 es hidrógeno, metilo, etilo, propilo o isopropilo;

R^3 es hidrógeno;

R^4 es hidrógeno;

n es 0;

m es 1;

D es hidrógeno, metilo o fluoro;

X es $-(CH_2)-O-$, $-O-(CH_2)-$ o $-(CH_2)-O-(CH_2)-$ o $(CHMe)-O-$;

B es un grupo seleccionado de arilo, heteroarilo, heterociclilo, C₃-10cicloalquilo y C₅-7cicloalquenilo donde cada grupo es opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de nitro,

trifluorometilo, halo, C₁₋₄alquilo, heteroarilo, -OR¹³, ciano, -NR¹³R¹⁴, -CONR¹³R¹⁴ y -NR¹⁶COR¹³;

R⁷ es C₁₋₄alquilo;

R¹³ es hidrógeno o C₁₋₄alquilo; y

R¹⁴ es hidrógeno o C₁₋₄alquilo.

Otra clase preferida de compuestos son de fórmula (1) donde:

Z es -CONR¹⁵OH;

R¹⁵ es hidrógeno, metilo, etilo o isopropilo;

R¹ es hidrógeno o un grupo seleccionado de C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquinilo, C₃₋₇cicloalquilo, C₅₋₇cicloalquenilo, arilo y heteroarilo donde el grupo es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, nitro, ciano, trifluorometilo, C₁₋₄alquilo, arilo (opcionalmente sustituido por R¹⁷), heteroarilo (opcionalmente sustituido por R¹⁷), C₁₋₄alcoxycarbonilo, -OR⁵, -SR², -SOR², -SO₂R², -COR², -CO₂R⁵ y -NR¹⁶COR⁵;

R¹⁵ es hidrógeno, metilo, etilo o isopropilo;

R¹⁶ es hidrógeno;

R¹⁷ es halo o C₁₋₄alquilo;

R² es un grupo seleccionado de C₁₋₄alquilo, arilo y arilC₁₋₄alquilo donde el grupo es opcionalmente sustituido por halo;

R⁵ es hidrógeno o un grupo seleccionado de C₁₋₄alquilo, arilo y arilC₁₋₄alquilo donde el grupo es opcionalmente sustituido por halo;

R⁶ es hidrógeno, metilo, etilo, propilo o isopropilo;

R^8 es hidrógeno, metilo, etilo, propilo o isopropilo;

R^3 es hidrógeno;

R^4 es hidrógeno;

n es 0;

m es 1;

D es hidrógeno, metilo o fluoro;

X es $-(CH_2)-O-$, $-O-(CH_2)-$ o $-(CH_2)-O-(CH_2)-$ o $(CHMe)-O-$;

B es un grupo seleccionado de arilo, heteroarilo, heterociclilo, C_{3-10} cicloalquilo y C_{5-7} cicloalquenilo donde cada grupo es opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de nitro, trifluorometilo, halo, C_{1-4} alquilo, heteroarilo, $-OR^{13}$, ciano, $-NR^{13}R^{14}$, $-CONR^{13}R^{14}$ y $-NR^{16}COR^{13}$;

R^7 es C_{1-4} alquilo;

R^{13} es hidrógeno o C_{1-4} alquilo; y

R^{14} es hidrógeno o C_{1-4} alquilo.

Otra clase preferida de compuestos son de fórmula (1) donde:

Z es $-N(OH)CHO$ o $-CONR^{15}OH$;

R^{15} es hidrógeno, metilo, etilo o isopropilo;

R^1 es C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alquinilo, C_{3-6} cicloalquilo, arilo, heteroarilo y C_{1-4} alquilo sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, ciano, nitro, C_{1-4} alcoxi, C_{1-4} alquilo, trifluorometilo y trifluorometoxi;

R^8 es hidrógeno, metilo, etilo, propilo o isopropilo;

R³ es hidrógeno;

R⁴ es hidrógeno;

n es 0;

m es 1;

D es hidrógeno, metilo o fluoro;

X es -(CH₂)-O-, -O-(CH₂)- o -(CH₂)-O-(CH₂)- o (CHMe)-O-; y

B es arilo, hétéroarilo, hétérocicilo o C₃-cicloalquilo opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos independientemente seleccionados de C₁₋₄alquilo, halo, ciano, nitro, C₁₋₄alcoxi y trifluorometilo.

Una clase preferida más de compuestos son de fórmula (1) donde:

Z es -N(OH)CHO o -CONR¹⁵OH;

R¹⁵ es hidrógeno o isopropilo;

R¹ es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tert-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, fenilo (opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 fluoro, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi o metilo), 3-pirimidinilpropilo, piridilo, imidasolilo y feniletilo (opcionalmente sustituido en fenil por 1, 2 o 3 fluoro, cloro, trifluorometilo, trifluorometoxi y metilo);

R⁸ es hidrógeno;

R³ es hidrógeno;

R⁴ es hidrógeno;

n es 0;

m es 1;

D es hidrógeno, metilo o fluoro;

X es $-(CH_2)-O-$, $-O-(CH_2)-$ o $-(CH_2)-O-(CH_2)-$ o $(CHMe)-O-$; y

B es fenilo, quinolinilo, piridilo y ciclohexilo opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 halo, metilo, isopropilo, metoxi o trifluorometilo.

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

1-(((4-[(2,5-dimetilbencil)oxi]piperidin-1-il)sulfonil)metil)-3-fenilpropil(hidroxi)fromamida;

2-({4-[(3-metoxibencil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-feniletíl(hidroxi)fromamida;

2-({4-[(2,5-difluorobencil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-feniletíl(hidroxi)fromamida;

2-({4-[(3,5-difluorobencil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-feniletíl(hidroxi)fromamida;

1-fenil-2-[[4-(piridin-2-ilmetoxi)piperidin-1-il]sulfonil]etil(hidroxi)fromamida;

1-fenil-2-[[4-(piridin-3-ilmetoxi)piperidin-1-il]sulfonil]etil(hidroxi)fromamida;

2-({4-[(2,6-difluoro-3-metilbencil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-feniletíl(hidroxi)fromamida;

2-({4-[(2-cloro-6-fluorobencil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-feniletíl(hidroxi)fromamida;

2-({4-[(5-fluoro-2-metilbencil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-feniletíl(hidroxi)fromamida;

2-[[4-(benciloxi)piperidin-1-il]sulfonil]-1-feniletíl(hidroxi)fromamida;

2-({4-[(2-metilbencil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-feniletíl(hidroxi)fromamida;

2-({4-[(3-clorobencil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-feniletíl(hidroxi)fromamida;

2-({4-[(2-bromobencil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-feniletíl(hidroxi)fromamida;

2-({4-[(2-fluorobencil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-feniletíl(hidroxi)fromamida;

2-({4-[(2,6-difluorobencil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-feniletil(hidroxi)fromamida;

2-({4-[(3-fluorobencil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-feniletil(hidroxi)fromamida;

2-({4-[(4-trifluorometilbencil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-

feniletil(hidroxi)fromamida;

2-({4-[(2-clorobencil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-feniletil(hidroxi)fromamida;

2-({4-[(3,4-diclorobencil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-feniletil(hidroxi)fromamida;

2-({4-[(4-clorobencil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-feniletil(hidroxi)fromamida;

2-({4-(ciclohexilmetoxi)piperidin-1-il}sulfonil)-1-feniletil(hidroxi)fromamida;

2-({4-(2-naftilmetoxi)piperidin-1-il}sulfonil)-1-feniletil(hidroxi)fromamida;

2-({4-[(4-bromobencil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-feniletil(hidroxi)fromamida;

2-({4-[(2,5-dimetilfenoxi)metil]piperidin-1-il}sulfonil)-1-(4-

fluorofenil)etil(hidroxi)fromamida;

1-bencil-2-({4-[(2,5-dimetilbencil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)etil(hidroxi)fromamida;

2-({4-[(2,5-dimetilbencil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-(4-

fluorofenil)etil(hidroxi)fromamida;

2-({4-[(4-fluorobencil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-feniletil(hidroxi)fromamida;

2-({4-[(2,5-dimetilbencil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-feniletil(hidroxi)fromamida;

1-fenil-2-({4-(piridin-4-ilmetoxi)piperidin-1-il}sulfonil)etil(hidroxi)fromamida;

2-({4-[(2-fluoro-3-metilbencil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-

feniletil(hidroxi)fromamida;

1-({4-(benciloxi)piperidin-1-il}sulfonil)-metil)-4-pirimidin-2-

ilbutil(hidroxi)fromamida;

2-({4-[(2,5-dimetilbencil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-metiletil(hidroxi)fromamida;

1-(3-bromo-4-hidroxifenil)-2-({4-[(2,5-dimetilbencil)oxi]piperidin-1-il)sulfonil}etil(hidroxi)fromamida;

2-({4-[(2,5-dimetilbencil)oxi]piperidin-1-il)sulfonil)-1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]etil(hidroxi)fromamida;

2-({4-[(2,5-dimetilbencil)oxi]piperidin-1-il)sulfonil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil(hidroxi)fromamida;

2-({4-[(2,5-dimetilbencil)oxi]piperidin-1-il)sulfonil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil(hidroxi)fromamida;

2-({4-[(2,5-dimetilbencil)oxi]piperidin-1-il)sulfonil)-1-piridin-3-ilet(hidroxi)fromamida;

1-[(4-[(2,5-dimetilbencil)oxi]piperidin-1-il)sulfonil]metil]-4-pirimidin-2-ilbutil(hidroxi)fromamida;

2-({4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]piperidin-1-il)sulfonil)-1-fenilet(hidroxi)fromamida;

1-metil-2-({4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]piperidin-1-il)sulfonil}etil(hidroxi)fromamida;

1-[(4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]piperidin-1-il)sulfonil]metil]-4-pirimidin-2-ilbutil(hidroxi)fromamida;

1-[(4-[(2,5-dimetilbencil)oxi]metil}piperidin-1-il)sulfonil]metil]-4-pirimidin-2-ilbutil(hidroxi)fromamida;

2-({4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]piperidin-1-il)sulfonil)-1-piridin-3-ilet(hidroxi)fromamida;

1-(1H-imidasol-4-il)-2-({4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]piperidin-1-il)sulfonil}etil(hidroxi)fromamida;

2-({4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-(1H-pirasol-3-il)etil(hidroxi)fromamida;

2-({4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-(4-acetamidofenil)etil(hidroxi)fromamida;

3-({4-[(2,5-dimetilbencil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-N-hidroxi-2-fenilpropanamida;

1-[(4-[(2,6-dimetilpiridin-4-il)metoxi]piperidin-1-il}sulfonil)metil]-4-pirimidin-2-ilbutil(hidroxi)fromamida;

2-({4-[(1-feniletoksi)piperidin-1-il}sulfonil)-1-piridin-3-ilet(hidroxi)fromamida;

2-({4-[(2-metilbencil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-piridin-3-ilet(hidroxi)fromamida;

2-({4-[(4-metilbencil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-piridin-3-ilet(hidroxi)fromamida;

2-({4-[(2-fluorobencil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-piridin-3-ilet(hidroxi)fromamida;

2-({4-[(3-fluorobencil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-piridin-3-ilet(hidroxi)fromamida;

2-({4-[(2-clorobencil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-piridin-3-ilet(hidroxi)fromamida;

2-({4-[(2,4-diclorobencil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-piridin-3-ilet(hidroxi)fromamida;

2-({4-[(2-cloro-5-fluorobencil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-piridin-3-ilet(hidroxi)fromamida;

2-({4-[(2,6-diclorobencil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-piridin-3-ilet(hidroxi)fromamida;

2-({4-[(2,4,6-trimetilbencil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-piridin-3-ilet(hidroxi)fromamida;

2-({4-[(3-clorobencil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-piridin-3-ilet(hidroxi)fromamida;

2-({4-[(3,4-diclorobencil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-piridin-3-

iletil(hidroxi)formamida;

2-({4-[(3-metoxibencil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-piridin-3-

iletil(hidroxi)formamida;

2-({4-[(3-metibencil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-piridin-3-iletil(hidroxi)formamida;

2-({4-[(3,4-dimetibencil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-piridin-3-

iletil(hidroxi)formamida;

2-({4-[(4-clorobencil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-piridin-3-iletil(hidroxi)formamida;

2-({4-[(4-metoxibencil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-piridin-3-

iletil(hidroxi)formamida;

2-({4-[(3,5-dimetibencil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-piridin-3-

iletil(hidroxi)formamida;

2-({4-[(4-isopropilbencil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-piridin-3-

iletil(hidroxi)formamida;

2-({4-[(3-cloro-4-metilbencil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-piridin-3-

iletil(hidroxi)formamida;

2-[4-(1,3-benzodioxol-5-ilmetoxi)piperidin-1-il}sulfonil]-1-piridin-3-

iletil(hidroxi)formamida;

1-[(4-[(2,5-dimetilpiridin-4-il)metoxi]piperidin-1-il}sulfonil)metil]-4-pirimidin-2-

ilbutil(hidroxi)formamida;

3-({4-[(2,5-dimetilbencil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-

fenilpropil(hidroxi)formamida;

1-[(4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]metil]piperidin-1-il}sulfonil]metil]-4-pirimidin-

2-ilbutil(hidroxi)formamida;

1-[(4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]piperidin-1-

il)sulfonylmetil]propil(hidroxi)formamida;

2-metil-1-[(4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]piperidin-1-

il)sulfonylmetil]propil(hidroxi)formamida;

3-metil-1-[(4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]piperidin-1-

il)sulfonylmetil]butil(hidroxi)formamida;

1-ciclopropil-2-[(4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]piperidin-1-

il)sulfonyl)etil(hidroxi)formamida;

1-(3-fluorofenil)-2-[(4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]piperidin-1-

il)sulfonyl)etil(hidroxi)formamida;

1-(4-fluorofenil)-2-[(4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]piperidin-1-

il)sulfonyl)etil(hidroxi)formamida;

1-(3-trifluorometilfenil)-2-[(4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]piperidin-1-

il)sulfonyl)etil(hidroxi)formamida; y

1-(4-trifluorometilfenil)-2-[(4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]piperidin-1-

il)sulfonyl)etil(hidroxi)formamida.

En un aspecto más distante, los compuestos preferidos son cualquiera de los siguientes:

(R/S)-1-[(4-[(2-metilquinolin-4-il)metiloxi]piperidin-1-il)sulfonylmetil]-4-pirimidin-

2-ilbutil(hidroxi)formamida;

(R/S)-1-metil-2-[(4-[(2-metilquinolin-4-il)metiloxi]piperidin-1-

il)sulfonyl)etil(hidroxi)formamida;

(R/S)-1-pirid-3-il-2-({4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]piperidin-1-il}sulfonil)etil(hidroxi)formamida;

(R/S)-1-(1H-imidazol-4-il)-2-({4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]piperidin-1-il}sulfonil)etil(hidroxi)formamida;

(R/S)-2-({4-[(2,5-dimetilbencil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-pirid-3-iletíl(hidroxi)formamida;

(R/S)-[1-({4-[(2,5-dimetilbenciloxi)piperidin-1-il}sulfonil)metil-3-fenilpropil]hidroxiformamida;

(R/S)-2-({4-[(2,5-dimetilbenciloxi)piperidin-1-il}sulfonil)-1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]etil(hidroxi)formamida;

(R/S)-2-({4-[(2,5-dimetilbencil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil(hidroxi)formamida;

(R/S)-2-({4-[(2,5-dimetilbencil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-[3-(trifluorometil)fenil]etil(hidroxi)formamida;

(R/S)-2-({4-[(2,5-dimetilfenoxi)metil]piperidin-1-il}sulfonil)-1-(4-fluorofenil)etil(hidroxi)formamida;

(R/S)-1-[[4-[(2,5-dimetilbencil)oxi]metil]piperidin-1-il}sulfonil]metil-4-pirimidin-2-ilbutil(hidroxi)formamida;

(R/S)-2-metil-3-({4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]piperidin-1-il}sulfonil)ácido proplónico hidroxámico;

(R/S)-2-({4-[(2,5-difluorobencil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-feniletíl(hidroxi)formamida;

(R/S)-hidroxil(1-fenil-2-[[4-(piridin-2-ilmetoxi)piperidin-1-il}sulfonil]etil)formamida;

(R/S)-hidroxil(1-fenil-2-[[4-(piridin-3-ilmetoxi)piperidin-1-il}sulfonil]etil)formamida;

(R/S)-2-({4-[(2,6-difluoro-3-metilbencil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-feniletil(hidroxi)formamida;

(R/S)-2-({4-[(2-cloro-6-fluorobencil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-feniletil(hidroxi)formamida;

(R/S)-2-({4-[(5-fluoro-2-metilbencil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-feniletil(hidroxi)formamida;

(R/S)-2-([4-(benciloxi)piperidin-1-il}sulfonil)-1-feniletil(hidroxi)formamida;

(R/S)-hidroxi[2-({4-[(2-metilbencil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-feniletil]formamida;

(R/S)-2-({4-[(3-clorobencil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-feniletil(hidroxi)formamida;

(R/S)-2-({4-[(2-bromobencil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-feniletil(hidroxi)formamida;

(R/S)-2-({4-[(2-fluorobencil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-feniletil(hidroxi)formamida;

(R/S)-2-({4-[(2,6-difluorobencil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-feniletil(hidroxi)formamida;

(R/S)-2-({4-[(3-fluorobencil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-feniletil(hidroxi)formamida;

(R/S)-hidroxi{1-fenil-2-([4-([4-(trifluorometil)bencil]oxi]piperidin-1-il}sulfonil]etil)formamida;

(R/S)-2-([4-(ciclohexilmetoxi)piperidin-1-il}sulfonil)-1-feniletil(hidroxi)formamida;

(R/S)-2-({4-[(bromobencil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-feniletil(hidroxi)formamida;

(R/S)-2-({4-[(4-fluorobencil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-feniletil(hidroxi)formamida;

(R/S)-2-({4-[(2,5-dimetilbencil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-

feniletil(hidroxi)formamida;

(R/S)-2-({4-[(2-fluoro-3-metilbencil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-

feniletil(hidroxi)formamida;

(R/S)-hidroxi[2-({4-[(2-metilbencil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-piridin-3-

iletil]formamida;

(R/S)-hidroxi[2-({4-[(4-metilbencil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-piridin-3-

iletil]formamida;

(R/S)-2-({4-[(2-fluorobencil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-piridin-3-

iletil(hidroxi)formamida;

(R/S)-2-({4-[(2-clorobencil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-piridin-3-

iletil(hidroxi)formamida;

(R/S)-2-({4-[(2,4-diclorobencil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-piridin-3-

iletil(hidroxi)formamida;

(R/S)-2-({4-[(2,6-diclorobencil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-piridin-3-

iletil(hidroxi)formamida;

(R/S)-hidroxi(2-[4-(mesitilmetoxi)piperidin-1-il}sulfonil)-1-piridin-3-

iletil]formamida;

(R/S)-2-({4-[(3,4-diclorobencil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-piridin-3-

iletil(hidroxi)formamida;

(R/S)-hidroxi[2-({4-[(3-metoxibencil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-piridin-3-

iletil]formamida;

(R/S)-hidroxi[2-({4-[(3-metilbencil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-piridin-3-

iletil]formamida;

(R/S)-2-({4-[(3,4-dimetilbencil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-piridin-3-iletil(hidroxi)formamida;

(R/S)-hidroxi[2-({4-[(4-metoxibencil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-piridin-3-iletil]formamida;

(R/S)-hidroxi[2-({4-[(4-isopropilbencil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-piridin-3-iletil]formamida;

(R/S)-2-({4-[(3-cloro-4-metilbencil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-piridin-3-iletil(hidroxi)formamida;

(R/S)-N-hidroxi-N-isopropil-2-metil-3-({4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]piperidin-1-il}sulfonil)propanamida;

hidroxi{(1R)-1-[(4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]piperidin-1-il}sulfonil)metil]-4-pirimidin-2-ilbutil}formamida;

hidroxi{(1S)-1-[(4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]piperidin-1-il}sulfonil)metil]-4-pirimidin-2-ilbutil}formamida;

(2R)-N-hidroxi-2-metil-3-({4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]piperidin-1-il}sulfonil)propanamida;

(R/S)-2-ciclopentil-N-hidroxi-3-({4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]piperidin-1-il}sulfonil)propanamida;

(2S)-2-ciclopentil-N-hidroxi-3-({4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]piperidin-1-il}sulfonil)propanamida;

(2R)-2-ciclopentil-N-hidroxi-3-({4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]piperidin-1-il}sulfonil)propanamida;

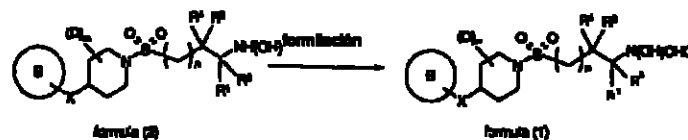
(2S)-N-hidroxi-4-metil-2-[(4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]piperidin-1-il}sulfonil)metil]pentanamida;

(2R)-N-hidroxi-4-metil-2-[[{4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]piperidin-1-il)sulfonil]metil]pentanamida; y

(R/S)-N-{1-[4-(2,6-dimetil-piridin-4-ilmetoxi)piperidin-1-sulfonilmetil]-4-pirimidin-2-il-butil}-N-(hidroxi)formamida.

En otro aspecto la presente invención provee un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable o un ester hidrolizable *in vivo*, donde Z es -N(OH)CHO. El proceso comprende los siguientes pasos:

convertir una hidroxilamina de fórmula (2) en un compuesto de fórmula (1);



Esquema 1

y después si es necesario:

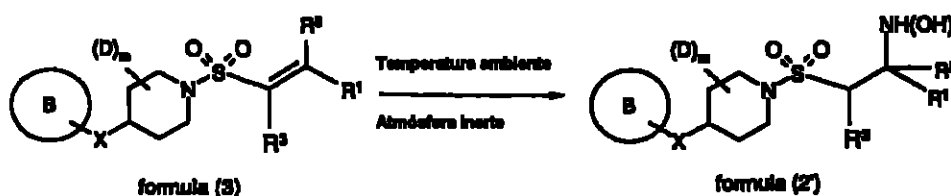
- i) convertir un compuesto de fórmula (1) en otro compuesto de fórmula (1);
- ii) remover cualquier grupo protector;
- iii) formar una sal farmacéuticamente aceptable o un ester hidrolizable *in vivo*.

Formilación puede ser llevada a cabo apropiadamente añadiendo una mezcla preparada de ácido acético (8 equivalentes) y ácido fórmico (en exceso) a un

compuesto de fórmula (2) en tetrahidrofurano o diclorometano y agitando la solución durante 15 horas a temperaturas entre el rango de 0°C y temperatura ambiente seguido por su mezcla y agitación en metanol. Alternativamente un método de formilación descrito en *J.Med.Chem.*, 2002, 45, 219 usando trifluoroetilformato puede ser usado.

Este proceso puede además comprender un proceso para la preparación de una hidroxilamina de fórmula (2):

- cuando n es 0 y R⁴ es hidrógeno (indicado como un compuesto de fórmula (2')), el proceso comprende:
- b) convertir un alqueno de fórmula (3) en una hidroxilamina de fórmula (2');



Esquema 2

Reactivos apropiados para tal conversión incluyen hidroxilamina acuosa en tetrahidrofurano bajo una atmósfera de argón.

