



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N° 05-1126

54. TÍTULO "DERIVADOS DE SULFONILPIPERIDINA QUE CONTIENEN UN GRUPO ARILO O HETEROARILO
PARA USO COMO INHIBIDORES DE LA MATRIZ DE LA METALOPROTEINASA"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/445 A61P37/00

71. SOLICITANTE ASTRAZENECA AB

DOMICILIO SODERTALJE, SUECIA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLORED A RICAURTE

22. BOGOTÁ, D.C. 7 ENI 2005 T.P. 53.215

GF
SS

PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 05001126 00000000 Folios: 121
Fecha (AMB): 2005-01-07 16:20:12
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
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: SE-15185 Sodertälje, Suecia.

Nacionalidad o Domicilio: Sodertälje, Suecia.

Lugar de Constitución: Suecia

Teléfono: 3284270 Fax: 6069701

E-mail: jllico@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá, Colombia

Teléfono: 3284270 Fax: 6069701

E-mail: jllico@lloredacamacho.com

C.C. ☒NIT ☐C.E. ☐Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES)
(72)Nombre: BURROWS, Jeremy, Nicholas; TUCKER, Howard; WATERSON,
David y FINLAY, Maurice, Raymond, Verschöyle.Dirección: AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire
SK10 4TG.

Nacionalidad o Domicilio: Gran Bretaña

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/GB2003/002982Fecha: 09/07/03Publicación Internacional No. WO 2004/006926 A1Fecha: 22/01/04

⑥

Título (54) "DERIVADOS DE SULFONILPIPERIDINA QUE CONTIENEN UN GRUPO ARILO O
HETEROARILO PARA USO COMO INHIBIDORES DE LA MATRIZ DE LA
METALOPROTEINASA"

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 31/445 A61P37/00

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

GB

(32) Fecha

13-07-02

(31) Número de Solicitud

0216383.0

⑨

Comprobante de Pago No. 05 - 289Fecha: 03-01-05

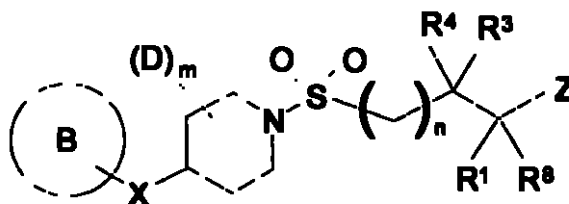
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ 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 y Publicación con su traducción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800174089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 05001126 00000000

Folios: 121

Fecha (MM): 2005-01-07 16:20:12

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACT 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 05 - 289
FECHA : ENERO 3 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA 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

SON: 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.

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLORED**A 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 está 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

Les 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
representarnos 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 creyeren conducentes al resguardo
de nuestros intereses; y adicionalmente quedan
facultados para tomar intervención como
demandantes o demandados ante los jueces que
son 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 agents may do for our
benefit.

We also authorize doctor 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 conferred in our names
before the Office of Industrial Property.

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

SIMON RICHARD REEVES
Duly Authorised Signatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

{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 duly authorised signatory of, AstraZeneca AB,
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
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

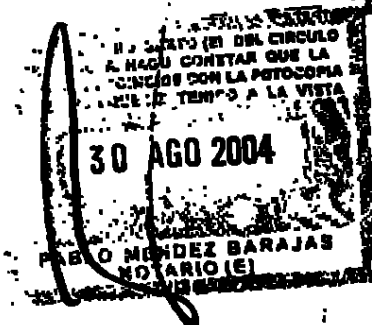
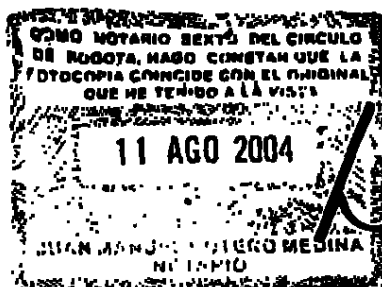
Notary Public (Notario Público).

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
Cheshire
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 Halg Elserdjian
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

5. at London/à Londres

Certified/Attesté
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 Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G479981**

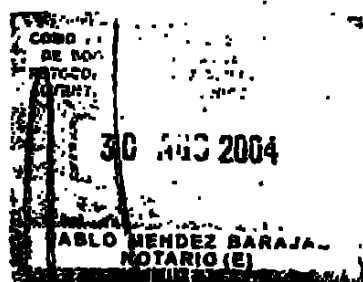
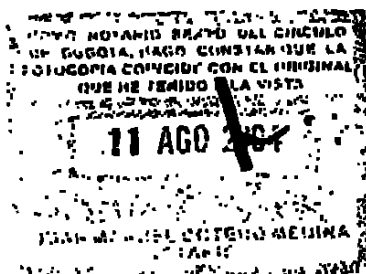
9. Stamp:
timbre:

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 Arcinlegas 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

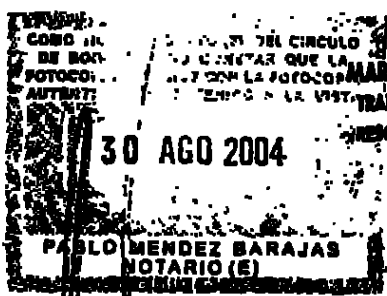
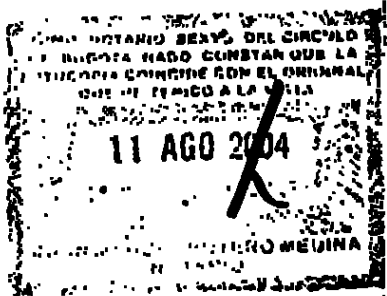
Certificación Notarial

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 ARCINLEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

X

APOSTILLA

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

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

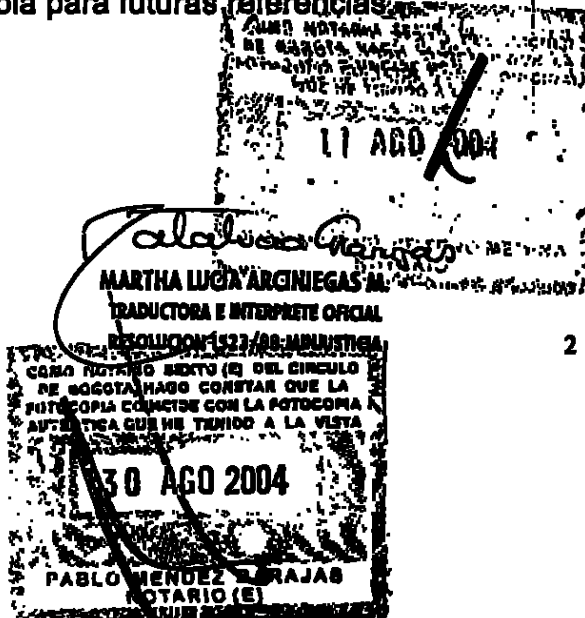
Este documento público

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.



MINISTERIO DE

750168
Martha Arancibia
COTA FIRMADA POR EL
DOCUMENTO AL SEÑERA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
COTA FIRMADA POR EL
DOCUMENTO AL SEÑERA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEYTO DEL CIRCULO
DE UGOTIA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
11 AGO 2004

COMO NOTARIO SEYTO DEL CIRCULO
DE UGOTIA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA
30 AGO 2004
PAULO RENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)



FORMATO DE DIGITALIZACI N
RELACI N DE ANEXOS



6

Expediente No		05001126	No de Follo
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		
Observaciones: No contiene arte final			

folios 910, 11, 12 y 13
extracto y tope

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL		Solicitud Internacional No. PCT/GB 03/02982		
A. CLASIFICACION DE MATERIA IPC7: A61K 31/445 A61P 37/00 C07D 413/12 C07D 401/12 C07D 211/96 C07D 401/14 C07D 495/04 C07D 409/12 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 A61K A61P 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.		
X	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 reivindicación 1	1-10		
X	WO 01 87870 A (DARWIN DISCOVERY LTD) 22 de Noviembre de 2001 (22-11-01) citado en la solicitud reivindicación 1	1-10		
X	WO 99 24399 A (DARWIN DISCOVERY LTD) 20 de Mayo de 1999 (1999-05-20) reivindicación 1	1-10		
--- ---/ ---/---				
☒ en el recuadro c se enumeran más documentos. ☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.				
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; border: none;"> * 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 </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; border: none;"> '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 </td> </tr> </table>			* 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
* 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 8 de Octubre de 2003	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 15/10/2003			
Nombre y dirección del correo de ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax No. (+31-70) 340-3016	Funcionario autorizado Johnson, C			

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/GB 03/02982

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	W0 00 12477 A (BRITISH BIOTECH PHARM; MARTIN FIONNA MITCHELL (GB)) 9 de Marzo de 2000 (200-03-09) citado en la solicitud reivindicación 6 —	1-10

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONALSolicitud Internacional No.
PCT/GB 03/02982**Casilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del ítem 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 9 esta dirigida a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos alegados del compuesto/ la 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:
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 ítem 2 de la primera hoja)

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

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.