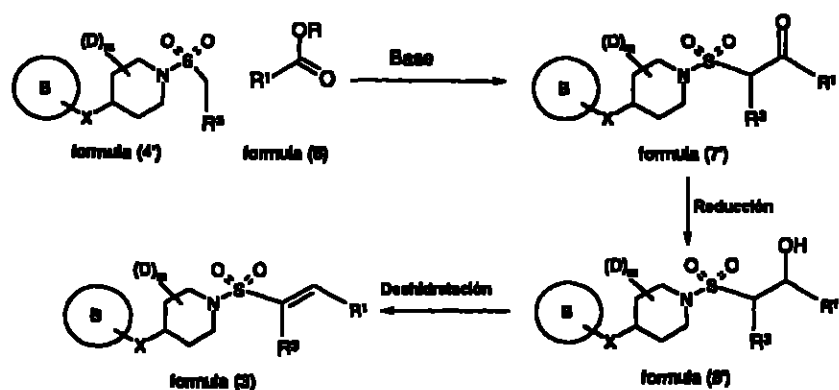
El alqueno de fórmula (3) donde R⁸ es hidrógeno puede ser preparado por la reacción de un compuesto de fórmula (4') con un compuesto de fórmula (5) bajo condiciones de reacción de Wadsworth-Emmons o Pétersen;



Esquema 3

Reacciones de Wadsworth-Emmons o Pétersen involucran la formación del anion de fórmula (4') con 2 equivalentes de litio bis(trimetilsilil)amida o hidruro de sodio o litio diisopropilamida en tetrafurano a temperaturas de -78°C a 0°C y reaccionando esto con 1 equivalente de dietilclorofosfato (Wadsworth Emmons) o 1 equivalente de cloruro de trimetilsililo (Pétersen). Después de una hora un aldehído (1.1 equivalentes) en tetrahidrofurano es agregado al anion resultante descrito y reaccionado a temperatura ambiente durante más de 15 horas.

El alqueno de fórmula (3) puede ser también preparado por medio de la reacción de un compuesto de fórmula (4') con un compuesto de fórmula (6) como es ilustrado en el siguiente esquema;



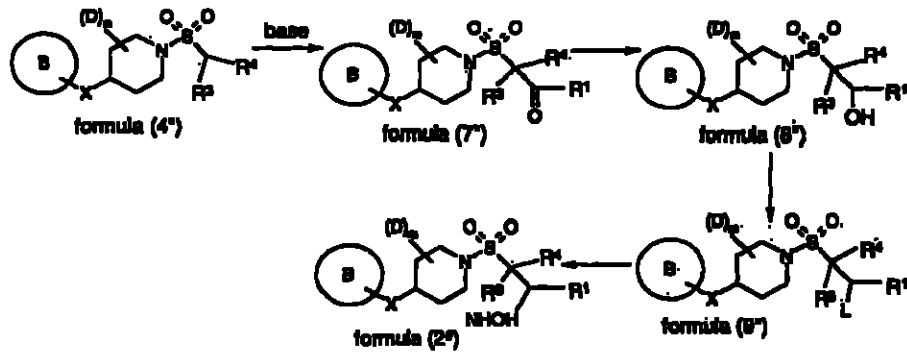
Esquema 4

Bases apropiadas incluye litio bis(trimetilsilil)amida, hidruro de sodio o litio diisopropilamida en tetrahidrofurano a temperaturas de -78°C a 0°C para formar el anion. Agentes reductores apropiados para el paso de reducción incluye

borohidruro de sodio en etanol o los complejos borano-dimetilsulfuro o borano-tetrahidrofurano en tetrahidrofurano a temperatura ambiente. Agentes deshidratantes apropiados por el paso de deshidratación incluye cloruro de metanosulfonilo o cloruro de tosilo y trietilamina en diclorometano a temperatura ambiente.

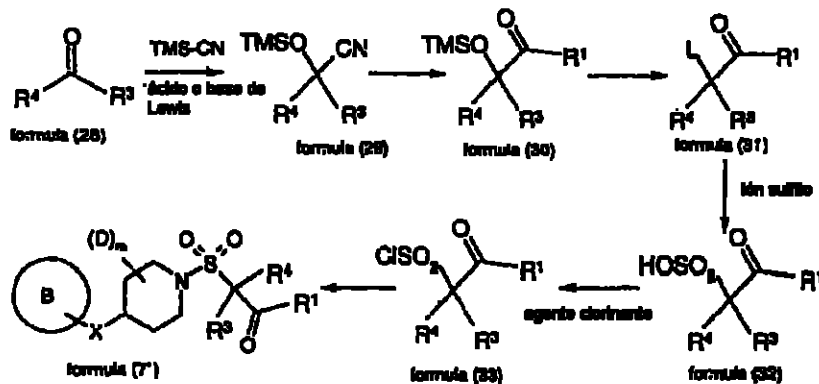
O un proceso para la preparación de una hidroxilamina de fórmula (2):

- cuando n es 0 (indicado como un compuesto de fórmula (2[#])) puede comprender:
 - c) i) reaccionar un compuesto de fórmula (4ⁿ) (ver esquema 13 para su preparación) con R¹COOR, R¹COCl o R¹COOR activado para dar una cetona de fórmula (7ⁿ) (donde R es C₁₋₂₀alquilo con grupos metilo o etilo; o C₁₋₄alquilo con grupo bencilo);
 - ii) reducir la cetona de fórmula (7ⁿ) para dar un alcohol de fórmula (8ⁿ);
 - iii) convertir el grupo -OH del alcohol de fórmula (8ⁿ) en un grupo de salida (L) como lo es un halogenuro, mesilato, tosilato, etc. (ver compuesto de fórmula (9ⁿ));
 - iv) desplazando el grupo de salida con hidroxilamina acuosa para dar una hidroxilamina de fórmula (2[#]);



Esquema 5

Una cetona de fórmula (7'') puede ser adicionalmente preparada por el proceso ilustrado en el siguiente esquema:

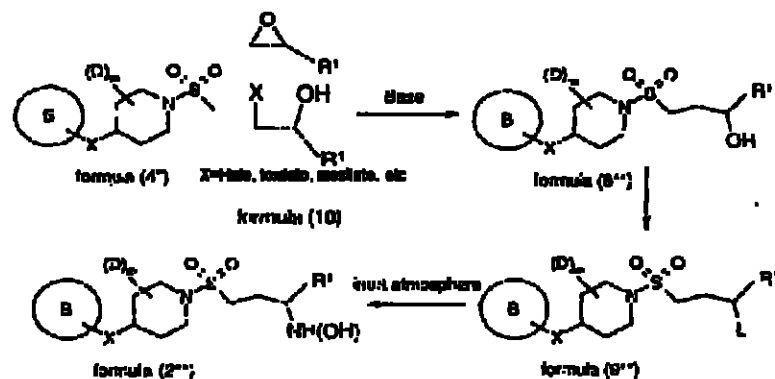


El grupo sililo presente en el compuesto de fórmula (30) puede ser removido por fluoruro de tetrabutilo amonio. Grupos de partida apropiados (L) son halo, mesilo y tosilo. Un agente clorador apropiado es POCl_3 . Un compuesto de fórmula (7'') es preparado en el paso final por reacción del compuesto de fórmula (33) con el agente de piperidina apropiado.

O un proceso para la preparación de una hidroxilamina de fórmula (2):

- cuando n es 1 y R^3 y R^4 son juntos hidrógeno (indicado como un compuesto de fórmula (2'')) puede comprender además:

- d) i) reaccionar un compuesto de fórmula (4'') con un compuesto de fórmula (10) (cualquiera de un epóxido o equivalente) para producir un alcohol de fórmula (8'');
 ii) convertir el grupo -OH del alcohol de fórmula (8'') en un grupo de salida como un halogenuro, mesilato, tosilato, etc. (ver compuesto de fórmula (9''));
 iii) desplazando el grupo de salida con hidroxilamina acuosa para dar una hidroxilamina de fórmula (2'');



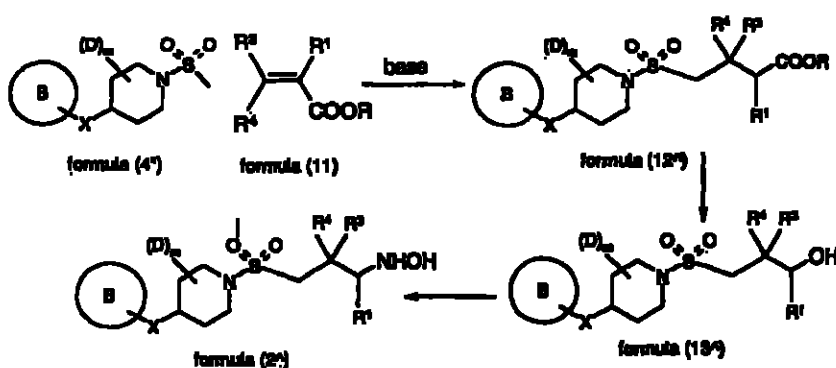
Esquema 7

Bases apropiadas incluye litio bis(trimetilsilil)amida y litio diisopropilamida a temperaturas de -78°C a 0°C . Grupos de partida apropiados (L) son cloro, bromo, yodo, metanosulfonilo y tosilato y estos serán formados del alcohol por tratamiento con cloruro de metanosulfonilo y piridina en diclorometano (mesilato), cloruro de tosilato y piridina en diclorometano (tosilato), trifenilfosfina y carbono tetrabromuro (bromo); los derivados del cloro, bromo, y yodo también pueden ser preparados del mesilato o tosilato por adición de una fuente

apropiada de halogenuro, por ejemplo, yoduro de tetrabutilamonio o yoduro de sodio o cloruro de litio en un solvente como lo es la acetona.

O un proceso para la preparación de una hidroxilamina de fórmula (2):

- cuando n es 1, indicado como un compuesto de fórmula (2^A) puede además comprender:
 - e)
 - i) reaccionar un compuesto de fórmula (4ⁿ) con un compuesto de fórmula (11) para producir un ester de fórmula (12^A);
 - ii) convertir el ester de fórmula (12^A) en un alcohol de fórmula (13^A);
 - iii) desplazando el grupo -OH con hidroxilamina acuosa para dar una hidroxilamina de fórmula (2^A);

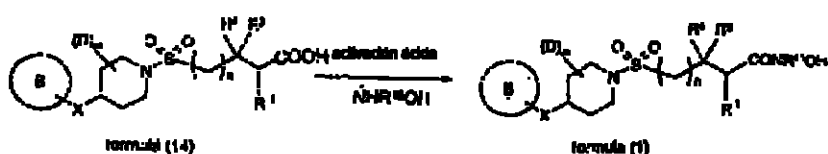


El grupo -COOR de fórmula (12^A) es representativo de un ester donde R puede ser C₁₋₄alquilo, por ejemplo metilo, etilo o arilC₁₋₄alquilo, por ejemplo bencilo. Condiciones de reacciones de Baeyer-Villiger como lo es un perácido, ácido 3-cloroperoxibenzoico en diclorometano son apropiados para la

conversión del ester en un alcohol. Puede ser apropiado convertir el grupo alcohol en un grupo de salida como bromo, yodo, mesilo y tosilo, antes de su desplazamiento con hidroxilamina acuosa.

En otro aspecto la presente invención provee un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable o un ester hidrolizable in vivo donde Z es $-\text{CONR}^{15}\text{OH}$. Tal proceso comprende:

- a) Convertir un ácido de fórmula (14) en un compuesto de fórmula (1);



y luego si es necesario:

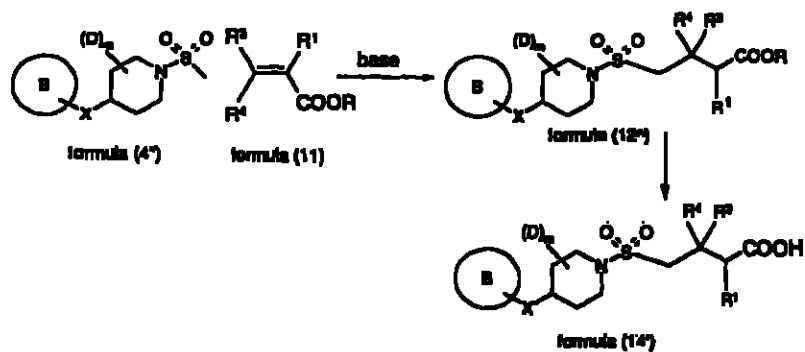
- i) convertir un compuesto de fórmula (1) en otro compuesto de fórmula (1);
- ii) remover cualquier grupo protector;
- iii) formar una sal farmacéuticamente aceptable o un ester hidrolizable in vivo.

El ácido de fórmula (14) puede ser apropiadamente activado por su conversión a un ácido halogenuro, como el ácido clorhídrico o a un ester activado usando carbonildiimidazole, una carbodiimida o un pentafluorofenilo ester.

Alternativamente, cuando el ácido de fórmula (14) es un éster, por ejemplo el metilo o etilo éster, puede ser convertido directamente a un compuesto de fórmula (1) por reacción con NHR^{15}OH .

También proveído es un proceso para la preparación de un ácido de fórmula (14), el cual comprende:

b) reaccionar un compuesto de fórmula (4'') con un alqueno de fórmula (11) para producir un éster de fórmula (12') el cual es hidrolizado a un ácido de fórmula (14') donde un ácido de fórmula (14') es un ácido de fórmula (14) donde n es 1 y R^8 es hidrógeno;

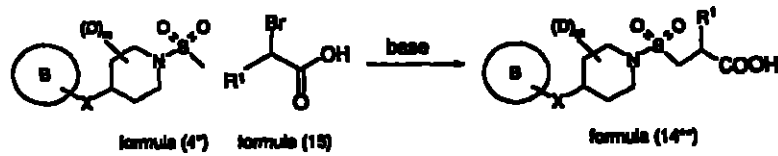


Esquema 10

Bases apropiadas capaces de deprotonar un compuesto de fórmula (4'') son butillitio, litio diisopropilamida, litio bis(trimetilsilil)amida seguido por la adición de una sal de cobre, por ejemplo el complejo de cobre bromuro-dimetilsulfuro, yoduro de cobre, en solventes como dimetilsulfuro, éter, tetrahidrofurano a temperaturas de -78°C a temperatura ambiente.

O un proceso para la preparación de un ácido de fórmula (14) comprende:

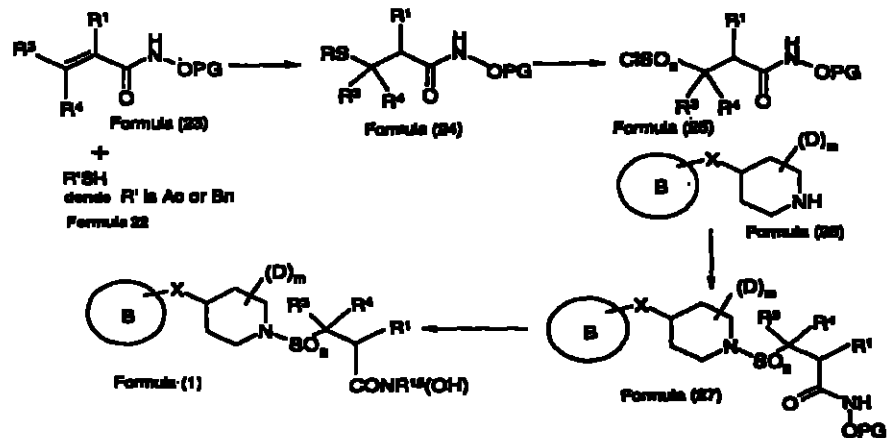
c) reaccionar un compuesto de fórmula (4'') con un compuesto de fórmula (15) para producir un ácido de fórmula (14**) el cual es un ácido de fórmula (14) donde n es 0, R³ es hidrógeno y R⁴ es hidrógeno;



Esquema 11

Bases apropiadas para deprotonar un compuesto de fórmula (4'') incluye litio bis(trimetilsilil)amida, litio diisopropilamida y hidruro de sodio en solventes como tetrahidrofurano y éter a temperaturas de -78°C a 0°C.

En otro aspecto la presente invención provee un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aprobada o un ester hidrolizable in vivo, donde Z es -CONR¹⁵OH, R⁸ es hidrógeno y n es 0. Tal proceso comprende los pasos señalados en el esquema 12:



Esquema 12

El proceso del esquema 12 comprende los siguientes pasos:

- i) reaccionar un tilo de fórmula (22) con un acrilato de fórmula (23) a temperaturas de 0°C a 70°C para producir un tioéter de fórmula (24);
- ii) oxidar el tioéter de fórmula (24) a un cloruro de sulfonilo de fórmula (25) burbujeando cloro gaseoso en una solución del tioéter en ácido acético a temperaturas de 0°C a temperatura ambiente;
- iii) reaccionar el cloruro de sulfonil de fórmula (25) con piperidina de fórmula (26) bajo condiciones estándares de sulfonamida (por ejemplo trietilamina en diclorometano a temperaturas de 0°C a 50°C) para producir un compuesto de fórmula (27);
- iv) remover el grupo protector para producir un compuesto de fórmula (1).

El grupo protector (PG) puede ser bencilo- o 2,4-dimetoxibencilo. Este puede ser removido por medio de tratamiento con hidrógeno / paladio y este último por tratamiento con un ácido moderado (ver Tetrahedron Letters, 1998, 39(43), 7865).

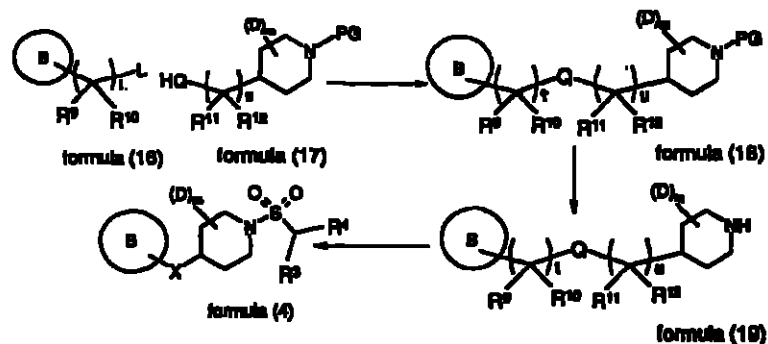
El proceso del esquema 12 también puede comprender si es necesario:

- v) convertir un compuesto de fórmula (1) en otro compuesto de fórmula (1);
- vi) remover cualquier otro grupo protector presente;
- vii) formar una sal farmacéuticamente aprobada o un ester hidrolizable in vivo.

En otro aspecto de la invención, un proceso para la preparación de compuestos de fórmula (4), fórmula (4') y fórmula (4'') es proporcionado. Tal proceso comprende:

- i) reaccionar un compuesto de fórmula (16) donde t es 1 o si t es 0, B es un halo heterocídico activado con un compuesto de fórmula (17) (donde Q es S o O), en la presencia de una base para deprotonar el compuesto de fórmula (17), para producir un compuesto de fórmula (18);
- ii) remover el grupo protector (PG) del compuesto de fórmula (18) para producir un compuesto de fórmula (19);
- iii) reaccionar el compuesto de fórmula (19) con un reactivo apropiado para producir un compuesto de fórmula (4) donde X es $-(CR^9R^{10})_t-$ $Q-(CR^{11}R^{12})_u-$; y
- iv) oxidar Q donde Q es S como es requerido.

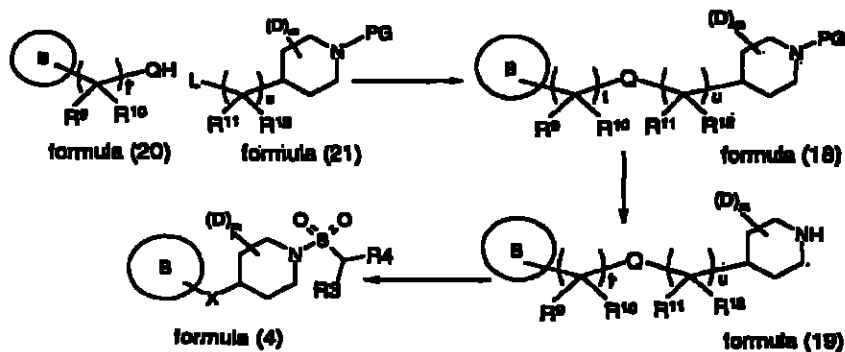
Cuando R^4 es hidrógeno, un compuesto de fórmula (4') es producido y cuando R^3 y R^4 son juntos hidrógeno un compuesto de fórmula (4'') es producido.



Esquema 13

Compuestos de fórmula (4), fórmula (4') y fórmula (4'') también pueden ser preparados por un proceso que comprende:

- i) reaccionar un compuesto de fórmula (20) (donde Q es S o O) con un compuesto de fórmula (21), en la presencia de una base para producir un compuesto de fórmula (18);
- ii) remover el grupo protector (PG) del compuesto de fórmula (18) para producir un compuesto de fórmula (19);
- v) reaccionar el compuesto de fórmula (19) con un reactivo apropiado para producir un compuesto de fórmula (4) donde X es $-(CR^9R^{10})_n-$ $Q-(CR^{11}R^{12})_m-$; y
- vi) oxidar Q donde Q es S como es requerido.
- iii) Cuando R^4 es hidrógeno, un compuesto de fórmula (4') es producido y cuando R^3 y R^4 son juntos hidrógeno un compuesto de fórmula (4'') es producido.

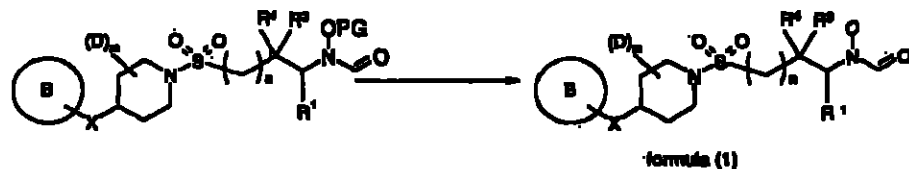
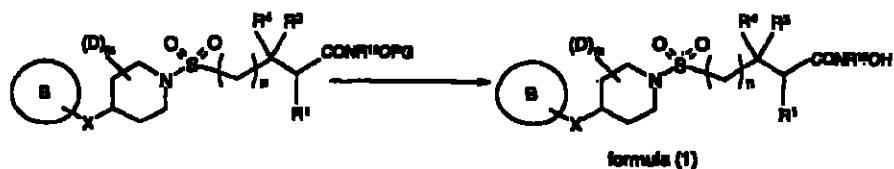


Esquema 14

En ambos esquemas 13 y 14: L es un grupo de partida apropiado como por ejemplo halo (cloro, bromo, yodo), hidroxilo, mesilo o tosilo; bases apropiadas para deprotonar un compuesto de fórmula (17) y fórmula (20) incluyen hidruro

de sodio, litio diisopropilamida, butillitio y litio bis(trimetilsilil)amida; condiciones de reacciones apropiadas para a) son temperaturas en el rango de 78°C a 70°C y un solvente aprótico, por ejemplo tetrahidrofurano bajo argón; grupos protectores apropiados (PG) incluyen los grupos Boc (t-butoxicarbonil) y CBz (carboniloxibenzil) y mesilo u otro alquilsulfonilo. En el caso donde PG sea un alquilsulfonilo, la reacción del compuesto de fórmula (16) con el compuesto de fórmula (17) y del compuesto de fórmula (20) con el compuesto de fórmula (21) directamente produce un compuesto de fórmula (4). Un compuesto de fórmula (18) puede ser convertido a uno de fórmula (19) por medio de tratamiento con ácido (Boc) o hidrógeno / paladio (CBz). Un compuesto de fórmula (19) puede ser convertido a un compuesto de fórmula (4) por medio de tratamiento con un alquilsulfonilcloruro en la presencia de una base como piridina en un solvente como diclorometano. En el caso en que $t = 0$, Q es 0, L es OH y B es aromático, condiciones de Mitsunobu pueden ser usadas para formar un compuesto de fórmula (18), por ejemplo un compuesto de fórmula (16) o fórmula (20) podría ser reaccionado con una mezcla de dietil asodicarboxilato o diiso propilasodicarboxilato y trifenilfosfina y un compuesto de fórmula (17) o fórmula (21) para dar un compuesto de fórmula (4). En adición, PG también podría ser un ácido hidroxámico protegido o un hidroxamato invertido. Entonces, la reacción de de la fórmula (16) y (17) y de la fórmula (20) y (21) produciría una versión protegida del compuesto de fórmula (1) el cual podría después ser desprotegido.

Un compuesto de fórmula (1) puede ser preparado por eliminación de un PG en el grupo enlazado al zinc directamente. El PG puede ser bencilo o 2,4-simetoxibencilo. El anterior puede ser removido por tratamiento con hidrógeno / paladio y luego un tratamiento adicional con un ácido moderado (ver Tetrahedron Letters, 1998, 39(43), 7865). El ácido hidroxámico protegido o el hidroxamato inverso requeridos pueden ser obtenidos usando una hidroxilamina protegida apropiada anticipadamente en la síntesis.



Esquema 15

Será apreciado que ciertos de los varios anillos sustituyentes en los compuestos de la presente invención puedan ser introducidos por reacciones de sustitución aromática estándares o generados por modificaciones convencionales de grupos funcionales ya sea antes de o inmediatamente después del proceso mencionado anteriormente, y como tal son incluidos en el

aspecto del proceso de la invención. Tales reacciones y modificaciones incluyen, por ejemplo, la introducción de un sustituyente por medio de una reacción de sustitución aromática, reducción de sustituyentes, alquilación de sustituyentes y oxidación de sustituyentes. Los reactivos y las condiciones de la reacción para tales procedimientos son bien conocidas en el arte de la química. Ejemplos particulares de reacciones de sustitución aromática incluyen la introducción de un grupo nitro usando ácido nítrico concentrado, la introducción de un grupo acilo usando, por ejemplo un haluro de acilo y un ácido Lewis (como tricloruro de aluminio) bajo condiciones de Friedel Craft; la introducción de un grupo alquilo usando un haluro de alquilo y un ácido Lewis (como tricloruro de aluminio) bajo condiciones de Friedel Craft; y la introducción de un grupo halógeno. Ejemplos particulares de modificaciones incluyen la reducción de un grupo nitro a un grupo amino como por ejemplo, hidrogenación catalítica con níquel como catalizador o tratamiento con hierro en la presencia de ácido clorhídrico con calentamiento; oxidación de un alquiltio a un alquilsulfinilo o alquilsulfonilo.

Será también apreciado que en algunas de las reacciones mencionadas aquí pueda ser necesario / deseado proteger cualquier grupo sensible presentes en los compuestos. Las instancias para cuando la protección sea necesaria o deseada y métodos apropiados para la protección son conocidos por aquellos hábiles en el arte. Grupos protectores convencionales pueden ser usados en concordancia con practicas estándares (para ilustraciones ver T. W. Green, Protective Groups in Organic Síntesis, John Wiley and Sons, 1991). Entonces, si los reactivos incluyen grupos como

amino, carboxi o hidroxil puede ser deseado proteger el grupo en algunas de las reacciones mencionadas aquí.

Un grupo protector apropiado para un amino o un grupo alquilamino es, por ejemplo, un grupo alcilo, por ejemplo un grupo alcanilo como lo es el acetilo, un grupo alcoxycarbonilo, por ejemplo un metoxycarbonilo, etoxycarbonilo o *t*-butoxycarbonilo, un grupo arilmetoxycarbonilo, por ejemplo benziloxycarbonilo, o un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores mencionados anteriormente necesariamente varían con la elección del grupo protector. Entonces, por ejemplo, un grupo alcilo como lo es un alcanilo o alcoxycarbonilo, o un grupo aroilo pueden ser removidos por ejemplo, por hidrólisis con una base apropiada como un hidróxido de un metal alcali, por ejemplo hidróxido de litio o de sodio. Alternativamente, un grupo acilo como lo es un grupo *t*-butoxycarbonilo puede ser removido, por ejemplo, por medio de tratamiento con un ácido apropiado como clorhídrico, sulfúrico o fosfórico o ácido trifluoroacético y un grupo arilmetoxycarbonilo como lo es un grupo benziloxycarbonilo puede ser removido, por ejemplo, por hidrogenación sobre un catalizador como paladio-en-carbono, o por tratamiento con un ácido Lewis por ejemplo boro tris(trifluoroacetato). Una alternativa apropiada para un grupo protector para un grupo primario amino es, por ejemplo, un grupo taloil el cual puede ser removido por tratamiento con una alquilamina, por ejemplo dimetilaminopropilamina, o con hidracina.

Un grupo protector apropiado para un grupo hidroxil es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanilo como lo es acetilo, un grupo

arilo, por ejemplo benzoilo, o un grupo arilmetilo, por ejemplo bencilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores mencionados anteriormente variaran necesariamente con la elección del grupo protector. Entonces, por ejemplo, un grupo acilo como lo es un alcanilo o un grupo aroilo puede ser removido, por ejemplo por hidrólisis con una base apropiada como un hidróxido de un metal alcali, por ejemplo hidróxido de litio o de sodio. Alternativamente, un grupo arilmetil como lo es un grupo bencilo puede ser removido, por ejemplo, por hidrogenación sobre un catalizador como paladio-en-carbono.

Un grupo protector apropiado para un grupo carboxi, es por ejemplo, un grupo esterificador, por ejemplo un grupo metilo o etilo los cuales pueden ser removidos por hidrólisis con una base como hidróxido de sodio, o por ejemplo, un grupo *tert*-butilo el cual puede ser removido, mediante tratamiento con un ácido, como un ácido orgánico como lo es el ácido trifluoroacético, o por ejemplo un grupo bencilo el cual puede ser removido, por hidrogenación sobre un catalizador como paladio-en-carbono.

Los grupos protectores pueden ser removidos en cualquier estado conveniente durante la síntesis usando técnicas convencionales bien conocidas en el arte de la química.

Como fue indicado aquí los compuestos definidos en la presente invención poseen actividad inhibidora en metaloproteinasas, y particularmente actividad inhibidora en TACE. Esta propiedad puede ser valorada, usando el siguiente procedimiento señalado.

Ensayo de Enzimas Aisladas

Familia de las Metaloproteinasas de Matriz Incluyendo por ejemplo MMP13

El recombinante humano proMMP13 puede ser expresado y purificado como es descrito por Knauper *et al.* [V. Knauper *et al.*, (1996) *The Biochemical Journal* **271**:1544-1550 (1996)]. La enzima purificada puede ser usada para monitorear inhibidores con la siguiente actividad: proMMP13 purificado es activado usando 1mM de ácido mercúrico amino fenilo (APMA), 20 horas a 21°C; el MMP13 activado (11.25ng por ensayo) es incubado por 4-5 horas a 35°C en búfer de prueba (0.1 M Tris-HCl, pH 7.5 conteniendo 0.1M NaCl, 20 mM CaCl₂, 0.02 mM ZnCl y 0.05% (w/v) Brij 35 usando el sustrato sintético 7-(metoxicumarina-4-il)acetilo.Pro.Leu.Gly.Leu.N-3-(2,4-dinitrofenil)-L-2,3-diaminopropionilo.Ala.Arg.NH₂ en la presencia o ausencia de inhibidores. La actividad es determinada midiendo la fluorescencia a λ_{ex} 328 nm y λ_{em} 393nm. El porcentaje de inhibición es calculado de la siguiente manera: %inhibición es igual a la [fluorescencia más Inhibidor - fluorescencia fondo] dividido por [fluorescencia menos Inhibidor - fluorescencia fondo].

Un protocolo similar puede ser usado para otro expresado y purificado pro MMPs usando condiciones optimas de sustratos y búferes para el MMP particular, como por ejemplo como es descrito en C. Graham Knight *et al.*, (1992) *FEBS Lett.* **296**(3):263-266.

Familia de la Adamalislina Incluyendo por ejemplo TNF convertasa

La habilidad de los compuestos para inhibir la encima proTNF α convertasa (TACE) puede ser evaluada usando un ensayo de enzima

parcialmente purificado, aislado, la enzima es obtenida de las membranas de THP-1 como es descrito por K. M. Mohler *et al.*, (1994) *Nature* **370**:218-220. La actividad de la enzima purificada y la del inhibidor por lo tanto se determina por la incubación de la enzima parcialmente purificada en la presencia o ausencia de compuestos de prueba usando el sustrato 4',5'-Dimetoxi-fluoresceinilo Ser.Pro.Leu.Ala.Gln.Ala.Val.Arg.Ser.Ser.Ser.Arg.Cys(4-(3-succinimid-1-il)-fluoresceína)-NH₂ en búfer de prueba (50mM Tris HCl, pH 7.4 conteniendo 0.1% (w/v) Triton X-100 y 2mM CaCl₂), a 26°C por 4 horas. La cantidad de inhibición es determinada para MMP13 excepto λ_{ex} 485nm y λ_{em} 538nm fueron usados. El sustrato fue sintetizado de la siguiente manera. La parte peptídica del sustrato fue ensamblado en resina de Fmoc-NH-Rink-MBHA-polistireno manualmente o en un sintetizador péptido automático por métodos estándares involucrando el uso de aminoácidos Fmoc y O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HBTU) como agente de emparejamiento con al menos un exceso de doblaje 4- o 5- de Fmoc-aminoácido y HBTU. Ser¹ y Pro² fueron doblemente emparejados. Fue utilizada la siguiente estrategia de protección de cadena secundaria; Ser¹(But), Gln⁵(Tritilo), Arg^{8,12}(Pmc o Pbf), Ser^{9,10,11}(Tritilo), Cys¹³(Tritilo). Continuando con el ensamblaje, el N-terminal Fmoc-grupo protector fue removido tratando la resina Fmoc-peptidilo con DMF. La resina amino-peptidilo obtenida fue acidificada por medio de un tratamiento de 1.5-2 horas a 70°C con 1.5-2 equivalentes de 4',5'-dimetoxi-fluoresceína-4(5)-ácido carboxílico [Khanna & Ullman, (1980) *Anal. Biochem.* **108**:156-161) el cual había sido preactivado con diisopropilcarbodiimida y 1-hidroxibenzotriazole en DMF]. El

dimetoxifluorescenilo-péptido fue luego simultáneamente desprotegido y separado de la resina por medio de tratamiento con ácido trifluoroacético conteniendo 5% de agua y 5% de trietilsilano. El dimetoxifluoresceinilo-péptido fue aislado por medio de evaporación, trituración con dietil éter y filtración. El péptido aislado fue reaccionado con 4-(N-maleimido)-fluoresceína en DMF el cual contenía diisopropiletilamina, el producto fue purificado por RP-HPLC y finalmente aislado por secado de congelamiento de ácido acético acuoso. El producto fue caracterizado por MALDI-TOF MS y análisis de aminoácidos.

Ha sido descubierto que los compuestos de la invención son activos contra TACE a 0.1nM a 50µM, y en particular, 10µM del compuesto 25 dio 97% de inhibición, y 10µM del compuesto 42 dio 99% de inhibición.

Sustratos Naturales

La actividad de los compuestos de la invención como inhibidores de degradación agregan puede ser evaluada usando métodos basados por ejemplo en las declaraciones de E. C. Amer *et al.*, (1998) Osteoarthritis and Cartilage 6:214-228; (1999) Journal of Biological Chemistry, 274(10), 6594-6601 y los anticuerpos descritos aquí. La potencia de los compuestos para actuar como inhibidores contra colagenasas puede ser determinada como es descrito por T. Cawston y A. Barrett (1979) Anal. Biochem. 99:340-345.

Inhibición de la actividad metal proteínasa con base en la actividad en células/telidos

Prueba como un agente para inhibir chedadas de membrana como lo es TNF convertasa

La habilidad de los compuestos de esta invención para inhibir el procesos celular de la producción de TNF α puede ser evaluada en células THP-1 usando ELISA para detectar TNF liberado esencialmente como es descrito en K.M. Mohler *et al.*, (1994) Nature 370:218-220. De manera similar el proceso o shedding de otras moléculas de membranas como aquellas descritas en N.M. Hooper *et al.*, (1997) Biochem. J. 321:265-279 puede ser probado usando las líneas celulares apropiadas y con los anticuerpos apropiados para detectar la proteína de shed.

Prueba como un agente para inhibir la invasión mediada por células

La habilidad del compuesto de esta invención para inhibir la migración de células en un ensayo invasión puede ser determinado como está descrito en A. Albini *et al.*, (1987) Cancer Research 47:3239-3245.

Prueba como una gente para inhibir la actividad completa de sangre TNF chedasa

La habilidad de los compuestos de esta invención para inhibir la producción de TNF α es evaluada en un ensayo completo de sangre humana donde LPS es usado para simular la liberación de TNF α . 160 μ l de sangre humana heparinizada (10 Unidades / ml) obtenida de voluntarios, fue añadida al plato e incubada con 20 μ l del compuesto de prueba (duplicados), en RPMI1640 + bicarbonato, penicilina, estreptomycin, glutamina y 1% DMSO,

por 30 minutos a 37°C en un incubador húmedo (5% CO₂ / 95% aire), antes de la adición de 20µl LPS (E. coli. 0111:B4; concentración final 10 µl / ml). Cada ensayo incluye controles de sangre pura incubada con medio únicamente o LPS (6 pozos / plato de cada uno). Los platos son luego encubados durante 6 horas a 37°C (incubador húmedo), centrifugados (2000rpm por 10 min.; 4°C), plasma recolectado (50-100µl) y guardado en 96 pozos / platos a -70°C antes del análisis siguiente para la concentración de TNFα por ELISA.

Prueba como un agente para inhibir la degradación de cartílago *in vitro*

La habilidad de los compuestos de esta invención para inhibir la degradación de componentes de agregan o colágeno puede ser evaluada esencialmente como es descrito por K.M. Bottomley *et al.*, (1997) Biochem. J. **323:483-488**.

Avalúo *in vivo*

Prueba como un agente anti-TNF

La habilidad de los compuestos de esta invención como inhibidores en vivo de TNFα es evaluada en la rata. Brevemente, grupos de ratas hembras (5 ratas) del Parque Wistar Alderley (AP) (90-100g) son dosificadas con el compuesto o el transportador de la droga por la ruta apropiada, por ejemplo vía oral (v.o), intraperitoneal (i.p), subcutánea (s.c.) 1 hora antes de la carga lipopolisacárido (LPS) (30µg / rata i.v.). Seis minutos después de la carga de LPS las ratas son anestesiadas y es tomada una muestra terminal de sangre vía la vena cava posterior. Se deja coagular la sangre a temperatura ambiente

por 2 horas y se obtienen muestras de suero. Estas son puestas a -20°C para TNFαELISA y análisis de concentración de compuestos.

Análisis de datos por medio de programas de computación calcula para cada compuesto / dosis:

$$\text{Porcentaje de inhibición de TNF}\alpha = \frac{\text{Media TNF}\alpha (\text{control vehicular}) - \text{Media TNF}\alpha (\text{tratado}) \times 100}{\text{Media TNF}\alpha (\text{control vehicular})}$$

Prueba como un agente anti-artrítico

La actividad de un compuesto como un anti-artrítico es probado en artritis colágeno-inducido (CIA) como es definido por D.E. Trentham *et al.*, (1997) J. Exp. Med. 146: 857. En este modelo ácido soluble nativo de tipo colágeno II causa poliartritis en ratas cuando es administrado en coadyuvantes incompletos de Freund. Condiciones similares pueden ser usadas para inducir artritis en ratones y primates.

Composiciones farmacéuticas

En concordancia con un aspecto más de la invención, se proporciona una composición farmacéutica la cual comprende un compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptada o un ester hidrolizable en vivo, como fue definido aquí anteriormente en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

La composición puede ser de una forma apropiada para su administración oral, por ejemplo como una tableta o cápsula, para inyección parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión) como una solución estéril, suspensión o emulsión, para administración tópica como un ungüento o crema o para administración rectal como un

supositorio. La composición puede ser también en una forma apropiada para su inhalación.

En general, las composiciones anteriores pueden ser preparadas en una manera convencional usando excipientes convencionales.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención serán normalmente administradas a humanos para que sea recibida, por ejemplo, una dosis diaria de 0.5 a 75 mg/kg peso corporal (y preferiblemente 0.5 a 30 mg/kg peso corporal). Esta dosis diaria puede ser dada en dosis divididas, como sea necesario, la cantidad precisa del compuesto recibido y la ruta de administración depende del peso, edad y sexo del paciente bajo tratamiento y de la condición patológica en particular bajo tratamiento, de acuerdo a los principios conocidos en el arte.

Formas de unidades de dosificación típicamente contendrán cerca de 1mg a 500mg de un compuesto de esta invención.

Así que, en un aspecto adicional de la presente invención, está provisto un compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aprobada o un ester hidrolizable en vivo, como fue definido anteriormente, para el uso en un método de tratamiento de un animal de sangre caliente, como es el hombre, por medio de terapia.

También proporcionado es un compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aprobada o un ester hidrolizable en vivo, como fue definido anteriormente, para el uso en un método de tratamiento de una condición patológica mediada por una o más enzimas metaloproteinasas y en una condición patológica en particular mediada por TNF α .

Adicionalmente proveído es un compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aprobada o un ester hidrolizable en vivo, como fue definido anteriormente, para el uso en un método de tratamiento para enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades alérgicas/atópicas, rechazo de transplantes, enfermedad de injerto versus anfitrión, enfermedades cardiovasculares, lesión por reperfusión y malignidad en un animal de sangre caliente, como lo es un hombre. En particular, se provee un compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aprobada o un ester hidrolizable en vivo, como fue definido anteriormente, para uso en un método para tratamiento de artritis reumatoide, enfermedad de Crohn y soriasis, y especialmente artritis reumatoide. Una sal farmacéuticamente aprobada o un ester hidrolizable, como fue definido anteriormente, se provee también para uso en un método de tratamiento de un desorden respiratorio como lo es el asma o COPD.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se provee un compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aprobada o un ester hidrolizable en vivo, como fue definido anteriormente, para uso como medicamento.

También se provee un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aprobada o un ester hidrolizable en vivo, como fue definido anteriormente, para uso como medicamento en el tratamiento de una condición patológica mediada por una o más enzimas metaloproteinasas y en particular la condición de enfermedad mediada por TNF α .

También se provee un compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aprobada o un ester hidrolizable en vivo, como fue definido

anteriormente, para uso como medicamento en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades alérgicas/atópicas, rechazo de transplantes, enfermedad de injerto versus huésped, enfermedades cardiovasculares, lesión por reperfusión y malignidad en un animal de sangre caliente, como lo es el hombre. En particular, un compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aprobada o un ester hidrolizable en vivo, como fue definido anteriormente, es proporcionado para uso como medicamento en el tratamiento de artritis reumatoide, enfermedad de Crohn y soriasis, y especialmente artritis reumatoide. Un compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aprobada o un ester hidrolizable, como fue definido anteriormente, es proporcionado para uso en un método de tratamiento de un desorden respiratorio como lo es el asma o COPD.

De acuerdo con otro aspecto de la invención se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptada o un ester hidrolizable en vivo, como fue definido anteriormente, en la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento de una condición patológica mediada por una o más enzimas metaloproteinasas y en particular una condición patológica mediada por TNF α en un animal de sangre caliente, como lo es un hombre.

También se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptada o un ester hidrolizable en vivo, como fue definido anteriormente, en la preparación de un medicamento para uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades alérgicas/atópicas, rechazo de transplantes, enfermedad de

injerto versus anfitrión, enfermedades cardiovasculares, lesión por reperfusión y malignidad en un animal de sangre caliente, como lo es el hombre. En particular, el uso de un compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aprobada o un ester hidrolizable en vivo, como fue definido anteriormente, es proporcionado en la preparación de un medicamento en el tratamiento de artritis reumatoide, enfermedad de Crohn y soriasis, y especialmente artritis reumatoide. El uso de un compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aprobada o un ester hidrolizable, como fue definido anteriormente, es también proporcionado en la preparación de un medicamento en el tratamiento de un desorden respiratorio como lo es el asma o COPD.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención, se proporciona un método para producir un efecto de inhibición de metaloproteinasas en un animal de sangre caliente, como el hombre, en necesidad de tal tratamiento, el cual comprende la administración a dicho animal de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (1).

De acuerdo con una característica más de este aspecto de la invención se provee un método para producir un efecto inhibidor TACE en un animal de sangre caliente, como el hombre, en necesidad de tal tratamiento, el cual comprende la administración a dicho animal de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (1).

De acuerdo con otra característica más de este aspecto de la invención se proporciona un método para tratar una enfermedad autoinmune, enfermedad alérgica/atópica, rechazo de trasplante, enfermedad de injerto contra anfitrión, enfermedad cardiovascular, lesión por reperfusión y malignidad

en un animal de sangre caliente, como el hombre, en necesidad de tal tratamiento, el cual comprende la administración a dicho animal de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (1).

También se proporciona un método para tratar la artritis reumatoide, la enfermedad de Crohn y soriasis, y especialmente artritis reumatoide en un animal de sangre caliente, como el hombre, en necesidad de tal tratamiento, el cual comprende la administración a dicho animal de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (1). También se proporciona un método para tratar desórdenes respiratorios como lo es el asma o COPD, en un animal de sangre caliente, como el hombre en necesidad de tal tratamiento, el cual comprende la administración a dicho animal de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (1).

En adición a sus usos en medicina terapéutica, los compuestos de la fórmula (1) y sus sales farmacéuticamente aprobadas son también útiles como herramientas farmacológicas en el desarrollo y estandarización de sistemas de pruebas in vitro y en vivo para la evaluación de los efectos de los inhibidores de actividad cíclica celular en animales de laboratorio como los gatos, los perros, los conejos, los micos, las ratas y los ratones, como parte de la investigación para nuevos agentes terapéuticos.

En lo anterior, otras composiciones farmacéuticas, procesos, métodos, usos y características de producción de medicamentos, la alternativa y realización preferidas de los compuestos de la invención descritos aquí también aplican.