INFORMACION ADICIONAL CONTINUACION DE PCT/ISA/210

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró múltiples (grupos de) invenciones en esta solicitud internacional, como sigue:

1. **Reivindicaciones: 1 (parte), 2, 3-10 (parte)**

Los compuestos de la fórmula (I) en donde B es un aril monocíclico orto-sustituido o un grupo heteroaril

2. **Reivindicaciones: 1, 3-10 (todas las partes)**

Los compuestos de la fórmula (1) en donde B es un aril bicíclico o un grupo heteroaril.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/GB 03/02982

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
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 0187870 A	22-11-2001	AU 5854001 A	26-11-2001
		CA 2409035 A1	22-11-2001
		EP 1282614 A1	12-02-2003
		WO 0187870 A1	22-11-2001
		US 2002037900 A1	28-03-2002
WO 9924399 A	20-05-1999	AT 231837 T	15-02-2003
		AU 748843 B2	13-06-2002
		AU 1046999 A	31-05-1999
		BR 9814147 A	03-10-2000
		CA 2308359 A1	20-05-1999
		CN 1283183 T	07-02-2001
		DE 69811111 D1	06-03-2003
		DE 69811111 T2	24-07-2003
		DK 1030836 T3	26-05-2003
		EP 1030836 A1	30-08-2000
		ES 2190115 T3	16-07-2003
		WO 9924399 A1	20-05-1999
		HU 0100152 A2	28-02-2002
		JP 2001522832 T	20-11-2001
		NO 20002440 A	11-05-2000
		NZ 504387 A	25-10-2002
		PL 340551 A1	12-02-2001
		US 6187924 B1	13-02-2001
		ZA 9810360 A	12-11-1999
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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. 100755
14
PCT/GB 03/02982

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/445 A61P37/00 C07D413/12 C07D401/12 C07D211/96
C07D401/14 C07D495/04 C07D409/12

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K A61P

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

Electronic data bases 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.
X	WO 00 12478 A (ZENECA PHARMA SA ;TUCKER HOWARD (GB); WATERSON DAVID (GB); ZENECA) 9 March 2000 (2000-03-09) cited in the application claim 1	1-10
X	WO 01 87870 A (DARWIN DISCOVERY LTD) 22 November 2001 (2001-11-22) cited in the application claim 1	1-10
X	WO 99 24399 A (DARWIN DISCOVERY LTD) 20 May 1999 (1999-05-20) claim 1	1-10
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

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

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

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

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

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

"Z" document of member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 October 2003

Date of mailing of the international search report

15/10/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 2911 Patentstrasse 2
NL - 2200 HW Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-8040, Tx. 31 651 apo nl,
Fax (+31-70) 340-3010

Authorized officer

Johnson, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/GB 03/02982

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 12477 A (BRITISH BIOTECH PHARM ;MARTIN FIONNA MITCHELL (GB)) 9 March 2000 (2000-03-09) cited in the application claim 6	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l application No.
PCT/GB 03/02982

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 claims 9 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 8.4(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:

see additional sheet

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.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCTISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. Claims: 1(part), 2, 3-10 (part)

Compounds of formula (1) wherein B is an ortho-substituted monocyclic aryl or heteroaryl group.

2. Claims: 1, 3-10 (all part)

Compounds of formula (1) wherein B is a bicyclic aryl or heteroaryl group.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.
PCT/GB 03/02982

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0012478	A	09-03-2000	AU 764367 B2 14-08-2003
			AU 5524799 A 21-03-2000
			BE 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 0187870	A	22-11-2001	AU 5854001 A 26-11-2001
			CA 2409035 A1 22-11-2001
			EP 1282614 A1 12-02-2003
			WO 0187870 A1 22-11-2001
			US 2002037900 A1 28-03-2002
WO 9924399	A	20-05-1999	AT 231837 T 15-02-2003
			AU 748843 B2 13-06-2002
			AU 1046999 A 31-05-1999
			BR 9814147 A 03-10-2000
			CA 2308359 A1 20-05-1999
			CN 1283183 T 07-02-2001
			DE 69811111 D1 06-03-2003
			DE 69811111 T2 24-07-2003
			DK 1030836 T3 26-05-2003
			EP 1030836 A1 30-08-2000
			ES 2190115 T3 16-07-2003
			WO 9924399 A1 20-05-1999
			HU 0100152 A2 28-02-2002
			JP 2001522832 T 20-11-2001
			NO 20002440 A 11-05-2000
			NZ 504387 A 25-10-2002
			PL 340551 A1 12-02-2001
			US 6187924 B1 13-02-2001
			ZA 9810360 A 12-11-1999
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

(12) 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 2004/006926 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: A61K 31/445, A61P 37/00, C07D 413/12, 401/12, 211/96, 401/14, 495/04, 409/12

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

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/GB2003/002982

(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.

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

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
0216383.0 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 Eursiática (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).

Publicado:

-- con reporte de búsqueda internacional

(71) Solicitante (para Madagascar solamente):
ASTRAZENECA UK LIMITED [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, Londres, Greater Londres W1K 1LN (GB).

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.

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): 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). WATERSON, David [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB). FINLAY, Maurice, Raymond, Verschoyle [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB).

(54) Título: DERIVADOS DE SULFONILPIPERIDINA QUE CONTIENEN UN GRUPO ARILO O HETEROARILO PARA USO COMO INHIBIDORES DE LA MATRIZ DE LA METALOPROTEINASA"

(57) Resumen: Un compuesto de fórmula (I), en donde B es un grupo arilo o heteriarilo monocíclico orto sustituido o un grupo arilo o heteriarilo bicíclico; útil en la inhibición de una o más metaloproteinasas, 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 2004/006926 A1

(51) International Patent Classification: A61K 31/445,
A61P 37/00, C07D 413/12, 401/12, 211/96, 401/14,
495/04, 409/12

(21) International Application Number:
PCT/GB2003/002982

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Date:
0216383.0 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, GI, 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, PI, 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 [SH/SE]; Sodertalje, S-151 85 (SE).

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for I/S only): BURROWS,
Jeremy, Nicholas [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley,
Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB).

TUCKER, Howard [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alder-
ley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG
(GB). WATERSON, David [GB/GB]; AstraZeneca R &
D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10
4TG (GB). FINLAY, Maurice, Raymond, Verschoyle
[GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park,
Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB).

(74) Agent: ASTRAZENECA; Global Intellectual Property,
Merseyde, 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, 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, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

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

WO 2004/006926 A1

(54) Title: SULFONYLPIPERIDINE DERIVATIVES CONTAINING AN ARYL OR HETEROARYL GROUP FOR USE AS
MATRIX METALLOPROTEINASE INHIBITORS

(57) Abstract: A compound of formula (I), wherein B is an ortho substituted monocyclic aryl or heteroaryl group or a bicyclic aryl
or heteroaryl group; useful in the inhibition of one or more metalloproteinases, and in particular TACE.

21

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)
(Reporte de acuerdo con la notificación del el Presidente de la EPO publicada en el OJ11/2001)

Registro de referencia del solicitante o agente 100755-1 WO	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Forma PCT/IPEA/416)	
Solicitud Internacional No. PCT/GB 03/02982	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 A61K31/445		
Solicitante ASTRAZENECA AB y col.		

1. Este reporte 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 <u> 2 </u> hojas, incluyendo esta carátula. ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, hojas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas 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 hojas.	
3. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: I ☒ Bases de la opinión 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 la Regla 66.2(a) (ii) con 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 26/05/2004
Nombre y dirección de la IPEA/ Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Funcionario autorizado GELLIE B R Teléfono No. +49 89 2399-2828

22

I. Fundamento del Reporte

El fundamento del examen preliminar internacional es la solicitud tal como fue presentada originalmente.

III. No-establecimiento de opinión con respecto a novedad, paso inventivo y aplicabilidad industrial

El asunto de si una invención reivindicada parece ser novedosa, implicar un paso inventivo, o ser industrialmente aplicable no ha sido objeto de examen preliminar internacional con respecto a reivindicaciones que no han sido buscadas (Artículo 17(2) (a) ó (3) y Regla 66.1 (e) PCT); ver también reporte de búsqueda internacional).

V. Declaración razonada bajo la Regla 66.2 (a) (II) con respecto a novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial

Hasta el punto que el examen preliminar internacional se haya llevado a cabo (ver III anterior) se resalta lo anterior:

A la luz de los documentos mencionados en el reporte de búsqueda internacional, se considera que la invención, según lo definido en por lo menos algunas de las reivindicaciones que han sido objeto de reporte de búsqueda internacional, no parece cumplir con el criterio mencionado en el Artículo 33 (1) PCT, es decir, no parece ser novedosa y/o implicar un paso inventivo (ver reporte de búsqueda internacional, en particular los documentos mencionados X y/o Y y referencias correspondientes de reivindicación).

PATENT COOPERATION TREATY

08 JUN 2004

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

LINDENROTH, Margareta
ASTRAZENECA
Global Intellectual Property
Mercedes, Alderley Park
Macclesfield
Cheshire SK10 4TG
GRANDE BRETAGNE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

01/06/2004

Applicant's or agent's file reference

100755-1 WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/GB03/02982

International filing date (day/month/year)

09/07/2003

Priority date (day/month/year)

13/07/2002

Applicant

ASTRAZENECA AB et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(3)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the IPEA;



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523636 eppm d
Fax: (+49-89) 2399-4465

Authorized officer

KEMLE S Y G

Tel. (+49-89) 2399 2828

Form PCT/IPEA/416 (August 2002) P20473



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalised Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference 100755-1 WO	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPBA/416)	
International application No. PCT/GB03/02982	International filing date (day/month/year) 09/07/2003	Priority date (day/month/year) 13/07/2002
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K31/445		
Applicant ASTRAZENECA AB et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consists of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- 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 Article 35(2) 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 26/05/2004
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 openu d Fax: (+49-89) 2399-4465	Authorized officer GELLIE B R Tel. (+49-89) 2399 2828

Form PCT/IPBA/409 (cover sheet) P20476 (October 2002)



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No.