Ejemplos

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

(i) las temperaturas son dadas en grados Celsius (°C); las operaciones fueron llevadas a cabo a temperatura ambiente, eso es, a una temperatura en el rango de 18-25°C;

(ii) las soluciones orgánicas fueron secadas sobre sulfato de magnesio anhidro; la evaporación del solvente fue llevada a cabo usando un evaporador rotatorio bajo presión reducida (600-4000 Pascales; 4.5-30 mmHg) con una temperatura de baño hasta de 60°C;

(iii) la cromatografía, al menos que sea mencionado diferente, significa cromatografía instantánea con sílica gel; cromatografía de capa delgada (TLC) fue llevada a cabo en platos de sílica gel; donde se refiere a una columna de "Bond Elut", esto significa una columna que contiene 10g o 20g de sílica de partículas de 40 micrones de tamaño, la sílica contenida en una jeringa desechable de 60 ml y apoyada por un disco poroso, obtenida en Varian, Harbor City, California, USA bajo el nombre "Mega Bond Elut SI". Donde se refiere a una "columna Isolute™ SCX", esto significa una columna conteniendo ácido bencenosulfónico (sin tapa) obtenida en International Sorbent Technology Ltd., 1st House, Duffryn Industrial Estate, Ystrad Mynach, Hengoed, Mid Glamorgan, UK. Donde se refiere a Doninstantáneamáster II, esto significa una unidad de cromatografía UV manejada automáticamente, suministrada por Jones;

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

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

(vi) la data ^1H NMR cuando es dada, es citada y es de la forma de valores delta para mayor protones de diagnóstico, dados en fracciones por millon (ppm) relativo a tetrametilosilano (TMS) como un estandar interno, determinado a 300 MHz usando perdétero DMSO (CD_3SOCD_2) como el solvente, al menos que sea mencionado diferente; las constantes de emparejamiento (J) son dadas en Hz;

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

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

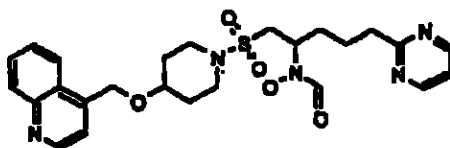
(ix) el espectro de mása (MS) fue trabajado con una electro energía de 70 electron voltios en el modo de la ionizacion quimica (APCI) usando una prueba de exposición directa; donde la ionizacion indicada fue efectuada por electro-atomización (ES); donde los valores para m/z son dados, generalmente únicamente los iones que indican la mása padre son reportados, y al menos que se indique diferente, la mása de ion citada es la mása ion positiva $-(\text{M}+\text{H})^+$;

(x) la catacterizacion LCMS fue realizada usando un par de bombas Gilson 306 con muestras Gilson 233 XL y espectrómetro de mása Waters ZMD4000. El LC comprendía una columna de simetría de agua 4.6x50 C18 con partículas de 5

micrones de tamaño. Los eluentes fueron: A, agua con 0.05% de ácido fórmico y B, acetonitrilo con 0.05% de ácido fórmico. El gradiente del eluente fue de 95% A a 95% B en 6 minutos. Donde la ionización es indicada, ésta fue efectuada por electro-atomización (ES); donde se dan los valores para m/z , generalmente, únicamente los iones que indican la masa padre son reportados, y al menos que se indique diferente, la masa de ion citada es la masa ion positiva $-(M+H)^+$; y

(xi) las siguientes abreviaciones son usadas:

DMSO	sulfóxido de dimetilo
DMF	N-dimetilformamida
DCM	diclorometano
NMP	N-metilpirrolidinona
DIAD	Di-isopropilazodicarboxilato
LHMDS o LHMDS	Lítio bis(trimetilosililo)amida
MeOH	Metanol
RT	Temperatura ambiente
TFA	ácido trifluoroacético
EtOH	Etanol
EtOAc	Acetato de etilo
THF	tetrahidrofurano
TBDMS	terciariobutildimetilsililo
DIPEA	diisopropiloetiloamina
MTBE	metiloterciariobutiloéter

Ejemplo 1**(R/S)-1-[(4-[(2-Metilquinolin-4-il)metiloxi]piperidin-1-il)sulfonil)metil]-4-pirimidin-2-ilbutil(hidroxi)formamida**

Para una solución mezclada de (R/S)-{1-[(4-[(2-metilquinolin-4-il)metiloxi]piperidin-1-il)sulfonil)metil]-4-pirimidin-2-ilbutil}hidroxilamina (150 mg, 0.27 mmol) y ácido fórmico (0.8 ml). La mezcla fue agitada a RT durante toda la noche. Los solventes fueron removidos por evaporación rotatoria, y los residuos repartidos entre EtOAc (50 ml) y carbonato de sodio-hidrógeno (20 ml). La capa orgánica fue secada (Na_2SO_4), concentrada y purificada por cromatografía (10 gr eluto de enlaces de sílica, eluyente 0 12% EtOH / DCM) para producir (R/S)-1-[(4-[(2-Metilquinolin-4-il)metiloxi]piperidin-1-il)sulfonil)metil]-4-pirimidin-2-ilbutil(hidroxi) formamida, como una espuma blanca (76 mg, 0.14 mmol).

NMR: 1.7 (m,6H), 1.9 (m,2H), 2.6 (s,3H), 2.85 (m,2h), 3.1 (m,3H), 3.4 (m,4H) 3.7 (m,1H), 5.0 (s,2H), 7.3 (m,1H), 7.45 (s,1H), 7.5 (t,1H), 7.7 (t,1H), 8.1 (m,3H), 8.7 (m,2H), 9.7 (m,1H); MS: 528.

El material inicial (R/S)-{1-[(4-[(2-metilquinolin-4-il)metiloxi]piperidin-1-il)sulfonil)metil]-4-pirimidin-2-ilbutil} hidroxilamina fue preparado de la siguiente manera:

i) A una suspensión mezclada de 2-metilquinolin-4-il ácido carboxílico (4 g, 21.4 mmol) en THF (100 ml) a RT se agregó Hidruro de litio-aluminio (21.4 mL, 1.0 M solución en THF, 21.4 mmol) gota a gota durante 20 minutos. Luego de 16 hrs, se agregó agua (4ml) cuidadosamente, seguido de 2N NaOH (4ml) y agua (12ml). El precipitado gelatinoso resultante fue filtrado y lavado con THF. DCM (200 ml) fue adicionada al filtrado y repartido con NaHCO₃ (2x75 ml) saturado. La capa orgánica fue secada (MgSO₄), concentrada, triturada con DCM y filtrada, para obtener 2-metilquinolin-4-ilmetanol como un polvo blanco (858 mg, 5 mmol). Los líquidos madre fueron purificados por cromatografía (20 gr eluto de enlaces de silica, eluente 0-5% EtOH /DCM) para obtener 610 mg más del producto (3.5 mmol). NMR: 2.6 (s,3H), 5.0 (d,2H), 5.5 (t,1H), 7.4 (s,1H), 7.5 (t,1H), 7.7 (t,1H) y 7.9 (m,2H); MS: 174.

ii) A una suspensión de 2-metilquinolin-4-ilmetanol (100 mg, 0.58 mmol) en DCM (5ml) a RT se agregó Trietilamina (0.24 ml, 1.74 mmol). La mezcla de la reacción fue luego apagada hasta 0°C y se añadió gota a gota metanesulfonilcloruro (0.05 ml, 0.64 mmol). Después de 10 minutos, la mezcla fue concentrada y se agregó EtOAc (20 ml). La capa orgánica fue partida con salmuera (10 ml), secada (MgSO₄), concentrada y purificada por medio de cromatografía (10gr eluto de enlaces de silica, eluente 5% MeOH/DCM) para obtener 2-metilquinolin-4-ilmetiloxisulfonilmetano (110 mg, 0.44 mmol). NMR: 2.7 (s,3H), 3.35 (s,3H), 5.75 (s,2H), 7.5 (s, 1H) , 7.6 (t,1H), 7.75 (t,1H), 8.0 (m,2H); MS: 252.

iii) A una solución de tert-butil-4-hidroxipiperidina-1-ilcarboxilato (1.75 gr, 8.73 mmol) en DMF (20 ml) a 0°C se agregó hidruro de sodio (419 mg, 60%

dispersion en aceite, 10.5 mmol). Luego de 10 minutos, se añadió gota a gota una solución de 2-metilquinolin-4-ilmetiloxisulfonilmetano (2.19 gr, 8.73 mmol) en DMF (10 ml) durante 5 minutos a 0°C. Luego de 5 horas, la mezcla fue concentrada y el residuo fue separado en EtOAc (150 ml). La capa orgánica fue lavada con salmuera (50 ml), secada (Na₂S₂O₄), concentrada y purificada por cromatografía (MPLC, eluyendo con 75% EtOAc/hexano) para obtener tert-butil-4-(2-metilquinolin-4-ilmetiloxi)piperidina-1-ilcarboxilato (1.46 gr, 4.1 mmol). MS: 357.

iv) A una solución de tert-butil-4-(2-metilquinolin-4-ilmetiloxi)piperidina-1-ilcarboxilato (1.45 gr, 4.1 mmol) en DCM (10 ml) a RT fue agregado TFA (3ml). Después de 15 horas la mezcla fue concentrada y azeotropeada con tolueno (x2) para obtener 4-(2-metilquinolin-4-ilmetiloxi) piperidina.di TFA sal (1.97 g, 4.1 mmol). MS: 257.

v) A una solución de 4-(2-metilquinolin-4-ilmetiloxi)piperidina.di TFA sal (2.49 g, 5.2 mmol) en DCM (40 ml) a 0°C se agregó trietilamina (4.3 ml, 31 mmol) seguido de adición gota a gota de cloruro de metanesulfonil durante 1 minuto. La mezcla de la reacción se dejó calentar hasta RT. Luego de 15 horas la mezcla fue diluida con DCM (60 ml), lavada con agua (30 ml), salmuera (25 ml), concentrada y purificada por cromatografía (MPLC, eluyendo con 100% EtOAc) para obtener 4-(2-metilquinolin-4-ilmetiloxi)-piperidina-1-ilsulfonilmetano (600 mg, 1.8 mmol) como un sólido amarillo claro. NMR: 1.6 (m,2H), 2.0 (m,2H), 2.65 (s,3H), 2.85 (s,3H), 3.0 (m,2H), 3.3 (m,2H), 3.7(m,1H), 5.0 (s,2H), 7.4 (s,1H), 7.5 (t,1H), 7.7 (t,1H), 7.9 (d,1H) y 8.0 (d,1H); MS: 335.

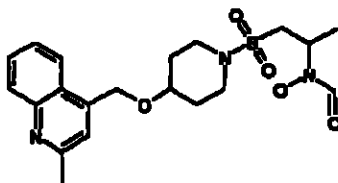
vi) A una solución de 4-(2-metilquinolin-4-ilmetiloxi)-piperidina-1-ilsulfonilmetano (150 mg, 0.45 mmol) en THF (6 ml) a -10°C bajo Argón, fue adicionada LHMDs (0.945 ml, 1M en THF, 0.945 mmol) y luego de 15 minutos más se agregó dietil clorofosfato (0.065 ml, 0.45 mmol). Luego de 1 hora, fue agregada una solución de 4-(2-pirimidinil)-butanal (75 mg, 0.495 mmol) en THF (0.2 ml) a la mezcla y se dejó a RT durante el fin de semana. Posteriormente, cloruro de amonio saturado (8ml) fue adicionada y la capa orgánica fue separada. La capa acuosa fue re-extraída con EtOAc (8ml) y los orgánicos combinados fueron concentrados y purificados por cromatografía (10 gr eluto de enlaces de sílica, eluyente 0-6% EtOH/DCM) para obtener E-1-4-(2-metilquinolin-4-ilmetiloxi)-piperidin-1-ilsulfonil-5-(pirimidina-2-il) penta-1-ene como un aceite amarillo claro (0.13 g, 0.28 mmol). NMR: 1.2 (m, 1H), 1.7 (m, 2H), 1.9 (m, 4H), 2.3 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.9 (m, 4H), 3.3 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 5.0 (s, 2H), 6.5 (m, 2H), 7.3 (m, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.9 (m, 1H), 8.0 (m, 1H) y 8.7 (m, 2H); MS: 467.

vii) A una solución mezclada de E-1-4-(2-metilquinolin-4-ilmetiloxi)-piperidin-1-ilsulfonil-5-(pirimidina-2-il) penta-1-ene (125 mg, 0.27 mmol) en THF (7ml) bajo argón fue agregado hidroxilamina (50% solución en agua, 3 ml) y la mezcla fue agitada durante toda la noche. Posteriormente la mezcla fue vertida en agua (10 ml) y EtOAc (50 ml) y la capa orgánica separada fue secada (MgSO_4) y concentrada para obtener (R/S)-1-[(4-[(2-Metilquinolin-4-il)metiloxi]piperidin-1-il)sulfonil]metil-4-pirimidin-2-ilbutil hidroxilamina (150 mg, 0.27 mmol); MS: 500.

§ 4-(2-pirimidinil)-butanal ha sido reportado en la literatura y tiene número de registro CAS 260441-10-9 (Nombre índice Ca: 2- pirimidinbutanal).

Ejemplo 2

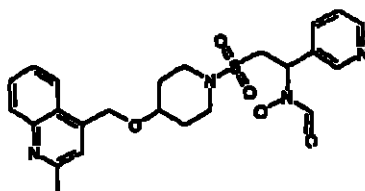
(R/S)-1-metil-2-({4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]piperidin-1-il}sulfonil)etil(hidroxi) formamida



se siguió el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, excepto que 4-(2-metilquinolin-4-ilmetiloxi)piperidin-1-ilsulfonilmetano (150 mg, 0.45 mmol) (síntesis descrita arriba) fue reactado con acetaldehído (0.028 ml, 0.495 mmol) en lugar de con 4-(2-pirimidinil)-butanal, para obtener (R/S)-1-metil-2-({4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]piperidin-1-il}sulfonil)etil(hidroxi) formamida (47 mg, 0.11 mmol). NMR: 1.2 (m,3H), 1.7 (m,2H), 2.0 (m,2H), 2.65 (s,3H), 3.05 (m,3H), 3.4 (m,4H), 3.7 (m,1H), 5.0 (s,2H), 7.4 (s,1H), 7.5 (t,1H), 7.7 (t,1H), 7.7 (t,1H) y 8.0 (m,3H); MS: 422.

Ejemplo 3

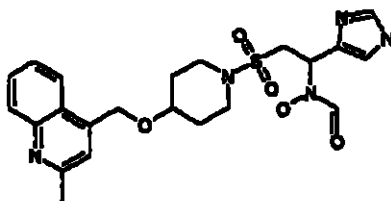
(R/S)-1-pirido-3-il-2-({4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]piperidin-1-il}sulfonil)etil(hidroxi) formamida.



Se siguió el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 1, excepto que 4-(2-metilquinolin-4-ilmetiloxi)piperidina-1-ilsulfonilmetano (150 mg, 0.45 mmol) (síntesis descrita arriba) se hizo reaccionar con pirid-3-ilcarboxialdehído (0.047 ml, 0.495 mmol) en lugar de 4-(2-pirimidinil)-butanal, para obtener (R/S)-1-pirid-3-il-2-({4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]piperidin-1-il)sulfonil}etil (hidroxi) formamida (74 mg, 0.15 mmol). NMR: 1.6 (m,2H), 1.9 (m,2H), 2.6 (m,3H), 3.0 (m,2H), 3.0 (m,4H), 3.75 (m,2H), 5.0 (s,2H), 7.4 (m,2H), 7.5 (t,1H), 7.7 (t,1H), 7.9 (m,2H), 8.0 (d,1H), 8.2 (s,1H), 8.5 (m,1H) y 8.6 (m,1H). MS: 485.

Ejemplo 4

(R/S)-1-(1*H*-imidazol-4-il)-2-({4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]piperidin-1-il)sulfonil}etil(hidroxi) formamida.

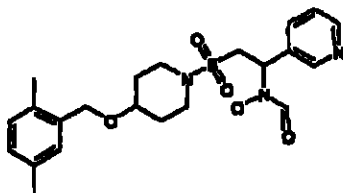


Se siguió el mismo procedimiento que el descrito en el Ejemplo 1 excepto que 4-(2-metilquinolin-4-ilmetiloxi)piperidin-1-ilsulfonilmetano (150 mg, 0.45 mmol) (síntesis descrita arriba) se hizo reaccionar con Imidazol-5-ilcarboxialdehído (48 mg, 0.495 mmol) en lugar de 4-(2-pirimidinil)-butanal, para obtener (R/S)-1-

(1*H*-imidazol-4-il)-2-({4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]piperidin-1-il}sulfonil)etil(hidroxi) formamida, el cual fue purificado usando una columna SCX de 10 g (eluyendo con 100% MeOH seguido de 10% de amonio acuoso, MeOH) (39 mg, 0.15 mmol). NMR: 1.6 (m,2H), 2.0 (m,2H), 2.65 (s,3H), 3.0 (m,2H), 3.2 (m,2H), 3.3 (m,2H), 3.7 (m,2H), 5.0 (s,2H), 7.1 (s,1H), 7.5 (m,3H), 7.7 (m,2H) y 8.0 (m,3H); MS:474.

Ejemplo 5

(*R/S*)-2-({4-[(2,5-dimetilbenzil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-pirid-3-ilet(hidroxi)formamida.



A una solución mezclada de (*R/S*)-2-({4-[(2,5-dimetilbenzil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)metil]pirid-3-ilmetilhidroxilamina (130 mg, 0.31 mmol) en THF (2.5ml), fue agregada una mezcla preformada de anhídrido acético (100μl) y ácido fórmico (0.4 ml). La mezcla fue agitada a RT durante toda la noche. Los solventes fueron removidos por evaporación rotatoria y se añadió carbonato de sodio-hidrógeno saturado (4 ml). Posteriormente se agregó EtOAc (5ml) y la mezcla fue separada. La capa acuosa fue concentrada en presencia de MeOH (10 ml) y purificada por cromatografía (10 g eluto de enlaces de sílica, eluente 0 100% EtOH/DCM seguido de 5% EtOH/EtOAc) para obtener (*R/S*)-2-({4-

[(2,5-dimetilbenzil)oxi]piperidin-1-il)sulfonil)-1-pirid-3-iletíl(hidroxi)formamida en forma de espuma. (64 mg, 0.14 mmol). MS: 447.

La solución inicial (R/S)-1-[(4-[(2,5-dimetilbenzil)oxi]piperidin-1-il)sulfonil)metil]pirid-3-ilmetilhidroxilamina se preparó de la siguiente manera:

i) A una solución de tert-butil 4-hidroxipiperidin-1-ilcarboxilato (4g, 19.9 mmol) en DMF (100 ml) a RT se añadió hidruro de sodio (796 mg, 60% dispersión en aceite, 19.9 mmol). Después de 1 hora se añadió 2,5-dimetilbenzil cloruro, gota a gota. Luego de 16 horas se agregó agua (5ml) y el DMF fue removido *in vacuo*. La mezcla fue repartida entre agua (100ml) y DCM (3x200ml) y la capa orgánica combinada fue secada (MgSO₄), concentrada y purificada por Cromatografía (MPLC, eluyendo con 0-20% EtOAc/DCM) para obtener tert-butil-4-(2,5-dimetilbenziloxi)piperidin-1-ilcarboxilato en forma de un aceite verde (4.15 g, 13 mmol). NMR: 1.4 (m,11H), 1.8 (m,2H), 2.2 (d,6H), 3.0 (m,2H), 3.6 (m,3H), 4.4 (s,2H), 7.0 (m,2H), 7.1 (s,1H); MS: 320.

ii) A una solución de tert-butil-4-(2,5-dimetilbenziloxi)piperidin-1-ilcarboxilato (4.1 gr, 12.85 mmol) en DCM (30 ml) fue agregado TFA (3ml) y la mezcla fue agitada durante toda la noche a RT. Se añadió TFA (3ml) y se mezcló a 40°C. Luego de 1 hora, la mezcla fue concentrada y el residuo azeotropeado con Tolueno para obtener 4-(2,5-dimetilbenziloxi)piperidina - sal de TFA como un aceite incoloro (5.52 g, 12.85 mmol más una pequeña cantidad de Tolueno). NMR: 1.7 (m,2H), 2.0 (m,2H), 2.2 (s,3H), 2.25 (s,3H), 3.0 (m,2H), 3.2 (m,2H), 3.65 (m,1H), 4.45 (s,2H), 7.0 (m,2H) y 7.1 (s,1H); MS: 220.

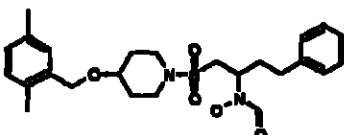
iii) A una solución de 4-(2,5-dimetilbenziloxy)piperidina - sal de TFA (5.51g, 12.85 mmol más una pequeña cantidad de Tolueno) en DCM (90ml) a 0°C se añadió Trietilamina (8.59ml, 61.6 mmol) seguido de una adición gota a gota de Cloruro de Metanesulfonil (1.05ml, 13.6mmol) durante 5 minutos y se permitió el calentamiento de la mezcla de reacción a RT. Después de 63 horas, la mezcla fue diluida con DCM (90ml), lavada con agua (50 ml), salmuera (50ml), secada (MgSO₄) y concentrada para obtener un aceite café claro. El aceite fue triturado con EtOH (20ml), filtrado y lavado con EtOH frío, y concentrado para obtener 4-(2,5-dimetilbenziloxy)piperidin-1-ilsulfonilmetano en forma de un sólido blanco (2.63g, 8.0mmol). NMR: 1.6 (m,2H), 1.9 (m,2H), 2.2 (s,3H), 2.25 (s,3H), 2.85 (s,3H), 3.0 (m,2H), 3.55 (m,1H), 4.45 (s,2H), 7.0 (m,2H) y 7.1 (s,1H); MS:298.

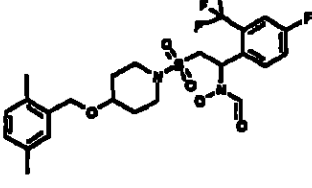
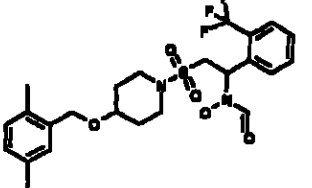
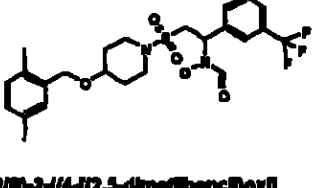
iv) A una solución de 4-(2,5-dimetilbenziloxy)piperidin-1-ilsulfonilmetano (200mg, 0.67 mmol) en THF (8ml) a -10°C bajo argón fue agregado LHMDs (1.48 ml, 1M en THF, 1.48 mmol) y luego de 15 minutos adicionales se añadió Dietilclorofosfato (0.086 ml, 0.67 mmol). Después de 1 hora, una solución de Pirid-3-ilcarboxialdehído (70 mg, 0.74 mmol) en THF (0.5ml), fue añadida y la mezcla se dejó calentar a RT durante el fin de semana. Se agregó cloruro de amonio saturado (10ml) y la capa orgánica fue separada. La capa acuosa fue re-extraída con EtOAc (10ml) y los orgánicos combinados fueron concentrados y purificados por cromatografía (10 g de eluto de enlaces de sílica, eluyente 5 100% EtOAc/hexano) para obtener *E*-1-{4-(2,5-dimetilbenziloxy)-piperidin-1-ilsulfonil}-2-pirid-3-iletano en forma de una goma clara. (0.09g, 0.23mmol). MS: 387.

v) A una solución mezclada de *E*-1-{4-(2,5-dimetilbenziloxy)-piperidin-1-ilsulfonil}-2-pirid-3-iletano (90 mg, 0.23 mmol) en -THF (5ml) bajo argón se agregó hidroxilamina (50% solución en agua, 2 ml) y la mezcla fue agitada por 4 días. La mezcla se virtió en agua (2ml) y EtOAc (10ml) y la capa orgánica separada fue secada (MgSO₄) y concentrada para obtener R/S)-1-({4-[(2,5-dimetilbenzil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)metil]pirid-3-ilmetil hidroxilamina (96 mg, 0.23mmol); MS: 420.

Ejemplos 6-9

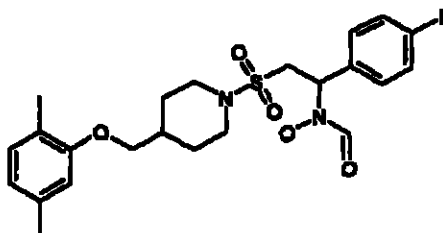
Se siguieron los procedimientos descritos en el Ejemplo 5 utilizando 4-(2,5-dimetilbenziloxy)piperidin-1-ilsulfonilmetano (descrito arriba) con el aldehido resaltado en la tabla en lugar de Pirid-3-ilcarboxialdehido.

Ejemplo	Nombre y Estructura	Aldehido - material de partida	MS del producto final
6	 (R/S)-1-({4-(2,5-dimetilbenzil)oxi}piperidin-1-il}sulfonil)metil)-3-fenilpropil]hidroxiformamida	3-fenilpropan-1-al	475

7	 (R/S)-2-((4-(2,5-dimethylbenzyl)oxy)piperidin-1-yl)sulfonyl-1-(4-fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl)ethyl(hydroxyl)formamide	4-Fluoro-2-trifluoromethyl benzaldehyde	533
8	 (R/S)-2-((4-(2,5-dimethylbenzyl)oxy)piperidin-1-yl)sulfonyl-1-(2-(trifluoromethyl)phenyl)ethyl(hydroxyl)formamide	2-Trifluoromethylbenzaldehyde	515
9	 (R/S)-2-((4-(2,5-dimethylbenzyl)oxy)piperidin-1-yl)sulfonyl-1-(3-(trifluoromethyl)phenyl)ethyl(hydroxyl)formamide	3-Trifluoromethylbenzaldehyde	515

Ejemplo 10

(R/S)-2-({4-(2,5-dimetilfenoxi)metil}piperidin-1-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)etil(hidroxi) formamida.



A una solución mezclada de (R/S)-2-({4-(2,5-dimetilfenoxi)metil}piperidin-1-il)sulfonil)-1-(4-fluorofenil)etilhidroxilamina (185 mg, 0.42 mmol) en THF (5ml), se agregó una mezcla preformada de anhídrido acético (200µl, 2.1 mmol) y ácido fórmico (0.8ml). La mezcla fue agitada a RT durante toda la noche. Los solventes fueron removidos por medio de evaporación rotatoria y el residuo fue mezclado y agitado en una mezcla de EtOAc y carbonato de sodio-hidrógeno saturado por dos horas, luego las capas son separadas y la capa orgánica fue lavada con agua, secada (Na₂SO₄), concentrada y purificada por cromatografía (10g de eluto con enlace de sílica, eluente 50→100% EtOAc/ hexáno; luego en MPLC, eluente 25→ 75% EtOAc/DCM ; luego en un eluto de enlace con sílica de 20g, eluente 30→100% EtoAc/DCM) para obtener (R/S)- 2-({4-[(2,5-dimetilfenoxi)metil]piperidin-1-il}sulfonil)-1-(4-fluorofenil)etil(hidroxi)formamida en forma de espuma amarillo pálido (90mg,0.19mmol). NMR: 1.3(m,4H), 1.8(m,3H), 2.1(s,3H), 2.25(s,3H), 2.8(m,2H), 3.3(m,1H), 3.6(m,2H), 3.8(d,2H), 6.6(d,1H), 6.7(s,1H), 7.0(d,1H), 7.2(t,2H), 7.5(m,2H), 8.2(s,1H); MS: 465.

El material inicial (R/S)- 2-({4-[(2,5-dimetilfenoxi)metil]piperidin-1-il}sulfonil)-1-(4-fluorofenil)etilhidroxilamina fue preparado de la siguiente manera:

i) A una solución de piperidin-4-ilmetanol(2.85g, 24.8 mmol) disuelto en DMF (130ml) a 0° C fue adicionada trietilamina (13.8ml, 99.2mmol) seguida de cloruro de metanosulfonil (4.8ml, 62mmol) gota a gota durante 5 minutos y la mezcla se dejó calentar a RT. Después de 16 horas la mezcla fue concentrada y el residuo repartido entre agua (50ml) y DCM (3x150ml). Los orgánicos combinados fueron secados (Na₂SO₄), concentrados y triturados con EtOH para obtener 4-(metanesulfoniloximetil)piperidin-1-ilsulfonilmetano en forma de un sólido amarillo pálido. (3.2 gr, 11.8mmol). NMR: 1.3 (m,2H), 1.8 (m,3H), 2.7 (m,2H), 2.85 (s,3H), 3.15 (s,3H), 3.6 (m,2H), 4.1 (d,2H); MS: 272.

ii) A una solución agitada de 2,5-dimetilfenol (298 mg, 2.4mmol) y 4-(metanesulfoniloximetil)piperidin-1-ilsulfonilmetano (600mg, 2.2mmol) en DMF (10 ml) fue agregado hidruro de sodio (132mg, 3.6mmol) y la mezcla fue calentada a 60°C. Después de 1 hora, la mezcla fue apagada, concentrada y triturada con EtOH para obtener un sólido color café. Este sólido fue tratado con carbonato de sodio-hidrógeno saturado, filtrado y secado bajo succión para obtener 4-(2,5-dimetilfeniloximetil)piperidin-1-ilsulfonilmetano en forma de un sólido blanco pulverizado. (518mg, 1.95mmol). NMR: 1.4(m,2H), 1.9 (m,3H), 2.1 (s,3H), 2.25 (s,3H), 2.7 (m,2H), 2.85 (s,3H), 3.6 (m,2H), 3.8 (d,2H), 6.6 (d,1H), 6.7 (s,1H) y 7.0 (1H); MS: 298.

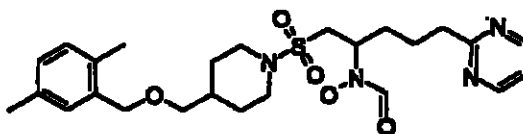
iii) A una solución agitada de 4-(2,5-dimetilfeniloximetil)piperidin-1-ilsulfonilmetano (200mg, 0.67mmol) en THF (8ml) a -10°C bajo argón, fue adicionada LHMDs (1.48ml, 1M en THF, 1.48mmol) y luego de 15 minutos

adicionales se agregó dietil clorofosfato (0.097ml, 0.67mmol). Pasada 1.5 horas, se añadió 4-fluorobenzaldehído (0.079ml, 0.74mmol) y se permitió que la mezcla se calentara a RT durante toda la noche. Posteriormente se añadió cloruro de amonio saturado (10ml) y la capa orgánica fue separada. La capa acuosa fue re-extraída con EtOAc (10ml) y los compuestos orgánicos son secados (Na_2SO_4), concentrados y purificados por cromatografía (10g de eluto con enlace de sílica, eluente 5→10% EtOAc/Hexano) para obtener E-1-{4-(2,5-dimetilfeniloximetil)-piperidin-1-ilsulfonil}-2-(4-fluorofenil)etano en forma de un sólido de cera blanco. (0.21g, 0.5mmol). NMR: 1.4 (m,2H), 1.9 (m,3H), 2.0(s,3H), 2.25(s,3H), 2.7(m,2H), 3.6(d,2H), 3.8(d,2H), 6.6(d,1H), 6.7(s,1H), 6.95(d,1H), 7.2(m,3H), 7.4(m,1H) y 7.8(m,2H); MS: 404.

iv) A una solución de E-1-{4-(2,5-dimetilfenoximetil)-piperidin-1-ilsulfonil}-2-(4-fluorofenil)etano (200mg, 0.5mmol) en THF (5ml) bajo argón fue adicionada hidroxilamina (50% solución en agua, 1.5ml) y la mezcla fue agitada durante el fin de semana. Cloruro de amonio saturado (8ml) fue adicionada y las capas fueron separadas. La capa acuosa fue repartida con DCM (10ml) y los orgánicos combinados fueron secados (Na_2SO_4), concentrados y purificados por cromatografía (10g de eluto de enlaces de sílica, eluente 50 →100% EtOAc/Hexano, luego 20g de eluto de enlaces de sílica, eluente 50→100% EtOAc/Hexano para obtener (R/S)-2-({4-[(2,5-dimetilfeniloxi)metil]piperidin-1-il}sulfonil)-1-(4-fluorofenil)etilhidroxilamina en forma de un aceite incoloro (170mg, 0.39mmol); NMR: 1.3(m,2H), 1.8(m,3H), 2.1(s,3H), 2.25(s,3H), 2.8(m,2H), 3.6(m,3H), 3.8(d,2H), 4.2(m,1H), 5.9(br s,1H), 6.6(d,1H), 6.7(s,1H), 7.0(d,1H), 7.15(m,2H), 7.4(m,2H); MS: 437.

Ejemplo 11

(R/S)- 1-({4-[(2,5-dimetilbenzil)oxi]metil}piperidin-1-il)sulfoni]metil}-4-pirimidin-2-ilbutil(hidroxi) formamida



El procedimiento descrito en el Ejemplo 1 fue seguido, utilizando 4-(2,5-dimetilbenziloximetil)piperidin-1-ilsulfonilmetano (síntesis descrita abajo) (171mg, 0.36mmol) en lugar de 4-(2-metilquinolin-4-ilmetiloxi)piperidin-1-ilsulfonilmetano para obtener (R/S)- 1-({4-[(2,5-dimetilbenzil)oxi]metil}piperidin-1-il)sulfoni]metil}-4-pirimidin-2-ilbutil(hidroxi) formamida (57mg, 0.113mmol). MS: 505.

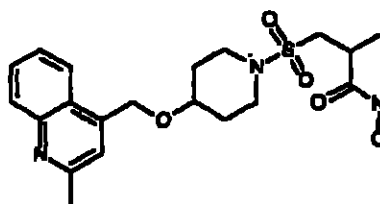
La síntesis de 4-(2,5-dimetilbenziloximetil)piperidin-1-ilsulfonilmetano fue lograda como se muestra en el siguiente texto:

i) A una solución agitada de 2,5-dimetilbenzil alcohol (500 μ L, 3.7mmol) en DMF (15mL) se añadió hidruro de sodio (180mg, 4.9mmol) a RT. Después de 90 minutos fue agregada una solución de 4-(metanosulfoniloximetil)piperidin-1-ilsulfonilmetano (1.09g, 4.0mmol) en DMF (15mL) y se permitió que la reacción se mezclara durante toda la noche a RT. Se adicionó agua (5mL) y el solvente fue evaporado. El residuo fue posteriormente repartido entre EtOAc (40 mL) y salmuera (25 mL) y la capa acuosa fue re-extraída con EtOAc (25mL). La capa orgánica combinada fue secada (Na_2SO_4), concentrada y purificada por

cromatografía (Flashmaster II) para obtener un 4-(2,5-dimetilbenziloximetil)piperidin-1-il-sulfonilmetano en forma de sólido blanco. (400 mg, 1.3mmol). NMR: 1.37(m,2H), 1.76(m,1H), 1.87(m,2H), 2.28(s,3H), 2.31(s,3H), 2.64(m,2H), 2.76(s,3H), 3.35(d,2H), 3.8(m,2H), 4.45(s,2H), 7.0 – 7.09 (m,3H).

Ejemplo 12

(R/S)-2-metil-3-({4-[2-metilquinolin-4-il]metoxi]piperidin-1-il}sulfonil)ácido
hidroxámico propiónico



A una solución agitada de (R/S)-2-metil-3-({4-[2-metilquinolin-4-il]metoxi]piperidin-1-il}sulfonil)ácido propiónico (110mg, 0.27mmol) (descrito abajo) en DCM (4mL) a 0°C se agregó DMF (0.05ml) y cloruro de oxalilo (0.03mL, 0.32mmol) gota a gota. Después de 45 minutos a 0°C la mezcla de la reacción fue concentrada al vacío y secada bajo succión por 1 hora para obtener ácido clorhídrico en forma de una espuma café clara. A una solución de hidroxilamina (50% solución acuosa, 0.3 mL) en THF (5mL) a RT se añadió una solución del ácido clorhídrico en DCM (2mL) gota a gota durante 5 minutos. Pasada 1 hora la mezcla de la reacción fue diluida con EtOAc (20mL) y tratada con cloruro de amonio saturado (10 mL). La capa orgánica fue secada (Na₂SO₄), concentrada, triturada con éter, filtrada y secada al vacío para

obtener (R/S)-2-metil-3-({4-[2-metilquinolin-4-il]metoxi]piperidin-1-il)sulfonil)ácido hidroxámico propiónico como un sólido blancuzco (77mg, 0.18mmol). Punto de Fusión:184.7°C; NMR: 1.1(d,3H), 1.7(m,2H), 1.95(m,2H), 2.65(s,3H), 3.0(m,3H), 3.4(m,4H), 3.7(m,1H), 5.0(s,2H), 7.45(s,1H), 7.5(t,1H), 7.7(t,1H), 7.9(d,1H), 8.05(d,1H), 8.8(s,1H) y 10.55(br s, 1H); MS: 422.5.

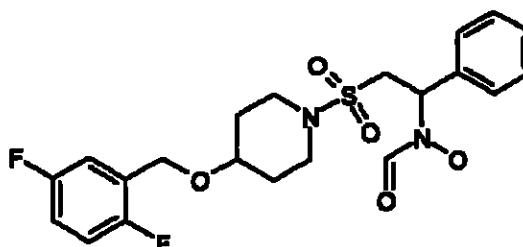
El (R/S)-2-metil-3-({4-[2-metilquinolin-4-il]metoxi]piperidin-1-il)sulfonil)ácido propiónico descrito arriba se preparó de la siguiente manera:

i) A una suspensión agitada de 4-(2-metilquinolin-4-ilmetiloxi)-piperidin-1-ilsulfonilmetano (400mg, 1.2mmol) (síntesis descrita arriba) en THF (4mL) a -10°C bajo argón se añadió LHMDs (1.26ml, 1M en THF, 1.26mmol). Inmediatamente después de esto, se añadió LHMDs (1.32ml, 1M en THF, 1.32mmol) a una solución separada de ácido 2-Bromopropiónico (0.12ml, 1.26mmol) en THF (4ml) a -10°C bajo argón. Después de 10 minutos esta solución fue agregada a la primera solución durante 5 minutos. Después de 1 hora se adicionó cloruro de amonio saturado (10mL), la mezcla de reacción fue acidificada con ácido acético glacial y extraído con EtOAc (2x30mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados (Na₂SO₄), concentrados y azeotropeado con tolueno para obtener una goma café. Esta fue posteriormente purificada por cromatografía (10g de eluto con enlaces de silica, eluyente 0 →10% EtOH en DCM) para obtener (R/S)-2-metil-3-({4-[2-metilquinolin-4-il]metoxi]piperidin-1-il)sulfonil)ácido propiónico en forma de una espuma amarilla (280mg, 0.69mmol). NMR: 1.25 (d,3H), 1.7(m,2H), 2.0(m,2H),

2.65(s,3H), 2.8(m,1H), 3.05(m,3H), 3.4(m,3H), 3.7(m,1H), 5.0(s,2H), 7.4(s,1H), 7.5(t,1H), 7.7(t,1H), 7.9(d,1H), 8.05(d,1H); MS:407.

Ejemplo 13

(R/S)-2-(4-[(2,5-difluorobenzil)oxi]piperidin-1-il)sulfonil)-1-feniletil(hidroxi)formamida



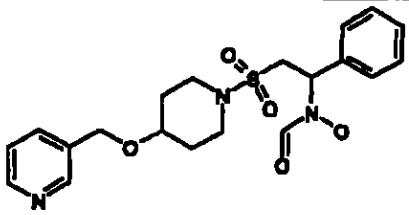
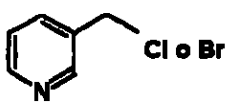
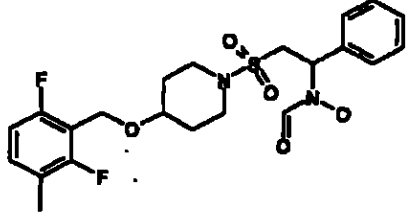
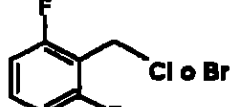
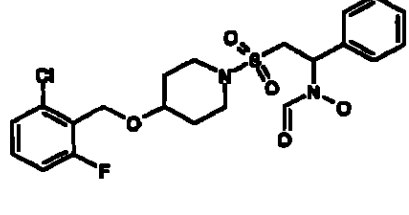
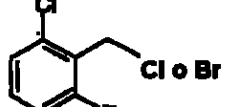
A una solución agitada de (R/S)-2-(4-[(2,5-difluorobenzil)oxi]piperidin-1-il)sulfonil)-1-feniletilhidroxilamina (descrito abajo) (0.75mmol) en DCM (1mL) fue adicionada a una mezcla preformada de ácido fórmico (2mL) y anhídrido acético (1mL) y agitado a RT durante toda la noche. Se adicionó MeOH (5mL) y, luego de agitar por 30 minutos, la mezcla fue evaporada. El residuo fue redissuelto en MeOH (2mL) y se dejó a RT durante toda la noche. Después de la evaporación, la mezcla fue purificada por cromatografía (10 g de eluto con enlaces de sílica, eluyente 0 → 5% MeOH/DCM) para obtener (R/S)-2-(4-[(2,5-difluorobenzil)oxi]piperidin-1-il)sulfonil)-1-feniletil(hidroxi)formamida (0.075 mmol, 34 mg) en forma sólida. MS: 455.

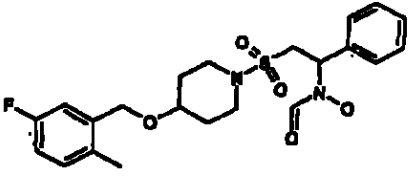
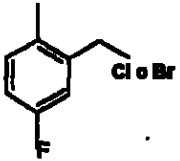
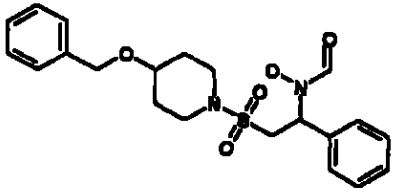
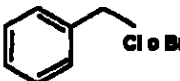
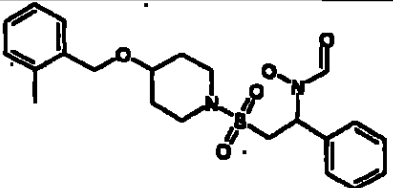
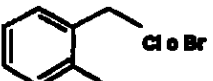
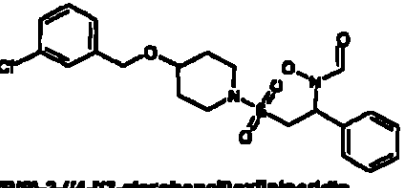
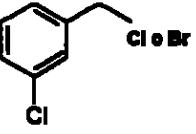
El inicial (R/S)-2-(4-[(2,5-difluorobenzil)oxi]piperidin-1-il)sulfonil)-1-feniletilhidroxilamina se preparó de la siguiente manera:

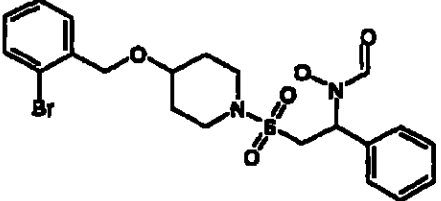
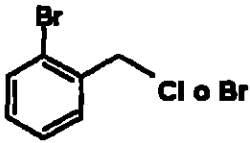
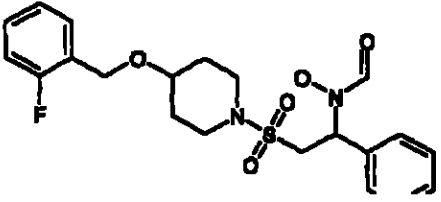
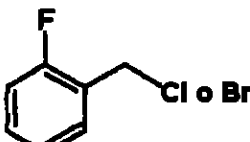
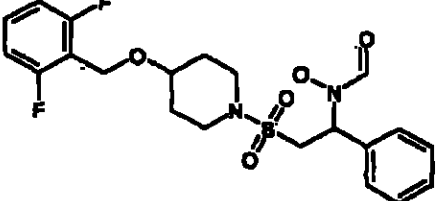
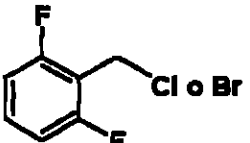
i) se adicionó Trietilamina (8.0g, 0.079mol) a una solución agitada de cloruro de *E*- β -tirenosulfonil (12g, 0.059 mol) y 4-hidroxipiperidina (8.0g, 0.079mol) en THF (100ml) a RT. La agitación fue mantenida durante toda la noche antes de que la mezcla se concentrara a bajo volumen y fuese repartida entre EtOAc seguido por 1M de HCl, carbonato de sodio-hidrógeno saturado y salmuera. La fracción orgánica fue luego secada (Na_2SO_4) y concentrada para obtener E-1-[4-hidroxipiperidin-1-ilsulfonil]-2-feniletano (12.75g; 0.046mol); NMR (CDCl_3): 1.5 –1.8(m,4H), 1.9–2.1(m,2H), 3.0-3.2 (m,2H), 3.4-3.6(m,2H), 3.85(s,1H), 6.65(s,1H) y 7.3 –7.6(m,6H); MS: 268.