PCT/GB03/02982

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

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

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT); see also international search report).

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

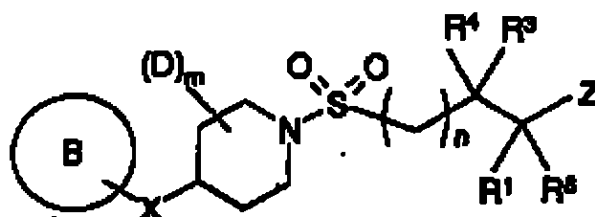
To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims, which have been the subject of an international search report, does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).

**DERIVADOS DE SULFONILPIPERIDINA QUE CONTIENEN UN GRUPO
ARILO O HETEROARILO PARA USO COMO INHIBIDORES DE LA
MATRIZ DE LA METALOPROTEINASA**

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Un compuesto de formula (I):



formula (1)

en donde B es un grupo arilo o heteriarilo monocíclico orto sustituido o un grupo arilo o heteriarilo bicíclico; útil en la inhibición de una o más metaloproteinasas, y en particular TACE.

**DERIVADOS DE SULFONILPIPERIDINA QUE CONTIENEN UN GRUPO
ARILO O HETEROARILO PARA USO COMO INHIBIDORES DE LA
MATRIZ DE LA METALOPROTEINASA**

La presente invención está relacionada con compuestos útiles en la inhibición de metaloproteinasas y en particular, con composiciones farmacéuticas que los comprenden, así como su uso.

Los compuestos de esta invención son inhibidores de una o más enzimas de metaloproteinasa y son particularmente efectivos como inhibidores de TACE (Enzima Convertidora de $\text{TNF}\alpha$). Las metaloproteinasas son una superfamilia de proteinasas (enzimas) cuyo número, en los últimos años se ha incrementado dramáticamente. Con base en la consideraciones estructurales y funcionales, estas enzimas han sido clasificadas en familias y subfamilias como se describe en N.M. Hooper (194) FEBS Letters 354: 1-6. Ejemplos de metaloproteinasas incluyen las matrices de metaloproteinasas (MMP) tales como colagenasas (MMP1, MMP8, MMP13), las gelatinasas (MMP2, MMP9), las estromelisininas (MMP3, MMP10, MMP11), matrilisina (MMP7), metaloelastasa (MMP12), enamelisina (MMP19), las MT-MMPs (MMP14, MMP15, MMP16, MMP17); la reprotisina o adamalisina o familia MDC que incluye las secretasas y shedasas tales como enzimas convertidoras de TNF (ADAM10 y TACE); la familia astacina que incluye enzimas tales como proteína procesadora de procolágeno (PCP); y otras metaloproteinasas tales como agreganasa, la familia de enzimas convertidoras de endotelina y la familia de enzimas convertidoras de angiotensina.

Se cree que las metaloproteinasas son importantes en una plétora de procesos de enfermedades fisiológicas que involucran el remodelamiento del tejido tales como desarrollo embrionario, formación de hueso y remodelamiento uterino durante la menstruación. Esto se base en la habilidad de las metaloproteinasas para clivar un amplio rango de sustratos de matriz tales como colágeno, proteoglican y fibrotectina. También se cree que las metaloproteinasas son importantes en el procesamiento, o secreción de mediadores de célula biológicamente importantes, tales como el factor de

23

necrosis tumoral (TNF); y el procesamiento de proteólisis post translacional, o vertimiento, de proteínas de membrana biológicamente importantes, tales como receptor CD23 de IgE de baja afinidad (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 de enfermedad. La inhibición de la actividad de una o más metaloproteinasas puede bien ser de beneficio en estas condiciones de enfermedad, por ejemplo: varias enfermedades inflamatorias y alérgicas tales como, inflamación de las articulaciones (especialmente artritis reumatoidea, osteoartritis y gota), inflamación del tracto gastro-intestinal (especialmente enfermedad de intestino inflamatorio, colitis ulcerativa y gastritis), inflamación de la piel (especialmente soriasis, eczema y dermatitis); en metástasis invasión de tumor; en enfermedad asociada con degradación no controlada de la matriz extracelular como osteoartritis; en enfermedad de resorción del hueso (como osteoporosis y enfermedad de Pager)); en enfermedades asociadas con angiogénesis aberrante; remodelación de colágeno mejorado asociado con diabetes, enfermedad periodontal (como gingivitis), ulceración corneal, ulceración de la piel, condiciones post-operatorias (tales como anastomosis colónica) y curación de heridas dérmicas; enfermedades desmielinación del sistema nervioso central y periférico (tales como esclerosis múltiple); enfermedad de Alzheimer; y remodelación de matriz extracelular observado en enfermedades cardiovasculares tales como restenosis y arterosclerosis.

Se conoce un número de inhibidores de metaloproteinasas; 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 son de interés particular para la inhibición de TACE. Los compuestos de esta invención tienen propiedades de potencia y/o farmacocinética benéficas.

TACE (también conocida como ADAM17) que ha sido aislada y clonada [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 adamalisina, de metaloproteinasas. La TACE ha mostrado ser la responsable del clivaje de

pro-TNF α , una proteína de enlace de membrana de 26kDa para liberar la TNF α soluble biológicamente activa de 17kDa. [Schlondorff *et al.* (2000) *Biochem. J.* 347: 131-138]. El mRNA de la TACE se encuentra en muchos tejidos, sin embargo la TNF α es producida principalmente por monolitos, macrófagos y T linfocitos activados. La TNF α ha estado implicada en un amplio rango de procesos inflamatorios pro-inflamatorios incluyendo inducción de adhesión de moléculas y quimoquinas para promover el tráfico de células, la inducción de enzimas destructoras de matriz, activación de fibroblastos para producir prostaglandinas y activación del sistema inmune [Aggarwal *et al* (1996) *Eur. Cytoquine Netw.* 7:93-124]. El uso clínico de los biológicos anti-TNF ha mostrado que la TNF α juega un papel importante en un rango de enfermedades inflamatorias incluyendo artritis reumatoidea, 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 también ha estado implicada en el vertimiento de otras proteínas de enlace de membrana incluyendo receptores TGF α , p75 & p55 TNF, proteínas precursoras L-selectina y amiloide [Black (2002) *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 34:1-5]. La biología de la inhibición de TACE ha sido revisada recientemente y muestra que la TACE tiene un papel central en la producción de TNF α e inhibidores de TACE selectivos que tienen igual y posiblemente mayor eficacia en modelo de artritis inducida de colágeno de RA que las estrategias que neutralizan directamente la TNF α [Newton *et al* (2001) *Ann. Rheum. Dis.* 60: iii25-iii32].

Por lo tanto, puede esperarse que un inhibidor de TACE muestre eficacia en toda enfermedad en donde la TNF α ha estado implicada incluyendo, pero sin limitarse, a enfermedades inflamatorias incluyendo artritis reumatoidea y soriasis, enfermedades autoinmunes, enfermedades alérgicas/atópicas, rechazo de transplante, injerto versus enfermedad huésped, enfermedad cardiovascular, lesión de reperfusión y malignidad.

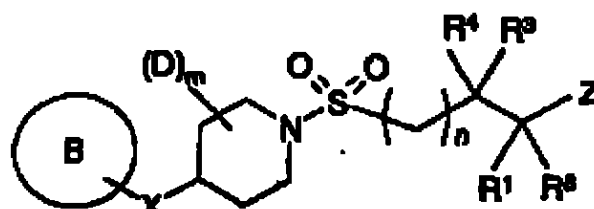
Los compuestos que inhiben la matriz de las metaloproteinasas ya son conocidos en la técnica. WO 00/12477 revela derivados de ácidos hidroxámicos que son inhibidores de la matriz de las metaloproteinasas; WO 00/12478 revela anilpiperazinas que son útiles en la inhibición de la matriz de las metaloproteinasas y son de interés particular en cuanto a la inhibición de

MMP13 y MMP19; y WO 01/87870 revela derivados de ácido hidroxámico que son inhibidores de la matriz de las metaloproteinasas incluyendo enzimas ADAM y ADAM-TS.

Sorprendentemente, hemos descubierto que una selección de compuestos son inhibidores muy potentes de TACE (ADAM17) y son particularmente notables por su selectividad inesperada para TACE sobre la matriz de las metaloproteinasas.

Adicionalmente se revelan compuestos adicionales efectivos.

Según un aspecto de la presente invención, se provee un compuesto de formula (1):



formula (1)

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

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

en donde R_1 es hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquenilo C_{5-7} , arilo, heteroarilo y heterociclilo, en donde el grupo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , cicloalquilo C_{3-6} (opcionalmente sustituido por uno o más R^{17}), arilo (opcionalmente sustituido por uno o más R^{17}), heteroarilo (opcionalmente sustituido por uno o más R^{17}), heterociclilo, alcoxi C_{1-4} carbonilo, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^2$, $-\text{SOR}^2$, $-\text{SO}_2\text{R}^2$, $-\text{COR}^2$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^{16}\text{COR}^5$, $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ y $-\text{NR}^{16}\text{SO}_2\text{R}^2$;

R¹⁶ es hidrógeno o alquiloC₁₋₃;

R¹⁷ es seleccionado de halo, alquiloC₁₋₆, cicloalquiloC₃₋₆ y alcoxiC₁₋₆;

R² es grupo seleccionado de alquiloC₁₋₆, cicloalquiloC₃₋₆, cicloalqueniloC₅₋₇; heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquiloC₁₋₄ y heteroarilalquiloC₁₋₄, en donde el grupo está opcionalmente sustituido por uno o más halo;

R⁵ es hidrógeno o un grupo seleccionado de alquiloC₁₋₆, cicloalquiloC₃₋₆, cicloalqueniloC₅₋₇; heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquiloC₁₋₄ y heteroarilalquiloC₁₋₄, en donde el grupo está opcionalmente sustituido por uno o más halo;

R⁶ es hidrógeno, alquiloC₁₋₆, cicloalquiloC₃₋₆;

o R⁵ y R⁶, junto con el nitrógeno al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico de 4- a 7- miembros;

en donde R⁸ es hidrógeno o un grupo seleccionado de alquiloC₁₋₆, cicloalquiloC₃₋₇, cicloalqueniloC₅₋₇ y heterociclilo, en donde el grupo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de *halo, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi* y alquiloC₁₋₄;

o R¹ y R⁸, juntos forman un anillo heterocíclico saturado de 3- a 6- miembros; en donde R³ y R⁴ son independientemente hidrógeno, alquiloC₁₋₆, cicloalquiloC₃₋₆, cicloalqueniloC₅₋₇, heterociclilo, arilo o heteroarilo;

en donde n es 0 o 1;

en donde m es 0 o 1;

en donde D es hidrógeno, alquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₆ o flúor;

en donde X es O, S, SO o SO₂;

en donde B es un arilo o heteroarilo monocíclico, en donde cada uno está opcionalmente sustituido en una posición orto y está además opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente de nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, halo, alquiloC₁₋₄ (opcionalmente sustituido por R¹³), alqueniloC₂₋₄ (opcionalmente sustituido por R¹³), alquiniloC₂₋₄ (opcionalmente sustituido por R¹³), cicloalquiloC₃₋₆ (opcionalmente sustituido por R¹³), cicloalqueniloC₃₋₆ (opcionalmente sustituido por R¹³), fenilo (opcionalmente sustituido por halo o alquiloC₁₋₄), heterociclilo (opcionalmente sustituido por halo o alquiloC₁₋₄), alquilC₁₋₄tio, cicloalquilC₃₋₆tio, -SOR¹³, -SO₂R¹³, -SO₂NHR¹³, -SO₂NR¹³R¹⁴, -NHSO₂R¹³, -NR¹³SO₂R¹⁴, -NHCONHR¹³, -NHCONHR¹³R¹⁴, -OR¹³, ciano, -NR¹³R¹⁴, -CONR¹³R¹⁴ y -NHCOR¹³; o B es arilo o heteroarilo bicíclico, en donde cada uno está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente de nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, halo, alquiloC₁₋₄ (opcionalmente sustituido por R¹³), alqueniloC₂₋₄ (opcionalmente sustituido por R¹³), alquiniloC₂₋₄ (opcionalmente sustituido por R¹³), cicloalquiloC₃₋₆ (opcionalmente sustituido por R¹³), cicloalqueniloC₃₋₆ (opcionalmente sustituido por R¹³), fenilo (opcionalmente sustituido por halo o alquiloC₁₋₄), heteroarilo (opcionalmente sustituido por halo o alquiloC₁₋₄), heterocíclico (opcionalmente sustituido por halo o alquiloC₁₋₄), alquilC₁₋₄tio, cicloalquilC₃₋₆tio, -SOR¹³, -SO₂R¹³, -SO₂NHR¹³, -SO₂NR¹³R¹⁴, -NHSO₂R¹³, -NR¹³SO₂R¹⁴, -NHCONHR¹³, -NHCONHR¹³R¹⁴, -OR¹³, ciano, -NR¹³R¹⁴, -CONR¹³R¹⁴ y -NHCOR¹³;

R¹³ y R¹⁴ son independientemente hidrógeno, alquiloC₁₋₆ o cicloalquiloC₃₋₆;

o R¹³ y R¹⁴ junto con el nitrógeno al que están unidos, formar un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros.

En una realización preferida de la invención:

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

R¹⁵ es hidrógeno o alquiloC₁₋₃;

R₁ es hidrógeno o un grupo seleccionado de alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, cicloalquiloC₃₋₇, cicloalqueniloC₅₋₇, arilo y heteroarilo, en donde

el grupo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquiloC₁₋₄, alquenoC₂₋₄, alquiniloC₂₋₄, cicloalquiloC₃₋₆ (opcionalmente sustituido por uno o más R¹⁷), arilo (opcionalmente sustituido por uno o más R¹⁷), heteroarilo (opcionalmente sustituido por uno o más R¹⁷), heterociclilo, alcoxiC₁₋₄carbonilo, -OR⁵, -SR², -SOR², -SO₂R², -COR², -CO₂R⁵, -CONR⁵R⁶, -NR¹⁶COR⁵, -SO₂NR⁵R⁶ y -NR¹⁶SO₂R²;

R¹⁶ es hidrógeno o alquiloC₁₋₃;

R¹⁷ es seleccionado de halo, alquiloC₁₋₆, cicloalquiloC₃₋₆ y alcoxiC₁₋₆;

R² es grupo seleccionado de alquiloC₁₋₆, cicloalquiloC₃₋₆, cicloalquenoC₅₋₇; heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquiloC₁₋₄ y heteroarilalquiloC₁₋₄, en donde el grupo está opcionalmente sustituido por uno o más halo;

R⁵ es hidrógeno o un grupo seleccionado de alquiloC₁₋₆, cicloalquiloC₃₋₆, cicloalquenoC₅₋₇; heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquiloC₁₋₄ y heteroarilalquiloC₁₋₄, en donde el grupo está opcionalmente sustituido por uno o más halo;

R⁶ es hidrógeno, alquiloC₁₋₆, cicloalquiloC₃₋₆;

o R⁵ y R⁶, junto con el nitrógeno al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico de 4- a 7- miembros;

R⁶ es hidrógeno o un grupo seleccionado de alquiloC₁₋₆, cicloalquiloC₃₋₇ y cicloalquenoC₅₋₇, en donde el grupo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi y alquiloC₁₋₄;

R³ y R⁴ son ambos hidrógeno;

n es 0 o 1;

m es 0 o 1;

D es hidrógeno, alquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₆ o flúor;

X es O, S, SO o SO₂;

B es arilo o heteroarilo monocíclico, en donde cada uno está opcionalmente sustituido en una posición orto por, y está además opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente de nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, halo, alquiloC₁₋₄ (opcionalmente sustituido por R¹³), alqueniloC₂₋₄ (opcionalmente sustituido por R¹³), alquiniloC₂₋₄ (opcionalmente sustituido por R¹³), cicloalquiloC₃₋₆ (opcionalmente sustituido por R¹³), cicloalqueniloC₃₋₆ (opcionalmente sustituido por R¹³), fenilo (opcionalmente sustituido por halo o alquiloC₁₋₄), heterociclilo (opcionalmente sustituido por halo o alquiloC₁₋₄), alquilC₁₋₄tio, cicloalquilC₃₋₆tio, -SOR¹³, -SO₂R¹³, -SO₂NHR¹³, -SO₂NR¹³R¹⁴, -NHSO₂R¹³, -NR¹³SO₂R¹⁴, -NHCONHR¹³, -NHCONHR¹³R¹⁴, -OR¹³, ciano, -CONR¹³R¹⁴, -NHCOR¹³, -CO₂R¹³ y -CH₂CO₂R¹³;

o B es arilo o heteroarilo bicíclico, en donde cada uno está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente de nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, halo, alquiloC₁₋₄ (opcionalmente sustituido por R¹³), alqueniloC₂₋₄ (opcionalmente sustituido por R¹³), alquiniloC₂₋₄ (opcionalmente sustituido por R¹³), cicloalquiloC₃₋₆ (opcionalmente sustituido por R¹³), cicloalqueniloC₃₋₆ (opcionalmente sustituido por R¹³), alquilC₁₋₄tio, cicloalquilC₃₋₆tio, -SOR¹³, -SO₂R¹³, -SO₂NHR¹³, -SO₂NR¹³R¹⁴, -NHSO₂R¹³, -NR¹³SO₂R¹⁴, -NHCONHR¹³, -NHCONHR¹³R¹⁴, -OR¹³, ciano, -CONR¹³R¹⁴ y -NHCOR¹³;

R¹³ y R¹⁴ son independientemente hidrógeno, alquiloC₁₋₆ o cicloalquiloC₃₋₆;

o R¹³ y R¹⁴ junto con el nitrógeno al que están unidos, formar un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros.