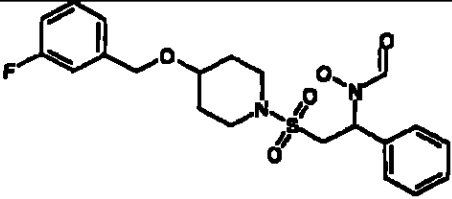
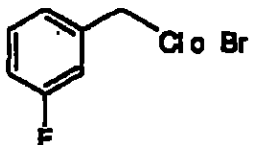
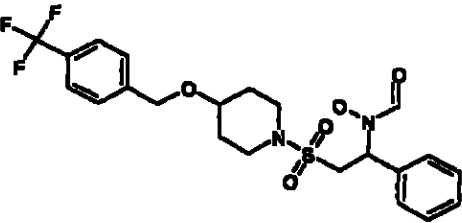
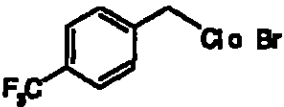
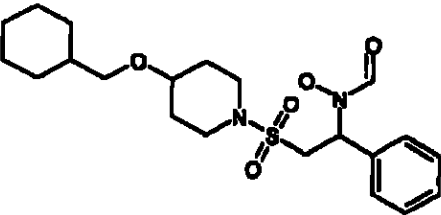
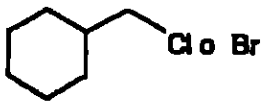
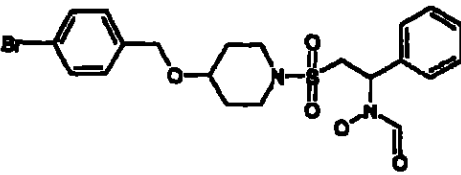
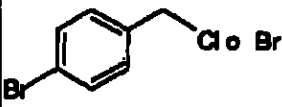
ii) E-1-[4-hidroxipiperidin-1-ilsulfonil]-2-feniletano fue disuelto en DMF (0.2g; 0.75mmol en 3 mL) y se añadió bromuro de 2,5-difluorobenzil (1.5mmol). Una cobertura de gas argón fue introducida antes de que hidruro sódico sólido (0.1g; aceite incoloro) fuera cuidadosamente adicionada en tres porciones a la reacción agitada. El proceso de agitación se continuó durante toda la noche. Se adicionó agua (inicialmente gota a gota) y la mezcla resultante fue extraída con EtOAc (5ml). La capa orgánica fue separada y la capa acuosa lavada nuevamente con EtOAc (3ml). Los orgánicos combinados fueron evaporados, redisueltos en DCM (5mL) y aplicados a una columna de 10g de eluto con enlaces de sílica y eluidos con un gradiente a partir de DCM para 2.5% MeOH en DCM para obtener E-1-[4-[(2,5-difluorobenzil)oxi]piperidin-1-ilsulfonil]-2-feniletano, el cual fue llevado hasta el siguiente paso.

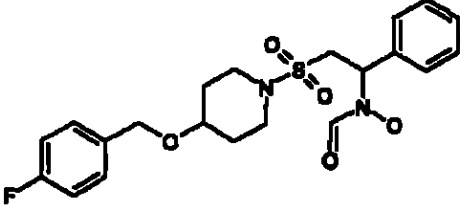
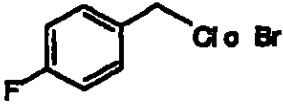
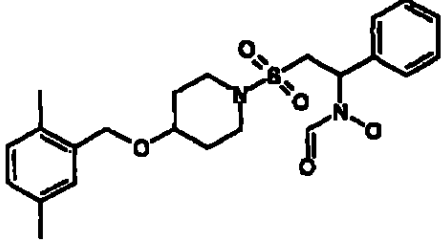
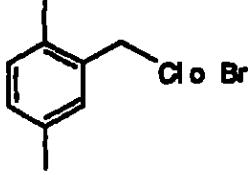
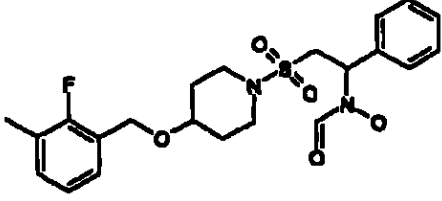
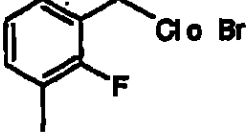
iii) E-1-[4-[(2,5-difluorobenzil)oxi]piperidin-1-ilsulfonil]-2-feniletano fue disuelto en THF (1mL) y el aire dentro del tubo fue excluido con argón antes de añadir hidroxilamina en agua (solución 50%, 1mL) y la mezcla fue agitada

15	 (R/S)-Hidroxi(1-fenil-2-([4-(piridin-3-ilmetoxi)piperidin-1-il]sulfonil)etil)formamida	 Cl o Br	420
16	 (R/S)-2-([2-(2,6-difluoro-3-metilbenzil)oxil]piperidin-1-il]sulfonil)-1-feniletil(hidroxi) formamida	 Cl o Br	469
17	 (R/S)-2-([4-([2-cloro-6-fluorobenzil)oxil]piperidin-1-il]sulfonil)-1-feniletil(hidroxi) formamida	 Cl o Br	471

18	 (R/S)-2-((4-((5-fluoro-2-methylbenzyl)oxy)piperidin-1-yl)sulfonyl)-1-phenylethanol formamide		431
19	 (R/S)-2-((4-(benzyloxy)piperidin-1-yl)sulfonyl)-1-phenylethanol formamide		419
20	 (R/S)-2-((4-((2-methylbenzyl)oxy)piperidin-1-yl)sulfonyl)-1-phenylethanol formamide		433
21	 (R/S)-2-((4-((3-chlorobenzyl)oxy)piperidin-1-yl)sulfonyl)-1-phenylethanol formamide		433

22	 (R/S)-2-((4-((2-bromobenzyl)oxy)piperidin-1-yl)sulfonyl)-1-phenylethyl(hydroxy) formamide	 Cl o Br	497
23	 (R/S)-2-((4-((2-fluorobenzyl)oxy)piperidin-1-yl)sulfonyl)-1-phenylethyl(hydroxy) formamide	 Cl o Br	437
24	 (R/S)-2-((4-((2,6-difluorobenzyl)oxy)piperidin-1-yl)sulfonyl)-1-phenylethyl(hydroxy) formamide	 Cl o Br	455

25	 (R/S)-2-((4-((3-fluorobenzyl)oxy)piperidin-1-yl)sulfonyl)-1-phenylethyl(hydroxyl) formamide		437
26	 (R/S)-hidroxil(1-fenil-2-((4-((trifluorometil)benzil)oxil)piperidin-1-il)sulfonil)etil) formamida		487
27	 (R/S)-2-((4-(ciclohexilmetoxil)piperidin-1-il)sulfonil)-1-feniletil(hidroxi) formamida		425
28	 (R/S)-2-((4-((4-bromobencil)oxil)piperidin-1-il)sulfonil)-1-feniletil(hidroxi)formamida		497

29	 (R/S)-2-((4-((4-fluorobenzyl)oxy)piperidin-1-yl)sulfonyl)-1-phenylethyl(hidroxi) formamida	 Cl o Br	437
30	 (R/S)-2-((4-((2,5-dimetilbenzil)oxil)piperidin-1-yl)sulfonyl)-1-pheniletil(hidroxi) formamida	 Cl o Br	447
31	 (R/S)-2-((4-((2-fluoro-3-metilbenzil)oxil)piperidin-1-yl)sulfonyl)-1-feniletil(hidroxi) formamida	 Cl o Br	451

Ejemplos 32 - 45

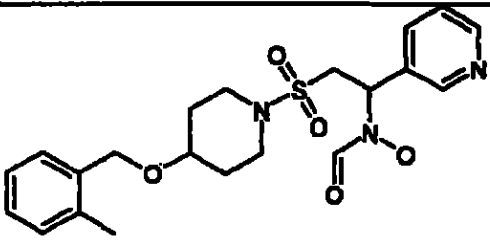
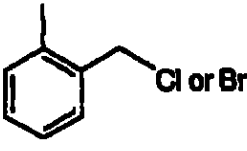
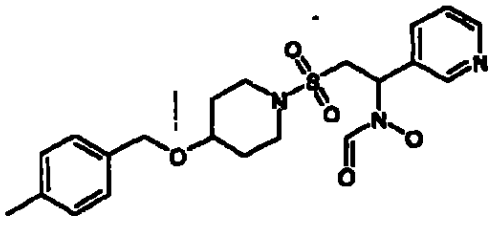
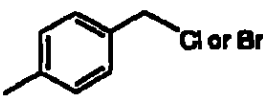
El procedimiento descrito en el Ejemplo 13 fue repetido utilizando el halogenuro apropiado (bromo o cloro) en lugar de bromuro de 2,5-difluorobenzil y usando *E*-1-[4-hidroxipiperidin-1-ilsulfonil]-2-(pirid-3-il)eteno (descrito abajo) en lugar de *E*-1-[4-hidroxipiperidin-1-ilsulfonil]-2-feniletano para obtener los productos nombrados.

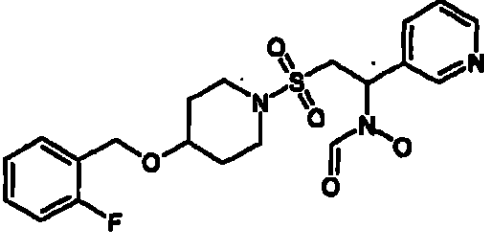
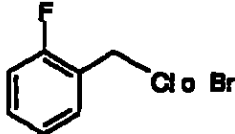
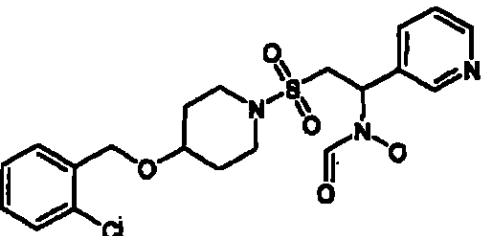
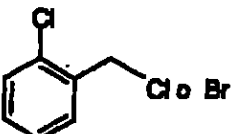
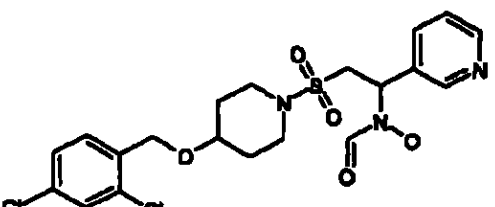
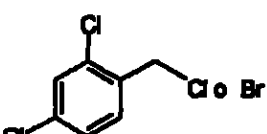
La síntesis del *E*-1-[4-hidroxipiperidin-1-ilsulfonil]-2-(pirid-3-il)eteno inicial es explicada de la siguiente manera:

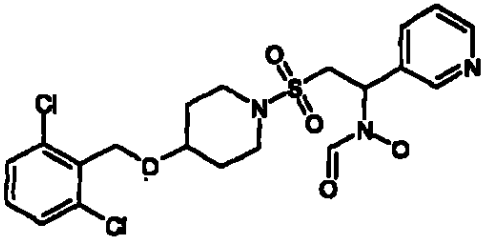
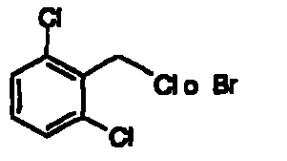
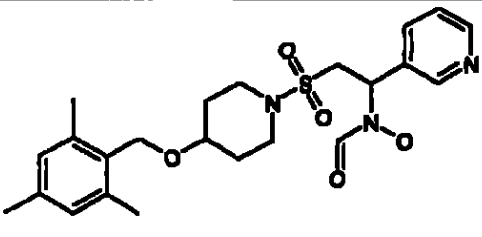
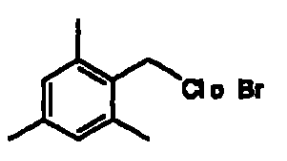
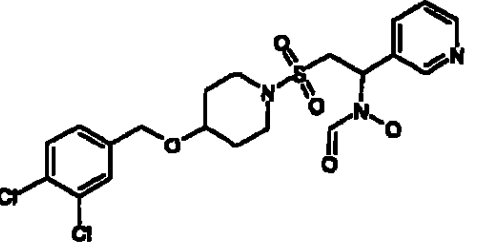
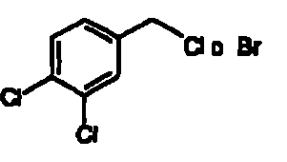
- i) una solución de 4-hidroxipiperidina (8g, 0.08mol) en DCM (80mL) fue apagada con un baño de hielo previo a la adición de piridina (7.4mL, 0.09mol) y triflato de TBDMS (20mL, 0.088mol). La mezcla resultante fue agitada por 2.5 horas. Se añadió agua helada y la capa orgánica fue separada, lavada con salmuera, secada y evaporada para obtener 4-(*tert*-butildimetilsilil)oxipiperidina en forma de un residuo amarillo claro (24gr).
- ii) Se agregó cloruro de metanosulfonil (1.0ml, 0.012mol) a una solución del 4-(*tert*-butildimetilsilil)oxipiperidina (2.7g, 0.012mol) y DIPEA (4.4ml, 0.025mol) en DCM (20ml), posteriormente la mezcla completa fue agitada a RT durante toda la noche. Se procedió a agregar agua (20ml) y a separar la capa orgánica, lavarla con ácido hidroclorehídrico 2M, bicarbonato de sodio saturado y salmuera, posteriormente fue evaporado para obtener 1-metanosulfonil-4-(*tert*-butildimetilsilil)oxipiperidina en forma de un residuo aceitoso negro.
- iii) Una solución de 1-metanosulfonil-4-(*tert*-butildimetilsilil)oxipiperidina (2.0g, 6.8mmol) en THF (50ml) fue cubierta con argón y enfriada en un baño de hielo/acetona antes de añadir gota a gota un solución de LHMDs en THF

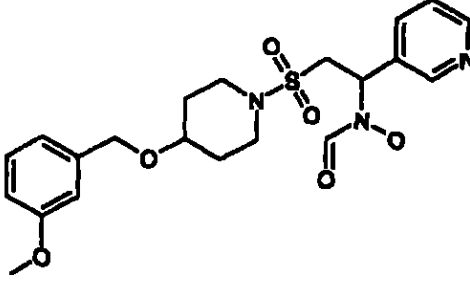
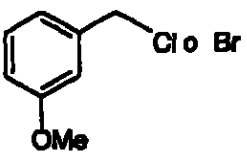
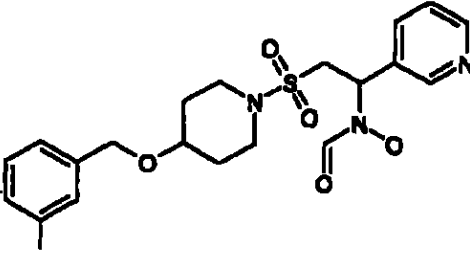
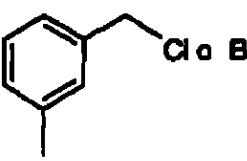
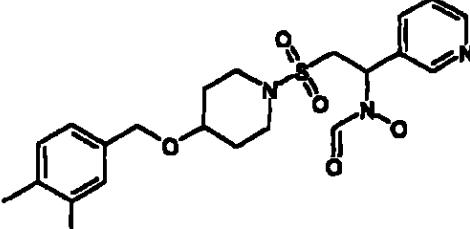
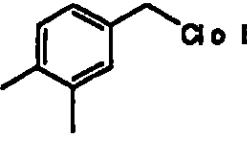
(15.0ml; 1M; 15.0mmol). Después de agitar durante 30 minutos, dietil clorofosfato (1.0ml; 6.8mmol) fue agregado y la agitación continuó durante 50 minutos más. Nicotinaldehído (0.64ml; 6.8mmol) fue agregado luego y la solución fue calentada hasta alcanzar RT y agitada durante toda la noche. Una solución saturada de cloruro de amonio fue agregada luego y la mezcla fue extraída con EtOAc. Los extractos orgánicos secados fueron concentrados al vacío. La purificación fue por medio de cromatografía en silica, eluida con un incremento de gradiente de hexano a 50% EtOAc en hexano para dar *E*-1-[4-(*tert*-butildimetilsililoxi)piperidin-1-ilsulfonil]-2-(pirid-3-il)eteno (1.93g, 5.05mmol).

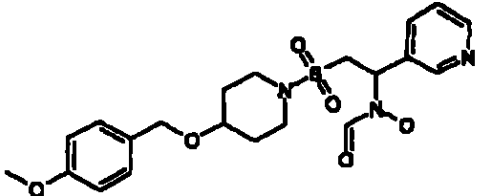
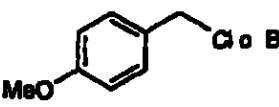
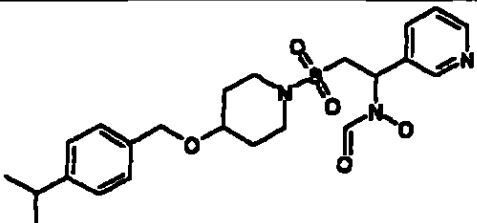
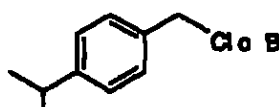
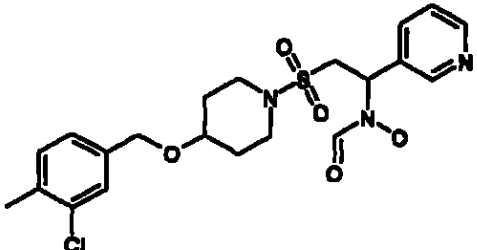
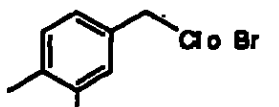
iv) *E*-1-[4-(*tert*-butildimetilsililoxi)piperidin-1-ilsulfonil]-2-(pirid-3-il)eteno (1.93g, 5.05mmol) fue agregado a una mezcla ya preparada de cloruro de acetilo (2ml) en MeOH (20ml) y agitada a RT por 2 horas. La concentración al vacío dio un sólido el cual fue separado entre bicarbonato de sodio saturado y EtOAc. Los extractos orgánicos fueron secados y evaporados. La purificación se llevo a cabo por medio de cromatografía en silica (20g) eluida con un gradiente de DCM a 20% MeOH en DCM. La evaporación de las fracciones que contenían el producto dio *E*-1-[4-(hidroxi)piperidin-1-ilsulfonil]-2-(pirid-3-il)eteno como un sólido blanco (0.4g; 30%). NMR (400MHz): d, 1.4 (2H, m, CH₂); 1.8 (2H, m, CH₂); 2.9 (2H, m, CH₂); 3.2 (2H, m, CH₂); 3.6 (1H, m, CH); 4.8 (1H, d, OH); 7.5 (3H, m, CH); 8.2 (1H, m, CH); 8.6 (1H, d, CH).

Ejemplo	Estructura y Nombre	Halido Material de Partida	MH+
32	 (R/S)-hidroxil[2-((4-((2-metilbenzil)oxil)piperidin-1-il)sulfonyl)-1-piridin-3-iletilil] formamida	 Cl or Br	434
33	 (R/S)-hidroxil[2-((4-((4-metilbenzil)oxil)piperidin-1-il)sulfonyl)-1-piridin-3-iletilil] formamida	 Cl or Br	434

34	 (R/S)-2-((4-((2-fluorobenzyl)oxy)piperidin-1-yl)sulfonyl)-1-pyridin-3-ylethyl(hidroxi) formamida		438
35	 (R/S)-2-((4-((2-clorobenzil)oxil)piperidin-1-il)sulfonil)-1-piridin-3-iletil(hidroxi) formamida		454
36	 (R/S)-2-((4-((2,4-diclorobenzil)oxil)piperidin-1-il)sulfonil)-1-piridin-3-iletil(hidroxi) formamida		488

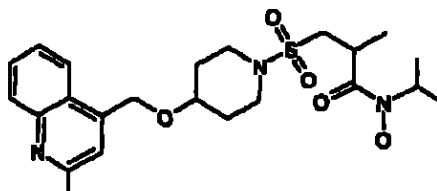
37	 (R/S)-2-((4-((2,6-dichlorobenzyl)oxy)piperidin-1-yl)sulfonyl)-1-pyridin-3-ylethyl(hidroxi)formamida		488
38	 (R/S)-hidroxi(2-((4-(mesitilmetoksi)piperidin-1-yl)sulfonyl)-1-piridin-3-iletil) formamida		482
39	 (R/S)-2-((4-((3,4-dichlorobenzil)oxil)piperidin-1-yl)sulfonyl)-1-piridin-3-iletil(hidroxi) formamida		487

40	 (R/S)-hidroxi[2-({4-[(3-metoxibenzil)ox]piperidin-1-yl)sulfonil}-1-piridin-3-iletil] formamida	 Cl o Br 450
41	 (R/S)-hidroxi[2-({4-[(3-metilbenzil)ox]piperidin-1-yl)sulfonil}-1-piridin-3-iletil] formamida	 Cl o Br 434
42	 (R/S)-2-({4-[(3,4-dimetilbenzil)ox]piperidin-1-yl)sulfonil}-1-piridin-3-iletil(hidroxi) formamida	 Cl o Br 447

43	 (R/S)-hidroxi[2-((4-((4-metoxibenzil)oxil)piperidin-1-il)sulfonyl)-1-piridin-3-iletil] formamida	 MeO	450
44	 (R/S)-hidroxi[2-((4-((4-isopropilbenzil)oxil)piperidin-1-il)sulfonyl)-1-piridin-3-iletil] formamida	 Cl o Br	462
45	 (R/S)-2-((4-((3-cloro-4-metilbenzil)oxil)piperidin-1-il)sulfonyl)-1-piridin-3-iletil(hidroxi) formamida	 Cl o Br	468

Ejemplo 46

(R/S)-N-hidroxi-N-isopropil-2-metil-3-({4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]piperidin-1-il}sulfonil)propanamida.

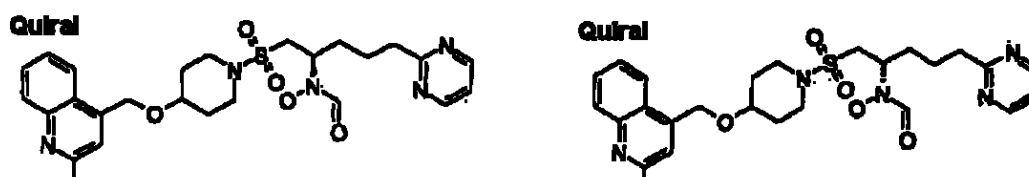


A una solución agitada de (R/S)-2-metil-3-({4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]piperidin-1-il}sulfonil) ácido propiónico (125 mg) (Descrita en el Ejemplo 12) en DCM (4mL) bajo argón, se añadió DMF (0.03ml). la solución fue apagada a 0°C y se agregó cloruro de oxalil (0.36ml) a cuenta gotas. La temperatura fue mantenida a 0°C por 45 minutos y luego la solución fue concentrada al vacío y secada bajo succión por 10 minutos. La resultante goma café fue disuelta en DCM (2ml) y se agregó gota a gota por 2 minutos a una solución vigorosamente agitada de hidrocloreto de N-isopropilhidroxilamina (173 mg) y trietilamina (0.22ml) en THF (5ml). La agitación de los compuestos se continuó por 1 hora, posterior a lo cual se procedió a diluir la mezcla en EtOAC (20ml) y tratarla con cloruro de sodio saturado (10ml), secarla (sulfato de sodio), concentrarla al vacío y purificarla durante 40 minutos en 10 gr de eluto de enlaces de silica utilizando un gradiente de 0-5% EtOH/DCM como eluente, para obtener (R/S)-N-hidroxi-N-isopropil-2-metil-3-({4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]piperidin-1-il}sulfonil)propanamida en forma de una espuma amarilla clara (43 mg). NMR: δ 1.05(d,6H), 1.15(d,3H), 1.7(m,2H), 1.95(m,2H),

2.65(s,3H), 2.9(m,1H), 3.0(m,2H), 3.4(m,4H+H₂O), 3.7(m,1H), 4.5(m,1H), 5.0(s,2H), 7.4(s,1H), 7.5(t,1H), 7.7(t,1H), 7.9(d,1H), 8.05(d,1H), 9.4(s,1H); MS: 464.28.