Otro aspecto de la invención está relacionado con compuestos de formula (I) como los definidos anteriormente, o a una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

Se debe entender que, en la medida en que ciertos de los compuestos de formula (1) definidos anteriormente pueden existir en formas óptimamente activas o racémicas debido a uno o más átomos de carbono o azufre asimétricos, la invención incluye en su definición, cualquier forma

óptimamente activa o racémica que posee actividad de inhibición de metaloproteinasas y en particular actividad de inhibición de TACE. La síntesis de formas óptimamente activas se puede realizar mediante técnicas estándar de química orgánica bien conocidas en la técnica, por ejemplo, mediante síntesis a partir de materiales de partida óptimamente activos, o mediante resolución de una forma racémica. De igual forma, la actividad mencionada anteriormente puede ser evaluada usando técnicas de laboratorio estándar referidas de aquí en adelante.

Por lo tanto los compuestos de formula (1) están proveídos como enantiómeros, diastereómeros, isómeros geométricos y atropisómeros.

Se debe entender que dentro de la presente invención que un compuesto de formula (1) o una sal de este, puede exhibir el fenómeno de tautomerismo y que los dibujos de formulas dentro de esta descripción pueden representar solo una de las formas tautoméricas posibles. Se debe entender que la invención abarca cualquier forma tautomérica que tiene actividad de inhibición de metaloproteinasas, y en particular actividad de inhibición de TACE, y no debe interpretarse solamente a una cualquiera forma tautomérica usada en de los dibujos de las formulas. Los dibujos de las formulas dentro de la descripción pueden representar solo una de las formas tautoméricas posibles y se debe entender que la especificación abarca todas las formas tautoméricas posibles de los compuestos dibujados, no solo las formas que ha sido posible mostrar aquí gráficamente.

También se debe entender que ciertos compuestos de formula (1) y sales de estos pueden existir en formas solvatadas así como no solvatadas tales como, por ejemplo, formas hidratadas. Se debe entender que la invención abarca todas tales formas solvatadas que tienen actividad de inhibición de metaloproteinasas y en particular actividad de inhibición de TACE.

También se debe entender que ciertos compuestos de formula (1) pueden exhibir polimorfismo, y que la invención abarca todas dichas formas que poseen actividad de inhibición de metaloproteinasas y en particular actividad de inhibición de TACE.

La presente invención se relaciona con los compuestos de formula (1) como se definió aquí anteriormente, así como las sales de estos. Las sales para uso en composiciones farmacéuticas serán sales farmacéuticamente aceptables, pero otras sales pueden ser útiles en la producción de los compuestos de formula (1) y sus sales farmacéuticamente aceptables. Sales farmacéuticamente aceptables de la invención pueden por ejemplo, incluir sales de adición de ácido de los compuestos de formula (1) como se definió anteriormente, que son suficientemente básicas para formar tales sales. Tales sales de adición de ácido incluyen, pero no se limitan a sales de clorhidrato, bromhidrato, citrato y maleato, y sales formadas con ácido fosfórico y sulfúrico. Además, cuando los compuestos de formula (1) son suficientemente ácidos, las sales son sales de base, y los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, una sal de metal de álcali, por ejemplo sodio o potasio, una sal de metal alcalinotérreo, por ejemplo calcio o magnesio, o sal de amina orgánica, por ejemplo trietilamina o tris-(2-hidroxietil)amina.

Los compuestos de formula (1) también se pueden proveer como ésteres hidrolizables *in vivo*. Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de formula (1) que contiene un grupo carboxi o hidroxil es, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que es clivado en el cuerpo humano o animal para producir el ácido o alcohol base. Tales ésteres pueden ser identificados mediante la administración, por ejemplo, intravenosa a un animal de prueba, del compuesto bajo prueba y posterior examen del fluido del cuerpo del animal de prueba.

Ésteres farmacéuticamente aceptables adecuados para carboxi incluyen ésteres de alcoxiC₁₋₆metilo, por ejemplo metoximetilo, ésteres alcanoc₁₋₆iloximetilo, por ejemplo pivaloiloximetilo, ésteres ftalidilo, ésteres cicloC₃₋₆alcoxicarboniloxialquilC₁₋₆, por ejemplo 1-ciclohexilcarboniloxietilo; ésteres de 1,3-dioxolen-2-onilmetilo, por ejemplo 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetil; y ésteres de alcoxiC₁₋₆carboniloxietilo, por ejemplo 1-metoxycarboniloxietilo, y se pueden formar en cualquier grupo carbonilo en los compuestos de la invención.

Ésteres farmacéuticamente aceptables adecuados para hidroxil incluyen ésteres inorgánicos tales como ésteres de fosfato (incluyendo

ésteres de fosforamídico cíclico) y éteres de α -aciloxialquilo, y compuestos relacionados que, como resultado de la hidrólisis *in vivo* del rompimiento del éster producen los grupos hidroxilo base. Ejemplos de éteres α -aciloxialquilo incluyen acetoximetoxi y 2,2-dimetilpropioniloximetoxi. Una selección de éster hidrolizable *in vivo* que forma grupos para hidroxilo incluyen alcaniloC₁₋₁₀, por ejemplo formilo, acetilo; benzoilo; fenilacetilo; benzoilo sustituido y fenilacetilo; alcoxiC₁₋₁₀carbonilo (para dar ésteres de carbonato de alquilo), por ejemplo, etoxycarbonilo; di-(alquilo(C₁₋₄))carbamoilo y *N*-(di-(alquilo(C₁₋₄))aminoetil)-*N*-alquilo(C₁₋₄)carbamoilo (para dar carbamatos); di-(alquilo(C₁₋₄))aminoacetilo y carboxiacetilo. Ejemplos de sustituyentes de anillo sobre fenilacetilo y benzoilo incluyen aminometilo, alquilo(C₁₋₄)aminometilo y di-(alquilo(C₁₋₄))aminometilo, y morfolino o piperazino enlazado desde un átomo de nitrógeno del anillo mediante un grupo enlazante de metileno, a la posición 3- o 4- del anillo de benzoilo. Otros ésteres hidrolizables *in vivo* interesantes incluyen, por ejemplo, R^AC(O)Oalquilo(C₁₋₈)-CO-, en donde R^A es por ejemplo, benciloxi-alquilo(C₁₋₄), o fenilo). Sustituyentes adecuados sobre un grupo fenilo en dichos ésteres incluye, por ejemplo, 4-piperazino(C₁₋₄)-alquilo(C₁₋₄), piperazino-alquilo(C₁₋₄) y morfolino-alquilo(C₁₋₄).

En esta descripción, el término genérico "alquilo" incluye grupos alquilo de cadena lineal y cadena ramificada. Sin embargo referencias a grupos alquilo individuales tales como "propilo" son específicos para versión de cadena lineal solamente y referencias a grupos alquilo de cadena ramificada, tales como *terc*-butilo son específicos para la versión de cadena ramificada solamente. Por ejemplo, "alquiloC₁₋₃" incluye metilo, etilo, propilo e isopropilo, ejemplos de "alquiloC₁₋₄" incluyen los ejemplos de "alquiloC₁₋₃", butilo y *terc*-butilo, y ejemplos de "alquiloC₁₋₆" incluyen los ejemplos de "alquiloC₁₋₄" y adicionalmente pentilo, 2,3-dimetilpropilo, 3-metilbutilo y hexilo. Ejemplos de "alquiloC₁₋₂₀" incluyen los ejemplos de "alquiloC₁₋₆" y otros grupos alquilo de cadena lineal y ramificada. Una convención análoga se aplica a otros términos genéricos, por ejemplo, "alquenoC₂₋₄" incluye vinilo, alilo y 1-propenilo, y ejemplos de "alquenoC₂₋₆" incluyen los ejemplos de "alquenoC₂₋₄", y adicionalmente 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metilbut-2-enilo, 3-metilbut-1-enilo, 1-pentenilo, 3-pentenilo y 4-hexenilo. Ejemplos de "alquinoC₂₋₄" incluyen etinilo, 1-propinilo y 2-propinilo, y

ejemplos de "alquiniloC₂₋₆" incluyen los ejemplos de "alqueniloC₂₋₄" y además 3-butinilo, 2-pentinilo y 1-metilpent-2-inilo.

El término "cicloalquiloC₃₋₆" incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. El término "cicloalquiloC₃₋₇" incluye "cicloalquiloC₃₋₆" y adicionalmente cicloheptilo. El término "cicloalquiloC₃₋₁₀" incluye "cicloalquiloC₃₋₇" y además ciclooctilo, ciclononilo y ciclodexilo.

"Heterocicloalquilo" es un anillo monocíclico saturado de 3- a 10- miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno, en donde un nitrógeno o azufre del anillo puede estar oxidado al óxido(s) de N u óxido(s) de S.

"CicloalqueniloC₅₋₇" es un anillo monocíclico de 5 a 7- miembros que contiene 1, 2 o 3 enlaces dobles. Ejemplos son ciclopentenilo y ciclohexenilo.

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

Ejemplos de "alcoxiC₁₋₄" incluyen metoxi, etoxi, propoxi e isopropoxi. Ejemplos de "alcoxiC₁₋₆" incluyen los ejemplos de "alcoxiC₁₋₄" y adicionalmente pentiloxi, 1-etilpropoxi y hexiloxi. Ejemplos de "alcoxiC₁₋₄carbonilo" incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo e isopropoxicarbonilo. Ejemplos de "alquilC₁₋₄tio" incluyen metilitio, etiltio y propiltio. Ejemplos de "cicloalquilC₃₋₆tio" incluyen ciclopropiltio, ciclobutiltio y ciclopentiltio. Ejemplos de "N-alquilC₁₋₄carbamoilo" incluyen metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, propilcarbamoilo, isopropilcarbamoilo y butilcarbamoilo. Ejemplos de "N,N-(alquilC₁₋₄)₂carbamoilo" incluyen dimetilcarbamoilo, metil(etil)carbamoilo y dietilcarbamoilo.