Ejemplos 47 y 48

Hidroxi{[(1R)-1-[[[4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]piperidin-1-il]sulfonil)metil]-4-pirimidin-2-ilbutil}formamida e Hidroxi{[(1S)-1-[[[4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]piperidin-1-il]sulfonil)metil]-4-pirimidin-2-ilbutil}formamida.

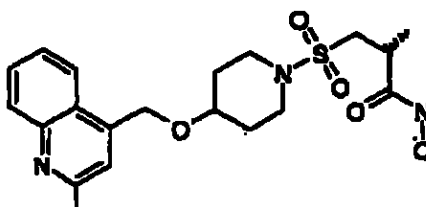


(R/S)-hidroxi{1-[[[4-metilquinolin-4-il)metoxi]piperidin-1-il]sulfonil)metil]-4-pirimidin-2-ilbutil}formamida (472 mg) (descrito en el Ejemplo 1) fue separado enantioméricamente por medio de cromatografía de compuestos quirales (instrumento: Reamina; columna: Kromasil 100 10µm CHI-TBB (250mmx20mm) ref E5009; eluente: MTBE/EtOAc/ ácido fórmico/ trietilamina 1600/400/2/1) para obtener el isómero A, hidroxi{[(1R)-1-[[[4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]piperidin-1-il]sulfonil)metil]-4-pirimidin-2-ilbutil}formamida, en forma de una espuma blanca (104 mg); NMR: δ 1.7(m,6H), 2.0(m,2H), 2.65(s,3H), 2.85(m,2H), 3.1(m,3H), 3.4(m,4H+H₂O), 3.7(m,1H), 5.0(s,2H), 7.3(m,1H), 7.4(s,1H), 7.5(t,1H), 7.7(t,1H), 8.1(m,3H), 8.7(m,2H), 9.7(m,1H); MS: 527.98.

La misma separación enantiomérica descrita arriba también resultó en la obtención del otro enantiómero, hidroxil((1S)-1-(((4-((2-metilquinolin-4-il)metoxipiperidin-1-il)sulfonyl)metil)-4-pirimidin-2-ilbutil)formamida, (Isomero B) en forma de una espuma blanca (77 mg); NMR: δ 1.7(m,6H), 2.0(m,2H), 2.65(s,3H), 2.85(m,2H), 3.1(m,3H), 3.4(m,4H+H₂O), 3.7(m,1H), 5.0(s,2H), 7.3(m,1H), 7.4(s,1H), 7.5(t,1H), 7.7(t,1H), 8.1(m,3H), 8.7(m,2H), 9.7(m,1H); MS: 527.98.

Ejemplo 49

(2R)-N-hidroxi-2-metil-3-((4-((2-metilquinolin-4-il)piperidin-1-il)sulfonyl)propanamida.



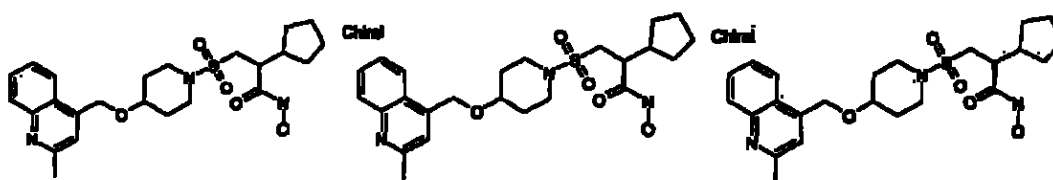
A una solución agitada de (R) -2-metil-3-((4-[2-metilquinolin-4-il]metoxi]piperidin-1-il)sulfonyl) ácido propiónico (120 mg) (descrito más adelante) en DCM (5ml) a RT se adicionó DMF (0.05ml). Se agregó cloruro de oxalil (0.076ml). Después de 45 minutos la solución fue concentrada al vacío y secada bajo succión por 10 minutos. El residuo fue disuelto en DCM (3ml) y adicionada gota a gota a un solución vigorosamente agitada de hidroxilamina acuosa al 50% (0.5ml) en THF (5ml) por 2 minutos. La agitación continuó durante 1 hora, luego de la cual la mezcla fue diluida con EtOAc (30ml) y tratada con cloruro de amonio acuoso saturado (10ml), secada (sulfato de

sodio) y concentrada al vacío. El producto crudo fue purificado en 10gr de eluto con enlaces de silica, utilizando un gradiente de 0-30% ETOH/DCM durante 1 hora como eluyente, para obtener el producto en forma de una espuma blanca (90 mg); MS: 422.24. Determinación de la pureza del compuesto quiral (instrumento: Jasco, columna: 10 μ m Kromasil 100 CHI-DMB (250x4.6), eluyente: TBME/ ácido acético/ trietilamina 100/0.1/0.05) $\geq 99\%$.

El inicial (R)-2-metil-3-({4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]piperidin-1-il}sulfonil) ácido propiónico fue preparado de acuerdo al mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 12 para la síntesis de (R/S)-2-metil-3-({4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]piperidin-1-il}sulfonil) ácido propiónico, excepto por la utilización de S-(-)-2-ácido bromopropiónico (0.085ml) en lugar de ácido 2-bromopropiónico para obtener (R)-2-metil-3-({4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]piperidin-1-il}sulfonil) ácido propiónico en forma de una espuma amarilla pálida (120 mg); MS:407.35.

Ejemplos 50, 51 y 52

(R/S)-2-ciclopentil-N-hidroxi-3-({4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]piperidin-1-il}sulfonil)propanamida, (2S)-2-ciclopentil-N-hidroxi-3-({4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]piperidin-1-il}sulfonil)propanamida y (2R)-2-ciclopentil-N-hidroxi-3-({4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]piperidin-1-il}sulfonil)propanamida.



El método descrito en el Ejemplo 49 fue seguido, excepto que (R)-2-metil-3-({4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]piperidin-1-il}sulfonil) ácido propiónico fue reemplazado por (R/S)-3-[[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)piperidin-1-il}sulfonil]-2-ácido ciclopentilpropiónico, para obtener (R/S)-2-ciclopentil-N-hidroxi-3-({4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]piperidin-1-il}sulfonil)propanamida en forma de un sólido blanco (210mg). NMR: δ 1.2(m,2H), 1.6(m,9H), 2.0(m,2H), 2.3(t,1H), 2.65(s,3H), 3.0(m,3H), 3.4(m,3H+H₂O), 3.7(m,1H), 5.0(s,2H), 7.4(s,1H), 7.5(t,1H), 7.7(t,1H), 7.8(d,1H), 8.05(d,1H), 8.75(s,1H), 10.5(s,1H); MS: 476.11.

(R/S)-2-ciclopentil-N-hidroxi-3-({4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]piperidin-1-il}sulfonil)propanamida (100 mg) fue enantioméricamente separado por cromatografía para compuestos quirales (instrumento: Gilson, columna: Merck 50mm 20 μ m Chiralpak AD No.ADOOSC-HL001, eluente: acetonitrilo/EtOH/ácido acético 95/5/0.2) para obtener el Isomero A, (2R)-2-ciclopentil-N-hidroxi-3-({4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]piperidin-1-il}sulfonil)propanamida en forma de un sólido blanco (26 mg); MS: 476.01. El método también llevó a la producción de otro enantiómero (Isomero B) (2S)-2-ciclopentil-N-hidroxi-3-({4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]piperidin-1-il}sulfonil)propanamida en forma de un sólido blanco (28 mg); MS: 476.03.

El (R/S)-3-[[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)piperidin-1-il}sulfonil]-2-ácido ciclopentilpropiónico inicial fue preparado de la siguiente manera:

i) Se añadió metal sódico (2.88 g) en pequeñas porciones a etanol puro (220ml) bajo argón y fue agitado a RT. Para alcanzar una solución completa,

una mezcla de dietil maleonato (20 gr) y bromuro de ciclopentil (18.64gr) fue adicionada, y la mezcla fue agitada bajo reflujo por 2 horas, permitiendo su enfriamiento y removiendo el exceso de solvente al vacio. El residuo fue repartido entre agua (150ml) y dietil éter (3x200ml) , y los combinados orgánicos fueron secados (sulfato de sodio), concentrados al vacio y purificados en 100 gr de eluto de enlaces de silica utilizando un gradiente de 5-35% EtOAc/isohehexane, durante 50 minutos como eluente para obtener dietil ciclopentilmalonato en forma de un aceite incoloro (18.34 gr); NMR: δ 1.1(m,9H), 1.5(m,4H), 1.7(m,2H), 2.3(m,1H), 4.1(q,4H).

ii) Se agregó hidróxido de sodio acuoso 3M (200ml) a una solución de dietil ciclopentilmalonato (18.33 gr) en THF (300 ml) y MeOH (300 ml). La agitación se continuó durante toda la noche y los solventes orgánicos fueron removidos al vacio. La resultante solución acuosa fue saturada con sal, acidificada con ácido clorhídrico concentrado y fraccionada tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron secados (sulfato de magnesio), concentrados al vacio y azeotropeados una vez con tolueno para obtener acido ciclopentilmalónico en forma de un sólido blancuzco (12.7 gr); NMR: δ 1.2(m,2H), 1.5(m,4H), 1.7(m,2H), 2.25(m,1H), 3.0(d,1H), 12.5(s,2H); MS: 171.18 (ES-).

iii) Se adicionó morfolina (7.08ml) a una solución agitada de acido ciclopentilmalónico (12.69 g) en agua (55ml) y ácido acético (9ml) a RT. Luego de 20 minutos, se agregó formaldehído acuoso al 37% (3.33 g) y la agitación fue continuada durante toda la noche. La reacción fue luego calentada hasta 80°C , temperatura mantenida por 2 horas. Se permitió el enfriamiento de la

mezcla a RT y se basificó con carbonato de sodio-hidrógeno sólido . La solución fue lavada con DCM (100ml) y luego acidificada usando 2M de ácido clorhídrico, seguido por concentración con ácido clorhídrico y fraccionada con DCM (3x150ml). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), secados (sulfato de magnesio) y concentrados al vacío para obtener ácido ciclopentilpentanóico como un sólido blanco (2.8g); NMR: δ 1.3 (m, 2H), 1.6 (m, 4H), 1.8 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 5.5 (s, 1H), 6.0 (s, 1H), 12.3 (s, 1H); MS: 139.11 (ES-).

iv) Bromuro de hidrógeno (30% peso. solución en ácido acético, 22ml) fue agregado a ácido 2-ciclopentilpropenóico (2.8g). La mezcla fue agitada a RT durante toda la noche y luego vertida cuidadosamente en agua (130ml) y separada con EtOAc (3x75ml). Los extractos orgánicos combinados fueron tratados con agua (50ml) y salmuera (50ml), secados (sulfato de magnesio), concentrados al vacío y azeotropados dos veces con tolueno. El producto crudo fue purificado en un eluto con enlace de sílica 50g usando un gradiente de 25-50% EtOAc/isohexano por más de 45 minutos como eluyente para dar ácido (R/S)-3-bromo-2-ciclopentilpropiónico como un sólido amarillo pálido (2.51g); NMR: δ 1.2 (m, 2H), 1.6 (m, 6H), 1.9 (m, 1H), 2.5 (m, 1H), 3.6 (m, 2H); MS: 223.23 (ES+), 221.15 (ES-).

v) ácido (R/S)-3-bromo-2-ciclopentilpropiónico (2.5g) fue mezclado con DCM (35ml), isobutileno (18ml) y ácido sulfúrico concentrado (2 gotas) y la reacción fue llevada a cabo a 25°C durante 48 horas a una presión de 1 bar (equipo de alta presión). La solución fue tratada con carbonato de sodio-hidrógeno saturado concentrado (50ml), secado y concentrado al vacío para dar (R/S)-

tert-butilo-3-bromo-2-ciclopentilpropionato como un aceite verde claro (1.2g); NMR: δ 1.3 (m, 3H), 1.4 (s, 9H), 1.6 (m, 5H), 1.9 (m, 1H), 2.5 (m, 1H), 3.6 (m, 2H); MS: 278 (ES+).

vi) tricloroacetato de potasio (1.23g) fue agregado a una solución en agitación de (R/S)-tert-butil-3-bromo-2-ciclopentilpropionato (1.19g) en DMF (25ml) bajo argón a RT. La solución fue calentada a 100°C manteniéndose por 3 horas, y luego fue dejada enfriar, se vertió en agua (100ml) y fue fraccionada con EtOAc (3x150ml). Los extractos orgánicos combinados fueron tratados con carbonato de sodio-hidrógeno acuoso saturado (50ml, agua (50ml) y salmuera (50ml), secados (sulfato de sodio), concentrados al vacío y purificados en un eluto con enlaces de sílica de 20g, utilizando un gradiente de 0-10% EtOAc/isohexano durante 45 minutos como eluyente, para obtener (R/S)-tert-butil-3-acetil-2-ciclopentilpropionato en forma de un aceite café claro (870mg). NMR: δ 1.2 (m, 3H), 1.4 (s, 9H), 1.5 (m, 4H), 1.8 (m, 1H), 1.9 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 2.3 (s, 3H), 3.0 (m, 2H); MS: 273 (ES+), 271 (ES-).

vii) (R/S)-tert-butil-3-acetil-2-ciclopentilpropionato (860mg) fue suspendida en ácido acético en agua (50ml) y agitada a RT. Gas cloruro fue burbujeado en la suspensión por 30 minutos. La fuente de cloro fue luego removida y la reacción fue agitada por 30 minutos más. La mezcla fue fraccionada con DCM (3x100ml) y los extractos orgánicos combinados fueron tratados con agua (50ml) y salmuera (50ml), secados (sulfato de magnesio), concentrados al vacío y azeotropados una vez con tolueno para obtener (R/S)-tert-butil-3-clorosulfonil-2-ciclopentilpropionato

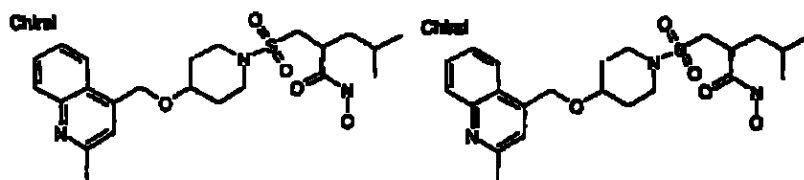
como un aceite amarillo pálido (930mg); NMR (CDCl₃) δ 1.4 (m, 2H), 1.5 (s, 9H), 1.7 (m, 6H), 2.1 (m, 1H), 2.9 (m, 1H), y 3.9 (m, 2H); MS: 296.61(ES⁺).

viii) (2-metil)quinolin-4-ilmetiloxipiperid-4-il tetratrufluoroacetato (1.103g) (descrito en el Ejemplo 1) en DCM (20ml) fue agitado bajo argón a 0°C. Se adicionó trietilamina (1.52ml) seguido por una solución de tert-butil-3-clorosulfonil-2-ciclopentilpropionato (460ml) en DCM (2ml). La reacción fue mantenida a 0°C por una hora y luego fue diluida con DCM (75ml), lavada con agua (40ml) y salmuera (40ml), secada (sulfato de sodio), concentrada al vacío y purificada en un eluto con enlaces de silica de 20g usando un gradiente de 0-5% EtOH/DCM como eluente para obtener (R/S)-tert-butil-3-[[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)piperidin-1-il]sulfonil]-2-ciclopentilpropanoato en forma de un aceite amarillo pálido (470mg), NMR: δ 1.2 (m, 2H), 1.4 (s, 9H), 1.6 (m, 9H), 2.0 (m, 3H), 2.65 (s, 3H), 3.1 (m, 3H), 3.4 (m, 3H + H₂O), 3.7 (m, 1H), 5.0 (s, 2H), 7.4 (s, 1H), 7.5 (t, 1H), 7.7 (t, 1H), 7.9 (d, 1H), 8.0 (d, 1H); MS: 517.46 (ES⁺).

ix) MeOH saturado con cloruro de hidrógeno (10ml) y ácido clorhídrico concentrado (2ml) fueron adicionados a una solución de (R/S)-tert-butil-3-[[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)piperidin-1-il]sulfonil]-2-ciclopentilpropanoato (460mg) en MeOH (4ml). La solución fue agitada a RT por 2 horas, concentrada al vacío y purificada en un eluto con enlaces de silica de 20g usando un gradiente de 0-10% EtOH/DCM por más de 45 minutos como eluente para dar (R/S)-3-[[4-(2-metilquinolin-4-ilmetoxi)piperidin-1-il]sulfonil]-ácido-2-ciclopentilpropiónico como una espuma blanca (360mg); NMR: δ 1.2 (m, 2H), 1.6 (m, 8H), 2.0 (m, 3H), 2.75 (s, 3H), 3.1 (m, 4H), 3.4 (m, 3H + H₂O), 3.7 (m, 1H), 5.1 (s, 2H), 7.6 (m, 2H), 7.8 (t, 1H), 8.1 (t, 2H); MS: 461.2.

EJEMPL S 53 Y 54

(2S)-N-hidroxi-4-metil-2-[(4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]piperidin-1-il)sulfonil)metil]pentanamida y (2R)-N-hidroxi-4-metil-2-[(4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]piperidin-1-il)sulfonil)metil]pentanamida



El método descrito en el Ejemplo 49 fue seguido excepto que (R)-2-metil-3-[(4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]piperidin-1-il)sulfonil)ácido propiónico fue remplazado con (R/S)-4-metil-2-[(4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]piperidin-1-il)sulfonil)metil]ácido pentanóico para dar (R/S)-N-hidroxi-4-metil-2-[(4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]piperidin-1-il)sulfonil)metil]pentanamida como un sólido blanco (69mg); NMR: 0.8(m, 6H), 1.4(m, 3H), 1.65(m, 2H), 2.0(m, 2H), 2.7(s, 3H), 3.0(m, 3H), 3.5(m, 4H + H₂O), 3.7(m, 1H), 5.0(s, 2H), 7.4(s, 1H), 7.5(t, 1H), 7.7(t, 1H), 7.9(d, 1H), 8.05(d, 1H), 8.8(s, 1H); MS: 461.84(ES⁻).

(R/S)-N-hidroxi-4-metil-2-[(4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]piperidin-1-il)sulfonil)metil]pentanamida (240mg) fue separado enantioméricamente por cromatografía quiral (instrumento: Gilson, columna: Merck 50mm 20microm Chiralpak AD No.ADOOSC-HL001, eluyente: acetonitrilo / EtOH / ácido acético 95/5/0.2) para dar el isómero A, (R)-N-hidroxi-4-metil-2-[(4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]piperidin-1-il)sulfonil)metil]pentanamida como un sólido blanco (97mg); MS: 464.2. El método también produjo el otro enantiómero (isómero B) (R)-N-

141

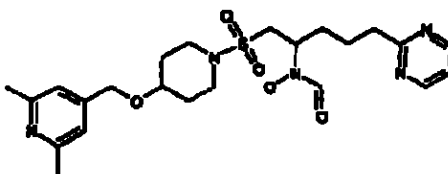
hidroxi-4-metil-2-[(4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]piperidin-1-il)sulfonil)metil]pentanamida como un sólido blanco (89mg); MS: 464.2.

El compuesto de partida (R/S)-4-metil-2-[(4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]piperidin-1-il)sulfonil)metil]ácido pentanóico fue preparado de la siguiente manera:

i) El método descrito en el Ejemplo 12 fue seguido excepto que ácido 2-bromopropiónico fue remplazado por ácido dl-alfa-bromoisocapróico (185mg) para dar (R/S)-4-metil-2-[(4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]piperidin-1-il)sulfonil)metil]ácido pentanóico como una espuma amarilla pálida (320mg); MS: 448.89.

EJEMPLO 55

(R/S)-N-{1-[4-(2,6-dimetil-piridin-4-ilmetoxi)-piperidina-1-sulfonilmetil]-4-pirimidin-2-il-butil}-N-hidroxi-formamida



El procedimiento descrito en el Ejemplo 1 fue seguido usando 4-(1-metanosulfonilpiperidin-4-iloximetil)-2,6-dimetilpiridina (síntesis descrita posteriormente) (650mg, 2.18mmol) en lugar de (2-metilquinolin-4-ilmetiloxi)piperidin-4-il-sulfonilmetano para dar ((R/S)-N-{1-[4-(2,6-dimetilpiridin-4-ilmetoxi)piperidina-1-il-sulfonilmetil]-4-pirimidin-2-il-butil}-N-hidroxiformamida (120mg, 0.24mmol). NMR (CDCl₃): 1.67-1.97 (m, 8H), 2.52 (s, 6H), 2.88-3.55

(m, 8H), 3.60 (m, 1H), 4.21 (m, 0.5 H), 4.46 (s, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.87 (m, 0.5H), 6.91 (s, 0.5H), 6.92 (s, 0.5H), 7.19 (t, 0.5H), 7.24 (t, 0.5H), 8.04 (s, 0.5H), 8.49 (s, 0.5H), 8.68 (d, 1H), 8.69 (d, 1H), 9.80 (s, 0.5H); MS: 492.

La síntesis de 4-(1-metanosulfonilpiperidin-4-iloximetil)-2,6-dimetilpiridina fue lograda como se muestra en el proceso siguiente:

i) 4-hidroximetil-2,6-lutidina * (800mg, 5.83mmol) fue disuelta en cloroformo. A esto se le agrego tetrabromuro de carbono (2.1g, 6.4mmol) y polistireno soportado por trifenilfosfina (3mmol / gm 4.3g). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 20 minutos y luego filtrada. El sólido fue lavado con DCM (50ml) y el filtrado evaporado a un aceite amarillo pálido. Esto fue purificado por cromatografía (Flashmaster I, 50g columna de sílica, 0-100% EtOAc/isohehexano) para dar 4-bromometil-2,6-lutidina como un aceite incoloro (1.1g, 5.5mmol); NMR (CDCl₃) δ 2.52 (s, 6H), 4.32 (s, 2H), 6.97 (s, 2H).

ii) A un solución de 1-metanosulfonil-piperidin-4-ol (700mg, 3.9mmol) en DMF (40ml) se le agregó hidruro de sodio (60% dispersión, 160mg, 4.1mmol). La suspensión fue agitada a RT por 20 minutos antes de añadir una solución de 4-bromometil-2,6-lutidina (800mg, 4mmol) en THF (7.3ml). La mezcla de reacción fue agitada a RT durante 5 días. Agua fue agregada (2ml) y la mezcla de reacción fue evaporada. El residuo fue separado entre salmuera (40ml) y EtOAc (40ml). La fase acuosa fue extraída con EtOAc (40ml) y las fases orgánicas combinadas secadas (Na₂SO₄) y evaporadas. El producto crudo fue disuelto en EtOAc (20ml) y extraído con 2M HCl (20ml). La fase acuosa fue

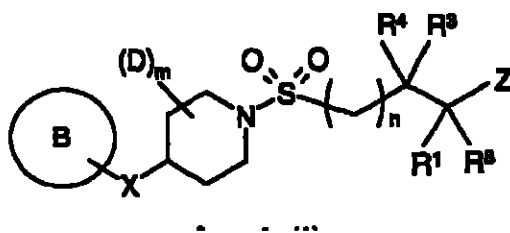
basificada con **** acuoso saturado y extraída con DCM (2x30ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas y evaporadas para dar 4-(1-metanosulfonilpiperidin-4-iloimetil-2,6-dimetilpiridina como un aceite amarillo lentamente solidificado (650mg, 2.18mmol); NMR (CDCl₃) δ 1.87 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 2.52 (s, 6H), 2.79 (s, 3H), 3.21 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.62 (1H, m), 4.48 (s, 2H), 6.92 (s, 2H).