Ejemplos de "arilo" son fenilo y naftilo. Un ejemplo de "arilo monocíclico" es fenilo y un ejemplo de "arilo bicíclico" es naftilo.

Ejemplos de "aril-alquiloC₁₋₄" son bencilo, feniletilo, naftilmetilo y naftiletilo.

"Heteroarilo" es un anillo arilo monocíclico o bicíclico que contiene de 5 a 10 átomos de anillo de los cuales 1, 2, 3 o 4 átomos de anillo son seleccionados nitrógeno, azufre u oxígeno, en donde un átomo de nitrógeno puede estar oxidado. Ejemplos de heteroarilo son piridilo, imidazolilo, quinolinilo, cinolilo, pirimidinilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo y pirazinilo. Preferiblemente heteroarilo es piridilo, imidazolilo, quinolinilo, pirimidinilo, tienilo, pirazolilo, tiazolilo, oxazolilo e isoxazolilo. Más preferiblemente heteroarilo es piridilo, pirimidinilo, tienilo, quinolinilo, tieno[2,3-*d*]pirimidinilo y tieno[3,2-*d*]pirimidinilo. Ejemplos de "heteroarilo monocíclico" son piridilo, imidazolilo, pirimidinilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo y pirazinilo. Ejemplos de "heteroarilo bicíclico" son quinolinilo, cinolinilo, tieno[2,3-*d*]pirimidinilo y tieno[3,2-*b*]piridilo.

Ejemplos de "heteroariloalquiloC₁₋₄" son piridilmetilo, piridiletilo, pirimidiniletilo, pirimidinilpropilo, quinolinilpropilo y oxazolilmetilo.

"Heterociclilo" es un anillo saturado, parcialmente saturado o insaturado, monocíclico o bicíclico que contiene de 4 a 12 átomos de los cuales 1, 2, 3 o 4 átomos del anillo son seleccionados de nitrógeno, azufre o oxígeno, que pueden, a menos que se especifique de otra forma, estar enlazados a carbono o nitrógeno, en donde un grupo -CH₂- puede opcionalmente ser reemplazado por un -C(O)-, un nitrógeno del anillo o átomo de azufre puede estar opcionalmente oxidado para formar el óxido(s) de N u óxido(s) de S y un grupo -NH puede estar opcionalmente sustituido por acetilo, formilo, metilo o mesilo. Ejemplos y valores adecuados del término "heterociclilo" son piperidinilo, *N*-acetilpiperidinilo, *N*-metilpiperidinilo, piperazinilo, *N*-mesilpiperazinilo, *N*-formilpiperazinilo, homopiperazinilo, azetidínilo, oxatanilo, morfolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, indolinilo, piranilo, dihidro-2*H*-piranilo, tetrahydrofuranilo, 2,2-dimetil-1,3-dioxolanilo y 3,4-dimetilendioxibencilo. Valores preferidos son 3,4-dihidro-2*H*-piran-5-ilo, tetrahydrofuran-2-ilo, 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-2-ilo y 3,4-dimetilendioxobencilo.

Anillos heterocíclicos son anillos que contienen 1, 2 o 3 átomos de anillos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Anillos "heterocíclicos de 5 a 7- miembros" son pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, homopiperidinilo, homopiperazinilo, tiomorfolinilo, tiopiranilo y morfolinilo.

Anillos "heterocíclicos de 4 a 7- miembros" incluyen los ejemplos de anillos "heterocíclicos de 5 a 7- miembros" y adicionalmente azetidínilo.

Anillos "heterocíclicos saturados de 3 a 6- miembros" son oxiranilo, aziridinilo, tíirano, azetidínilo, oxetanilo, tietanilo, tetrahidrotienilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidro-2H-piranilo, tetrahidro-2H-tiopiranilo y piperidinilo y un nitrógeno del anillo puede estar sustituido por un grupo seleccionado de formilo, acetilo y mesilo.

Un anillo "carbocíclico de 3 a 6- miembros" es un anillo saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 3 a 6 átomos de carbono del anillo. Ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopent-3-enilo, ciclohexilo y ciclopent-2-enilo.

Cuando se seleccionan sustituyentes opcionales de "uno o más" grupos o sustituyentes, se debe entender que esta definición incluye todos los sustituyentes que son seleccionados de uno de los grupos especificados o los sustituyentes que son seleccionados 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" también puede significar "1 o 2".

Cuando el anillo o heteroanillo monocíclico está sustituido en "una posición orto", se debe entender que el sustituyente está enlazado a un átomo del anillo que está inmediatamente adyacente al átomo del anillo radical (en donde el átomo del anillo radical es el átomo del anillo enlazado a X). Por ejemplo un sustituyente orto sobre pirrol-2-ilo estaría localizado en la posición 1 (sobre el nitrógeno del anillo) o en la posición 3 (sobre el carbono del anillo). De igual forma, para pirid-3-ilo, un sustituyente orto estaría localizado en la posición 2 o posición 4 (sobre un carbono del anillo), y para pirid-2-ilo, un sustituyente orto estaría localizado en la posición 3 (sobre un carbono del anillo). Para fenilo, un sustituyente orto estaría localizado en la posición 2 o posición 6.

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

Valores preferidos de Z, R¹, R³, R⁴, R⁸, n, m, D, X, y B son los siguientes. Tales valores se pueden usar cuando sea apropiado con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o realizaciones definidas anteriormente y posteriormente.

En un aspecto de la presente invención se provee un compuesto de formula (1) como se describió anteriormente, en donde Z es -CONR¹⁵OH. En otro aspecto de la invención Z es -N(OH)CHO.

En un aspecto de la invención R¹⁵ es hidrógeno, metilo, etilo o isopropilo. En otro aspecto R¹⁵ es hidrógeno. En un aspecto adicional R¹⁵ es metilo, etilo o isopropilo.

En un aspecto de la invención R¹ es hidrógeno o un grupo seleccionado de alquiloC₁₋₈, alquiniloC₂₋₈, cicloalquiloC₃₋₇, arilo y heteroarilo, en donde el grupo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, nitro, ciano, trifluorometilo, alquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₆, arilo (opcionalmente sustituido por R¹⁷), heteroarilo (opcionalmente sustituido por R¹⁷), alcoxiC₁₋₄carbonilo, -OR⁵, -SR², -SOR², -SO₂R², -COR², -CO₂R⁵ y -NR¹⁶COR⁵. En otro aspecto R¹ es un grupo seleccionado de alquiloC₁₋₈, arilo y heteroarilo, estando cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₈ (opcionalmente sustituido por R¹⁷), arilo (opcionalmente sustituido por R¹⁷) y heteroarilo (opcionalmente sustituido por R¹⁷). En otro aspecto R¹ es un grupo seleccionado de alquiloC₁₋₈, cicloalquiloC₃₋₈, arilo, heteroarilo y alquiloC₁₋₈ sustituido por arilo o heteroarilo, en donde cualquier grupo R¹ está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alcoxiC₁₋₄, alquiloC₁₋₄ y cicloalquiloC₃₋₈. En otro aspecto de la invención R¹ es hidrógeno o un grupo seleccionado de metilo, etilo, propilo, isopropilo, *tert*-butilo, isobutilo, etinilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, naftilo, piridilo, tienilo, pirimidinilo, quinolinilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo e imidazolilo, en donde el grupo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de flúor, cloro, bromo, nitro, ciano, trifluorometilo, metilo, etilo, cicloalquiloC₃₋₈, fenilo (opcionalmente sustituido por halo o alquiloC₁₋₄),

pirimidinilo (opcionalmente sustituido por halo o alquilo_{C1-4}), alcoxi_{C1-4}carbonilo, -OR⁵, -SR², -SOR², -SO₂R², -COR², -CO₂R⁵ y -NR¹⁶COR⁵. En un aspecto adicional de la invención R¹ es seleccionado de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *terc*-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-bromofenilo, 4-(metoxycarbonil)fenilo, 4-benciloxifenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-(4-clorofenoxy)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, etinilo, metoximetilo, tiazol-2-ilo, oxazol-2-ilo, isoxazol-5-ilo, 4,4-difluorociclohexilo, pirimidin-2-ilmetilo, 2-pirimidin-2-iletilo, 3-pirimidin-2-ilpropilo, 2,2,2-trifluorometilo, 3-bromo-4-hidroxifenilo, 4-fluoro-2-trifluorometilfenilo, pirid-2-ilo, pirid-3-ilo, pirid-4-ilo, imidazol-4-ilo, 1*H*-imidazol-4-ilo, pirazol-3-ilo, 1*H*-pirazol-3-ilo y (*N*-acetilamino)fenilo. En otro aspecto R¹ es propilo, ciclopentilo o piridilo opcionalmente sustituido por metilo, etilo, fenilo, piridilo o pirimidinilo. En un aspecto adicional R¹ es isobutilo, ciclopentilo, 3-(pirimidin-2-il)propilo, fenilo o pirid-3-ilo.