* Este compuesto ha sido descrito en la literatura: R. B. Katz, J. Mistry y M. B. Mitchell, *Synth. Común.*, **1989**, 317-325 en líneas 25-26.

REIVINDICACIONES

Lo que nosotros reivindicamos es:

1. Un compuesto de fórmula (1):



z es seleccionado de $-\text{CONR}^{15}\text{OH}$ y $-\text{N}(\text{OH})\text{CHO}$;

R^{15} es hidrógeno o C_{1-3} alquil;

R^1 es hidrógeno o un grupo seleccionado de C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, C_{2-6} alquinil, C_{3-7} cicloalquil, C_{5-7} cicloalquenil, aril y heteroaril donde el grupo es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, nitro, ciano, trifluorometil, trifluorometiloxi, C_{1-4} alquil, C_{2-4} alquenil, C_{2-4} alquinil, C_{3-6} cicloalquil (opcionalmente sustituido por uno o más R^{17}), aril (opcionalmente sustituido por uno o más R^{17}), heteroaril (opcionalmente sustituido por uno o más R^{17}), heterociclil, C_{1-4} alcoxycarbonil, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^2$, $-\text{SOR}^2$, $-\text{SO}_2\text{R}^2$, $-\text{COR}^2$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^{16}\text{COR}^5$, $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ y $\text{NR}^{16}\text{SO}_2\text{R}^2$;

R^{16} es hidrógeno o C_{1-3} alquil;

R^{17} es seleccionado de halo, nitro, ciano, trifluorometil, trifluorometoxi, C_{1-6} alquil, C_{3-6} cicloalquil y C_{1-6} alcoxi;

R^2 es un grupo seleccionado de C₁-alquil, C₃-cicloalquil, C₅-7cicloalquenil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, arilC₁₋₄alquil y heteroarilC₁₋₄alquil donde el grupo es opcionalmente sustituido por uno o más halos;

R^5 es hidrógeno o un grupo seleccionado de C₁-alquil, C₃-cicloalquil, C₅-7cicloalquenil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, arilC₁₋₄alquil y heteroarilC₁₋₄alquil, donde el grupo es opcionalmente sustituido por uno o más halos;

R^6 es hidrógeno, C₁-alquil o C₃-cicloalquil;

o R^5 y R^6 juntos con el nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo heterocíclico de 4- a 7- miembros;

R^8 es hidrógeno o un grupo seleccionado de C₁-alquil, C₃-7cicloalquil y C₅-7cicloalquenil donde el grupo es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, nitro, ciano, trifluorometil, trifluorometiloxi y C₁₋₄alquil;

R^3 y R^4 son juntos hidrógeno;

n es 0 o 1;

m es 0 o 1;

D es hidrógeno, C₁₋₄alquil, C₃-cicloalquil o flúor;

X es $-(CR^9R^{10})_t-Q-(CR^{11}R^{12})_u$, donde t y u son independientemente 0 o 1 con la condición de que t y u no pueden ser juntos 0;

Q es O, S, SO o SO₂;

R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} son independientemente seleccionados de hidrógeno, C₁₋₄alquil y C₃-cicloalquil;

B es un grupo seleccionado de aril, heteroaril, heterociclil, C₃₋₁₀cicloalquil y C₅-7cicloalquenil donde cada grupo es opcionalmente sustituido por uno o más

grupos independientemente seleccionados de nitro, trifluorometil, trifluorometiloxi, halo, C₁₋₄alquil (opcionalmente sustituido por uno o más R¹³), C₂₋₄alquenil, C₂₋₄ alquinil, C₃₋₆cicloalquil (opcionalmente sustituido por uno o más R¹³), heterocicloalquil, heteroaril, aril, -OR¹³, ciano, -NR¹³R¹⁴, -CONR¹³R¹⁴, -NR¹⁶COR¹³, -SO₂NR¹³R¹⁴, -NR¹⁶SO₂R¹³, -SR¹³, -SOR⁷ y -SO₂R⁷;

R⁷ C₁₋₆alquil o C₃₋₆cicloalquil;

R¹³ y R¹⁴ son independientemente hidrógeno, C₁₋₆alquil o C₃₋₆cicloalquil;

o R¹³ y R¹⁴ juntos con el nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo heterocíclico de 4- a 7- miembros,

o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster hidrolizable in vivo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde X es - (CH₂)-O-, -O-(CH₂)-, -(CH₂)-O-(CH₂)- o -(CHMe)-O-.

3. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 donde R¹ es C₁₋₄alquil, C₂₋₄alquinil, C₃₋₆cicloalquil, aril, heteroaril y C₁₋₄alquil sustituidos por aril o heteroaril en donde cualquier grupo R¹ es sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, ciano, nitro, C₁₋₄alcoxi, C₁₋₄alquil, trifluorometil y trifluorometoxi.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde B es un grupo seleccionado de aril, heteroaril, heterocicli, C₃₋₁₀cicloalquil y C₅₋₇cicloalquenil donde cada grupo es opcionalmente sustituido por uno o más grupos independientemente seleccionados de nitro, trifluorometil, halo, C₁₋₄alquil, heteroaril, -OR¹³, ciano, -NR¹³R¹⁴, -CONR¹³R¹⁴ y -NR¹⁶COR¹³.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 donde B es aril, hétéroaril o C₃-cicloalquil opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 grupos independientemente seleccionados de C₁₋₄alquil, halo, ciano, nitro, C₁₋₄alcoxi y trifluorometil.

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

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de:

(R/S)-1-[(4-[(2-metilquinolin-4-il)metiloxi]piperidin-1-il)sulfonil)metil]-4-pirimidin-2-ilbutil(hidroxi)formamida;

(R/S)-1-metil-2-[(4-[(2-metilquinolin-4-il)metiloxi]piperidin-1-il)sulfonil)etil(hidroxi)formamida;

(R/S)-1-pirid-3-il-2-[(4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]piperidin-1-il)sulfonil)etil(hidroxi)formamida;

(R/S)-1-(1H-imidazol-4-il)-2-[(4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]piperidin-1-il)sulfonil)etil(hidroxi)formamida;

(R/S)-2-[(4-[(2,5-dimetilbenzil)oxi]piperidin-1-il)sulfonil)-1-pirid-3-il)etil(hidroxi)formamida;

(R/S)-[1-[(4-[(2,5-dimetilbenziloxi)piperidin-1-il)sulfonil)metil]-3-fenilpropil]hidroxiformamida;

(R/S)-2-[(4-[(2,5-dimetilbenzil)oxi]piperidin-1-il)sulfonil)-1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]etil(hidroxi)formamida;

(R/S)-2-[(4-[(2,5-dimetilbenzil)oxi]piperidin-1-il)sulfonil)-1-[2-(trifluorometil)fenil]etil(hidroxi)formamida;

(R/S)-2-({4-[(2,5-dimetilbenzil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-[3-

(trifluorometil)fenil]etil(hidroxi)formamida;

(R/S)-2-({4-[(2,5-dimetilfenoxi)metil]piperidin-1-il}sulfonil)-1-(4-

fluorofenil)etil(hidroxi)formamida;

(R/S)-1-[[4-[(2,5-dimetilbenzil)oxi]metil]piperidin-1-il}sulfonil]metil]-4-pirimidin-

2-ilbutil(hidroxi)formamida;

(R/S)-2-metil-3-({4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]piperidin-1-il}sulfonil)ácido

propiónico hidroxámico;

(R/S)-2-({4-[(2,5-difluorobenzil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-

feniletil(hidroxi)formamida;

(R/S)-hidroxi(1-fenil-2-[4-(piridin-2-ilmetoxi)piperidin-1-il]sulfonil)etil)formamida;

(R/S)-hidroxi(1-fenil-2-[4-(piridin-3-ilmetoxi)piperidin-1-il]sulfonil)etil)formamida;

(R/S)-2-({4-[(2,6-difluoro-3-metilbenzil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-

feniletil(hidroxi)formamida;

(R/S)-2-({4-[(2-cloro-6-fluorobenzil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-

feniletil(hidroxi)formamida;

(R/S)-2-({4-[(5-fluoro-2-metilbenzil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-

feniletil(hidroxi)formamida;

(R/S)-2-[4-(benziloxi)piperidin-1-il]sulfonil]-1-feniletil(hidroxi)formamida;

(R/S)-hidroxi[2-({4-[(2-metilbenzil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-feniletil]formamida;

(R/S)-2-({4-[(3-clorobenzil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-

feniletil(hidroxi)formamida;

(R/S)-2-({4-[(2-bromobenzil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-

feniletil(hidroxi)formamida;

(R/S)-2-({4-[(2-fluorobenzil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-

feniletil(hidroxi)formamida;

(R/S)-2-({4-[(2,6-difluorobenzil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-

feniletil(hidroxi)formamida;

(R/S)-2-({4-[(3-fluorobenzil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-

feniletil(hidroxi)formamida;

(R/S)-hidroxi{1-fenil-2-[(4-[(4-(trifluorometil)benzil)oxi]piperidin-1-

il}sulfonil]etil}formamida;

(R/S)-2-([4-(ciclohexilmetoxi)piperidin-1-il}sulfonil)-1-feniletil(hidroxi)formamida;

(R/S)-2-({4-[(bromobenzil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-feniletil(hidroxi)formamida;

(R/S)-2-({4-[(4-fluorobenzil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-

feniletil(hidroxi)formamida;

(R/S)-2-({4-[(2,5-dimetilbenzil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-

feniletil(hidroxi)formamida;

(R/S)-2-({4-[(2-fluoro-3-metilbenzil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-

feniletil(hidroxi)formamida;

(R/S)-hidroxi[2-({4-[(2-metilbenzil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-piridin-3-

iletil]formamida;

(R/S)-hidroxi[2-({4-[(4-metilbenzil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-piridin-3-

iletil]formamida;

(R/S)-2-({4-[(2-fluorobenzil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-piridin-3-

iletil(hidroxi)formamida;

(R/S)-2-({4-[(2-clorobenzil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-piridin-3-

iletil(hidroxi)formamida;

(R/S)-2-({4-[(2,4-diclorobenzil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-piridin-3-iletil(hidroxi)formamida;

(R/S)-2-({4-[(2,6-diclorobenzil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-piridin-3-iletil(hidroxi)formamida;

(R/S)-hidroxi(2-[[4-(mesitilmetoxi)piperidin-1-il}sulfonil]-1-piridin-3-iletil)formamida;

(R/S)-2-({4-[(3,4-diclorobenzil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-piridin-3-iletil(hidroxi)formamida;

(R/S)-hidroxi[2-({4-[(3-metoxibenzil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-piridin-3-iletil]formamida;

(R/S)-hidroxi[2-({4-[(3-metilbenzil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-piridin-3-iletil]formamida;

(R/S)-2-({4-[(3,4-dimetilbenzil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-piridin-3-iletil(hidroxi)formamida;

(R/S)-hidroxi[2-({4-[(4-metoxibenzil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-piridin-3-iletil]formamida;

(R/S)-hidroxi[2-({4-[(4-isopropilbenzil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-piridin-3-iletil]formamida;

(R/S)-2-({4-[(3-cloro-4-metilbenzil)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-piridin-3-iletil(hidroxi)formamida;

(R/S)-N-hidroxi-N-isopropil-2-metil-3-({4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]piperidin-1-il}sulfonil)propanamida;

hidroxi((1R)-1-[(4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]piperidin-1-il}sulfonil)metil]-4-pirimidin-2-ilbutil)formamida;

hidroxi{[(1S)-1-[(4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]piperidin-1-il)sulfonil]metil]-4-pirimidin-2-ilbutil}formamida;

(2R)-N-hidroxi-2-metil-3-[(4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]piperidin-1-il)sulfonil]propanamida;

(R/S)-2-ciclopentil-N-hidroxi-3-[(4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]piperidin-1-il)sulfonil]propanamida;

(2S)-2-ciclopentil-N-hidroxi-3-[(4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]piperidin-1-il)sulfonil]propanamida;

(2R)-2-ciclopentil-N-hidroxi-3-[(4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]piperidin-1-il)sulfonil]propanamida;

(2S)-N-hidroxi-4-metil-2-[(4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]piperidin-1-il)sulfonil]metil]pentanamida;

(2R)-N-hidroxi-4-metil-2-[(4-[(2-metilquinolin-4-il)metoxi]piperidin-1-il)sulfonil]metil]pentanamida; y

(R/S)-N-{1-[4-(2,6-dimetil-piridin-4-ilmetoxi)piperidin-1-sulfonilmetil]-4-pirimidin-2-il-butil}-N-(hidroxi)formamida.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para uso como un medicamento.

9. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en la manufactura de un medicamento en el tratamiento de una condición patológica mediada por una o más enzimas metaloproteinasas.

10. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en la manufactura de un medicamento en el tratamiento de una condición patológica mediada por TNF α .

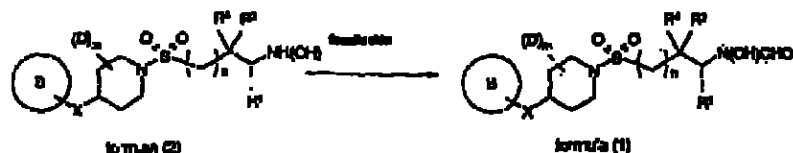
11. Un método de tratamiento de enfermedades autoinmunes, enfermedades alérgicas/atópicas, rechazo de transplante, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedades cardiovasculares, daño por reperfusión y malignidad en un animal de sangre caliente, como es el hombre, en necesidad de tal tratamiento el cual comprende administración a dicho animal de una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1; y un diluyente o transportador farmacéuticamente aceptado;

13. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 comprendiendo;

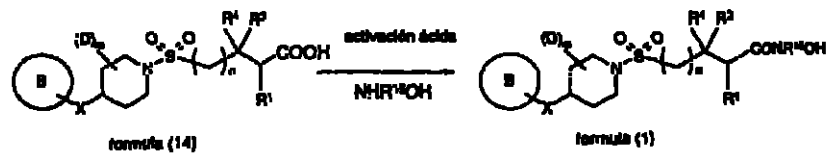
cuando Z es -N(OH)CHO, el paso de:

a) convertir una hidroxilamina de la fórmula (2) en un compuesto de la fórmula (1);



o cuando Z es -CONR¹⁵OH, el paso de:

b) convertir un ácido de la fórmula (14) en un compuesto de la fórmula (1);



y después si es necesario:

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

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 454/04 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN FRANCÉS, EL CUAL PARA SU IDENTIFICACIÓN SE SELLA CON EL SELLO DEL TRADUCTOR. ESTA ES UNA TRADUCCIÓN OFICIAL EFECTUADA EL DIA 27 DE DICIEMBRE DE 2004 POR JEAN-JACQUES TURPIN, C.E.: 193849 DE BOGOTÁ, TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL SEGÚN RESOLUCIÓN No. 2680/91 DEL 19 DE DICIEMBRE DE 1991, EXPEDIDA POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA.

Autenticaciones que se hallan a continuación de un documento de traspaso conferido en inglés y español por **BURROWS Jeremy, Nicholas** y **TUCKER Howard** ambos domiciliados en **AstraZeneca R&D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG, Gran Bretaña**, quienes declaran ser los únicos y verdaderos inventores de **"N-SULFONILPIPERIDINAS COMO INHIBIDORES DE METALOPROTEINASAS (TACE)"**. Así mismo, declaran ceder y transferir sin reserva ni limitación dicha invención a favor de **AstraZeneca AB**, una compañía organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia, domiciliada en **SE-151 85 Södertälje, Suecia**.
Firma ilegible de **BURROWS Jeremy** y **David, TUCKER Howard**.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (INDIVIDUAL)

Legalización por parte del suscrito Notario de la firma de **BURROWS Jeremy, Nicholas** y **TUCKER Howard** a quien doy fe de conocer y me consta que son las personas descritas y firmantes del documento que antecede, declarando ante mi que otorgan el mismo para los fines y propósitos que en él expresan. Dado el 10 de diciembre de 2004. Firma ilegible de **John Haig EKSERDJIAN**, Notario Público.

Sello seco: **John Haig EKSERDJIAN**, Notario Público – **WILMSLOW**.

156

APOSTILLA

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

1. - País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

El presente documento público

2. - ha sido firmado por John Haig EKSERDJIAN
3. - obrando en calidad de Notario Público
4. - con sello de John Haig EKSERDJIAN

CERTIFICADO

5. - En Londres
- 6.- El 16 de diciembre de 2004
7. - Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad en las Relaciones Exteriores y del Commonwealth
8. - Bajo el número G583053
9. - Sello: Ministerio de Relaciones Exteriores y de Commonwealth
10. - Firma de J. Cooper.

Por el Secretario de Estado, firma ilegible.

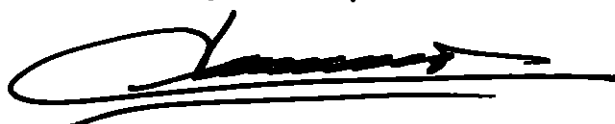
Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para confrontación y a la cual me remito.

Traducción oficial No. 454/04.

Traductor: Jean-Jacques Turpin.

Bogotá, D.C., 27 de diciembre de 2004.

Traducción Oficial No.
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Interpreté Oficial
FRANCOIS - ESPANOL
Reg. Administrativo No. 2480/91

454/04


157

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

302493
Jean Turpin
JEFATURA DE OFICINA
COMUNICACIONES
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 DIC -9 P 2-50
nos
JEFE DE OFICINA DE COMUNICACIONES
[]

ASSIGNMENT

The undersigned,

BURROWS, Jeremy, Nicholas

all domiciled in
AstraZeneca R&D Alderley, Alderley Park,
Macclesfield, Cheshire SK10 4TG, GB

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

N-SULPHONYLPYPERIDINES AS METALLOPROTEINASE INHIBITORS (TACE)

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

AstraZeneca AB

a corporation organized and existing under the laws of
Sweden

domiciled in

SE-151 85 Södertälje, Sweden

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



BURROWS, Jeremy, Nicholas

TRASPASO

abajo firmado

TUCKER, Howard

domiciliados en

AstraZeneca R&D Alderley, Alderley Park,
Macclesfield, Cheshire SK 10 4TG, Gran
Britania

decla bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores

de. N-Sulforilpiperidinas como inhibidores de metaloproteinas (TACE)

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

AstraZeneca AB

organizada y existente de conformidad con la leyes de
Suecia

domiciliada en

SE-151 85 Södertälje, Suecia

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



TUCKER, Howard

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los 10 días del mes de Diciembre
2004, comparecieron personalmente ante mi,
Notario Publico,

Jeremy, Nicholas Burrews
y Howard Tucker

a quienes doy fé de conocer y me consta que
las personas descritas y firmantes
del documento que precede, declarado ante mí que
otorgan el mismo para los fines y propósitos que
en él se expresan.

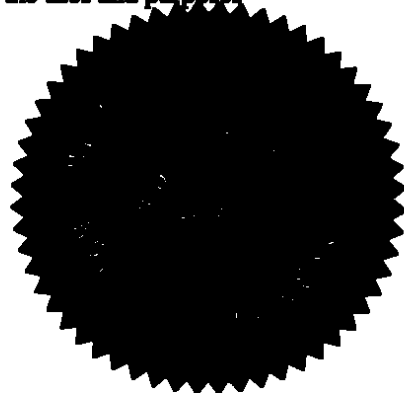
NOTARY PUBLIC (Notario Público)

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

On this 10th day of December
2004 personally appeared before me, a Notary Public,
Jeremy Nicholas Burrews
and Howard Tucker

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

J. H. Hserd
Wichita
Cherokee
England



CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los días del mes de
2004, compareci personalmente ante mi,
Notario Publico,

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

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

On this day of
2004 personally appeared before me, a Notary Public,

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

159

APOSTILLE

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

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

This public document / Le présent acte public

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

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le 16 December 2004

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

8. Number/sous No **G583053**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **J. Cooper**



Jc

For the Secretary of State Pour le Secrétaire d'Etat

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

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒ [x]

MODELO DE UTILIDAD ☐ []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ [x] 1
- ◆ Descripción de la invención ☒ [x] 34
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐ []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒ [x] 2

COMPLETA ☒ [x]

INCOMPLETA ☐ []

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐ []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐ []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐ []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐ []

COMPLETA ☐ []

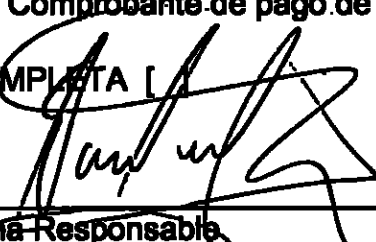
INCOMPLETA ☐ []

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐ []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐ []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐ []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐ []

COMPLETA ☐ []

INCOMPLETA ☐ []


Firma Responsable

Fecha

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 05001125 00000000

Folios: 161

Fecha (AMB): 2005-01-07 16:16:04

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10.

Conmutador: 3 82 08 40

Fax: 350 52 20

E-mail: info@slc.gov.co

www.slc.gov.co

Bogotá, D.C., Colombia

2020
Bogotá D C

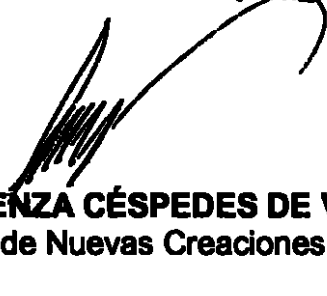
Doctor(a)
ALICIA LLOREDA RICAURTE
Apoderado(a)
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA:	Radicación N°	05-1125
	Solicitud internacional	PCT/GB2003/002959
	Fecha inicio fase nacional	13/02/2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	1890
	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 los artículos 26 y 27 de la Decisión 486, de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la Decisión 486.

Cúmplase
Dado en Bogotá D C,

31 ENE 2005


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones.

202044

Bogotá D.C., Octubre de 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

163

RADICACIÓN 5-1125

EDICTO No 17684

LA SECRETARÍA GENERAL AD-HOC
HACE SABER

Que esta Superintendencia profirió Resolución No 28335 de 30-OCT-2006 Que el contenido de la parte resolutive es como sigue: El Superintendente de Industria y Comercio

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO Declarar abandonada la solicitud de privilegio de patente de invención que entró en fase nacional en virtud del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), de acuerdo con las razones expuestas en la parte considerativa de la presente resolución.

ARTICULO SEGUNDO Notificar personalmente el contenido de la presente resolución a la doctora Alicia Llorada Ricaurte o a quien haga sus veces en su calidad de representante

legal de Astrazeneca AB, entregándole copia de la misma advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición interpuesto ante el Superintendente de Industria y Comercio al momento de la notificación o dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D.C. a los

30 OCT 2006

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO


JAIRO BUSTOS ESCOBAR

Para notificar a los interesados, se fija el presente EDICTO en lugar visible al público en la SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO por el término de (10) diez días hábiles contados a partir de las 8.30 a.m. de hoy

Secretaría General Ad-Hoc 15-NOV-2006

Este edicto se desliza hoy 28-NOV-2006 a las cinco (5 00 p.m.)

Secretaría General Ad-Hoc
EDICTO No. 17684