En un aspecto de la invención R¹⁶ es hidrógeno, metilo o etilo. En otro aspecto R¹⁶ es metilo o etilo. En otro aspecto R¹⁶ es hidrógeno.

En un aspecto R¹⁷ es halo o alquilo_{C1-4}. En otro aspecto R¹⁷ es flúor, cloro, bromo o metilo. En otro aspecto de la invención R¹⁷ es flúor o metilo.

En un aspecto de la invención R² es un grupo seleccionado de alquilo_{C1-6}, arilo y arilalquilo_{C1-4}, en donde el grupo está opcionalmente sustituido por halo. En otro aspecto R² es un grupo seleccionado de metilo, fenilo y bencilo, en donde el grupo está opcionalmente sustituido por cloro. En un aspecto de la invención R² es metilo.

En un aspecto de la invención R⁵ es hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo_{C1-6}, arilo y arilalquilo_{C1-4}, en donde el grupo está opcionalmente sustituido por halo. En otro aspecto R⁵ es hidrógeno o un

grupo seleccionado de metilo, fenilo y bencilo, en donde el grupo está 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^5 es hidrógeno, metilo, etilo, propilo o isopropilo. En un aspecto R^5 es hidrógeno.

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

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

En un aspecto de la invención X es O.

En un aspecto de la invención B es fenilo o piridilo, en donde cada uno está sustituido en una posición orto, y está adicionalmente opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente de cloro, flúor, bromo, trifluorometilo, ciano, acetamido, propiloxi, metoxi, metilo, nitro, pirrolidinilcarbonilo, *N*-propilcarbamoilo, pirrolidinilo, piperidinilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirimidinilo y piridilo; o B es naftilo, quinolinilo, 1,6-naftiridinilo, tieno[2,3-*d*]pirimidinilo, tieno[3,2-*d*]pirimidinilo o tieno[3,2-*b*]piridilo, estando cada uno opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente de cloro, flúor, bromo, trifluorometilo, ciano, acetamido, propiloxi, metoxi, metilo, nitro, pirrolidinilcarbonilo, *N*-propilcarbamoilo, pirrolidinilo, piperidinilo, isoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo,

pirimidinilo y piridilo. En un aspecto de la invención B es fenilo o piridilo, en donde cada uno está sustituido en una posición orto por, y está adicionalmente opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente de cloro, flúor, bromo, trifluorometilo, ciano, acetamido, propiloxi, metoxi, etoxi, isopropoxi, metilo, etilo, propilo, isopropilo, nitro, pirrolidinilcarbonilo, *N*-propilcarbamoilo, *N*-isopropilcarbamoilo, *N*-etilcarbamoilo y *N*-metilcarbamoilo; o B es naftilo, quinolinilo, 1,6-naftiridinilo, tieno[2,3-*d*]pirimidinilo, tieno[3,2-*d*]pirimidinilo o tieno[3,2-*b*]piridilo, estando cada uno opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente de cloro, flúor, bromo, trifluorometilo, ciano, acetamido, propiloxi, metoxi, metilo, nitro, pirrolidinilcarbonilo y *N*-propilcarbamoilo. En otro aspecto B es fenilo o piridilo, en donde cada uno está sustituido en una posición orto, y está adicionalmente opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, ciano, alcoxiC₁₋₄, alquiloC₁₋₄, nitro, arilo, heteroarilo, heterociclilo, *N*-(alquiloC₁₋₄)carbamoilo y *N,N*-(alquiloC₁₋₄)₂carbamoilo; o B es naftilo, quinolinilo, tieno[2,3-*d*]pirimidinilo o tieno[3,2-*d*]pirimidinilo, estando cada uno opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, ciano, alcoxiC₁₋₄, alquiloC₁₋₄, arilo, heteroarilo, heterociclilo y nitro. En otro aspecto B es fenilo o piridilo, en donde cada uno está sustituido en una posición orto, y está adicionalmente opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, ciano, alcoxiC₁₋₄, alquiloC₁₋₄, nitro, *N*-(alquiloC₁₋₄)carbamoilo y *N,N*-(alquiloC₁₋₄)₂carbamoilo; o B es naftilo, quinolinilo, tieno[2,3-*d*]pirimidinilo o tieno[3,2-*d*]pirimidinilo, todos estando opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, ciano, alcoxiC₁₋₄, alquiloC₁₋₄ y nitro. En un aspecto de la invención B es fenilo o piridilo, en donde cada uno está sustituido en una posición orto, y está adicionalmente opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente de cloro, flúor, bromo, trifluorometilo, ciano, isopropiloxi, metoxi, metilo, nitro, *N*-isopropilcarbamoilo, fenilo, piridilo, pirimidinilo, tienilo, isoxazolilo y piperidinilo; o B es naftilo, tieno[2,3-*d*]pirimidinilo o tieno[3,2-*d*]pirimidinilo, estando cada uno opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente de cloro, flúor, bromo, trifluorometilo, ciano, metoxi, metilo, nitro, fenilo, piridilo, pirimidinilo, tienilo, isoxazolilo y piperidinilo. En un aspecto de la invención B es fenilo o piridilo,

en donde cada uno está sustituido en una posición orto, y está adicionalmente opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente de cloro, flúor, bromo, trifluorometilo, ciano, isopropiloxi, metoxi, metilo, nitro y *N*-isopropilcarbamoilo; o B es naftilo, tieno[2,3-*d*]pirimidinilo o tieno[3,2-*d*]pirimidinilo, estando cada uno opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente de cloro, flúor, bromo, trifluorometilo, ciano, metoxi, metilo y nitro. En otro aspecto B es seleccionado de naftilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-cloro-4-trifluorometilfenilo, 2-bromo-4,6-difluorofenilo, 2-bromo-4-fluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2-cianofenilo, 2-bromofenilo, 2-clorofenilo, 2-acetamidofenilo, 2-(isopropiloxi)fenilo, 2-trifluorometilfenilo, 2-bromo-4-clorofenilo, 2-metoxi-4-metilfenilo, 4-cloro-2-nitrofenilo, 4-metil-2-nitrofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-nitrofenilo, 4-bromo-2-fluorofenilo, 2-metoxi-4-nitrofenilo, 2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenilo, 2-cloro-4-nitrofenilo, 2-(*N*-isopropil)carbamoilfenilo, 2-(pirrolidin-1-il)fenilo, 2-(piperidin-1-il)fenilo, 4-bromo-2-metoxifenilo, 2-fluoro-4-nitrofenilo, 2-cloro-4-bromofenilo, 2-cloro-4-metilfenilo, 2-cloro-4-metoxifenilo, 4-fluoro-2-metoxifenilo, 2-fluoro-4-clorofenilo, 4-fluoro-2-metilfenilo, 2-(isoxazol-5-il)fenilo, 3-cloropirid-2-ilo, quinolin-4-ilo, 7-cloroquinolin-4-ilo, 3-cianopirid-2-ilo, 8-cloroquinolin-4-ilo, 3-trifluorometilpirid-2-ilo, 3-cloro-5-trifluorometilpirid-2-ilo, 3,5-dicloropirid-2-ilo, 6-cloroquinolin-4-ilo, 5-metiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ilo, 7-metiltieno[3,2-*d*]pirimidin-4-ilo, 8-fluoroquinolin-4-ilo, 2-pirazol-2-ilfenilo, 4-cloro-2-(isoxazol-5-il)fenilo, 2-(isoxazol-5-il)-4-trifluorometilfenilo, 2-imidazo-5-ilfenilo, 2-(oxazol-5-il)fenilo, 2-(tiazol-5-il)fenilo, 2-(pirimidin-2-il)fenilo, 2-(pirid-2-il)fenilo, 6-fluoroquinolin-4-ilo, 2-metilquinolin-4-ilo, 6-cloro-2-metilquinolin-4-ilo, 1,6-naftiridin-4-ilo, tieno[3,2-*b*]pirid-7-ilo, 5-fluoro-2-(isoxazol-5-il)fenilo, 4-fluoro-2-(isoxazol-5-il)fenilo, 4-cloro-2-trifluorometilfenilo y 2-cloro-5-fluorofenilo. En otro aspecto B es 4-fluoro-(2-tiofenil)fenilo, 4-fluoro-2-(pirid-2-il)fenilo. En un aspecto adicional B es seleccionado de 2-cloro-4-trifluorometilfenilo, 2-bromo-4-fluorofenilo, 2-bromofenilo, 2-clorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2-(isopropiloxi)fenilo, 2-trifluorometilfenilo, 4-cloro-2-nitrofenilo, 4-metil-2-nitrofenilo, 2-metoxi-4-nitrofenilo, 2-(*N*-isopropil)carbamoilfenilo, 2-fluoro-4-nitrofenilo, 2-cloro-4-metilfenilo, 2-cloro-4-metoxifenilo, 4-fluoro-2-metoxifenilo, 2-fluoro-4-clorofenilo, 4-fluoro-2-metilfenilo, 3-cloropirid-2-ilo, 3-cianopirid-2-ilo, 8-cloroquinolin-4-ilo, 3-trifluorometilpirid-2-ilo, 3-cloro-5-trifluorometilpirid-2-ilo, 3,5-dicloropirid-2-ilo, 5-metiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ilo, 7-metiltieno[3,2-

d]pirimidin-4-ilo, naftilo, 2-bromo-4,6-difluorofenilo, 2-cianofenilo, 2-isoxazol-5-ilfenilo, 2-piperidin-1-ilfenilo, 4-fluoro-2-tien-3-ilfenilo y 4-fluoro-2-pirid-3-ilfenilo. En un aspecto adicional B es seleccionado de 2-cloro-4-trifluorometilfenilo, 2-bromo-4-fluorofenilo, 2-bromofenilo, 2-clorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2-(isopropiloxi)fenilo, 2-trifluorometilfenilo, 4-cloro-2-nitrofenilo, 4-metil-2-nitrofenilo, 2-metoxi-4-nitrofenilo, 2-(*N*-isopropil)carbamoilfenilo, 2-fluoro-4-nitrofenilo, 2-cloro-4-metilfenilo, 2-cloro-4-metoxifenilo, 4-fluoro-2-metoxifenilo, 2-fluoro-4-clorofenilo, 4-fluoro-2-metilfenilo, 3-cloropirid-2-ilo, 3-cianopirid-2-ilo, 8-cloroquinolin-4-ilo, 3-trifluorometilpirid-2-ilo, 3-cloro-5-trifluorometilpirid-2-ilo, 3,5-dicloropirid-2-ilo, 5-metiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-ilo, 7-metiltieno[3,2-*d*]pirimidin-4-ilo, naftilo, 2-bromo-4,6-difluorofenilo y 2-cianofenilo.

En un aspecto de la invención R^{13} es alquilo C_{1-8} . En otro aspecto R^{13} es metilo o isopropilo.

En un aspecto de la invención R^{14} es hidrógeno.

En un aspecto de la invención R^{13} y R^{14} junto con el átomo del nitrógeno al cual están unidos, forman pirrolidinilo o piperidinilo.

Una clase preferida de compuesto es de formula (1) en donde:

Z es $-N(OH)CHO$;

R_1 es hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo C_{1-8} , alquinilo C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo y heteroarilo, en donde el grupo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, nitro, ciano, trifluorometilo, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-8} , arilo (opcionalmente sustituido por R^{17}), heteroarilo (opcionalmente sustituido por R^{17}), alcoxi C_{1-4} carbonilo, $-OR^5$, $-SR^2$, $-SOR^2$, $-SO_2R^2$, $-COR^2$, $-CO_2R^5$ y $-NR^{16}COR^5$;

R^{16} es hidrógeno, metilo o etilo;

R^{17} es halo o alquilo C_{1-4} ;

R^2 es grupo seleccionado de alquilo C_{1-6} , arilo y arilalquilo C_{1-4} , en donde el grupo está opcionalmente sustituido por halo;

R^5 es hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo C_{1-6} , arilo y arilalquilo C_{1-4} , en donde el grupo está 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 flúor;

X es O;

B es fenilo o piridilo, en donde cada uno está sustituido en una posición orto, y está adicionalmente opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, ciano, alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , nitro, arilo, heteroarilo, heterociclilo, N -(alquilo C_{1-4})carbamoilo y N,N -(alquilo C_{1-4}) $_2$ carbamoilo; o B es naftilo, quinolinilo, tieno[2,3- d]pirimidinilo o tieno[3,2- d]pirimidinilo, estando todos opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, ciano, alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , arilo, heteroarilo, heterociclilo y nitro.

Otra clase preferida de compuesto es de formula (1) en donde:

Z es $-\text{CONR}^{15}(\text{OH})$;

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

R^1 es hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo C_{1-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-7} , arilo y heteroarilo, en donde el grupo está opcionalmente

sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, nitro, ciano, trifluorometilo, alquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₈, arilo (opcionalmente sustituido por R¹⁷), heteroarilo (opcionalmente sustituido por R¹⁷), alcoxiC₁₋₄carbonilo, -OR⁵, -SR², -SOR², -SO₂R², -COR², -CO₂R⁵ y -NR¹⁶COR⁵;

R¹⁶ es hidrógeno, metilo o etilo;

R¹⁷ es halo o alquiloC₁₋₄;

R² es grupo seleccionado de alquiloC₁₋₈, arilo y arilalquiloC₁₋₄, en donde el grupo está opcionalmente sustituido por halo;

R⁵ es hidrógeno o un grupo seleccionado de alquiloC₁₋₈, arilo y arilalquiloC₁₋₄, en donde el grupo está opcionalmente sustituido por halo;

R³ es hidrógeno;

R⁴ es hidrógeno;

R⁶ es hidrógeno;

n es 0;

m es 1;

D es hidrógeno, metilo o flúor;

X es O;

B es fenilo o piridilo, en donde cada uno está sustituido en una posición orto, y está adicionalmente opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, ciano, alcoxiC₁₋₄, alquiloC₁₋₄, nitro, arilo, heteroarilo, heterociclilo, N-(alquiloC₁₋₄)carbamoilo y N,N-(alquiloC₁₋₄)₂carbamoilo; o B es naftilo, quinolinilo, tieno[2,3-d]pirimidinilo o tieno[3,2-d]pirimidinilo, estando todos opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, ciano, alcoxiC₁₋₄, alquiloC₁₋₄, arilo, heteroarilo, heterociclilo y nitro.

Otra clase preferida es de un compuesto de formula (1), en donde:

Z es -CONHOH o -N(OH)CHO;

R^1 es un grupo seleccionado de alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo y heteroarilo y alquilo C_{1-6} sustituido por arilo o heteroarilo, en donde cualquier grupo R^1 está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6} ;

R^3 es hidrógeno;

R^4 es hidrógeno;

R^6 es hidrógeno;

n es 0;

m es 1;

D es hidrógeno;

X es O; y

B es fenilo o piridilo, en donde cada uno está sustituido en una posición orto, y está adicionalmente opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, ciano, alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , nitro, N -(alquilo C_{1-4})carbamoilo y N,N -(alquilo C_{1-4})₂carbamoilo; o B es naftilo, quinolinilo, tieno[2,3- d]pirimidinilo o tieno[3,2- d]pirimidinilo, estando todos opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, ciano, alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} , y nitro.

Otra clase preferida es de un compuesto de formula (1), en donde:

Z es $-\text{CONHOH}$ o N(OH)CHO ;

R^1 es un grupo seleccionado de alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo, heteroarilo y alquilo C_{1-6} sustituido por arilo o heteroarilo, en donde cualquier grupo R^1 está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6} ;

R^3 es hidrógeno;

R^4 es hidrógeno;

R^6 es hidrógeno;

n es 0;

m es 1;

D es hidrógeno;

B es fenilo o piridilo, en donde cada uno está sustituido en una posición orto, y está adicionalmente opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente de cloro, flúor, bromo, trifluorometilo, ciano, isopropiloxi, metoxi, metilo, nitro, *N*-isopropilcarbamoilo, fenilo, piridilo, pirimidinilo, tienilo, isoxazolilo y piperidinilo; o B es naftilo, tieno[2,3-*d*]pirimidinilo o tieno[3,2-*d*]pirimidinilo, estando cada uno opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente de cloro, flúor, bromo, trifluorometilo, ciano, metoxi, metilo, nitro, fenilo, piridilo, pirimidinilo, tienilo, isoxazolilo y piperidinilo.

Otra clase preferida es de un compuesto de formula (1), en donde:

Z es $-\text{CONHOH}$ o $-\text{N(OH)CHO}$;

R¹ es propilo, ciclopentilo, fenilo o piridilo opcionalmente sustituido por metilo, etilo, fenilo, piridilo o pirimidinilo;

R³ es hidrógeno;

R⁴ es hidrógeno;

R⁸ es hidrógeno;

n es 0;

m es 1;

D es hidrógeno;

X es O; y

B es fenilo o piridilo, en donde cada uno está sustituido en una posición orto, y está adicionalmente opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente de cloro, flúor, bromo, trifluorometilo, ciano, isoprpiłoxi, metilo y *N*-isopropilcarbamoilo; o B es naftilo, tieno[2,3-*d*]pirimidinilo o tieno[3,2-*d*]pirimidinilo, estando cada uno opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente de cloro, flúor, bromo, trifluorometilo, ciano, metoxi, metilo y nitro.

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

1-([4-(1-naftiloxy)piperidin-1-il]sulfonil)metil)-4-pirimidin-2-ilbutil(hidroxi)formamida;

1-([4-(2-cloro-4-fluorofenoxi)piperidin-1-il]sulfonil)metil)-4-pirimidin-2-ilbutil(hidroxi)formamida;

1-([4-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)piperidin-1-il]sulfonil)metil)-4-pirimidin-2-ilbutil(hidroxi)formamida;

1-([4-(2-bromo-4,6-difluorofenoxi)piperidin-1-il]sulfonil)metil)-4-pirimidin-2-ilbutil(hidroxi)formamida;

1-([4-(2-bromo-4-fluorofenoxi)piperidin-1-il]sulfonil)metil)-4-pirimidin-2-ilbutil(hidroxi)formamida;

1-([4-(2,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]sulfonil)metil)-4-pirimidin-2-ilbutil(hidroxi)formamida;

1-([4-(2-cianofenoxi)piperidin-1-il]sulfonil)metil)-4-pirimidin-2-ilbutil(hidroxi)formamida;

2-([4-(2-cianofenoxi)piperidin-1-il]sulfonil)-1-feniletil(hidroxi)formamida;

2-([4-(2-bromofenoxi)piperidin-1-il]sulfonil)-1-feniletil(hidroxi)formamida;

2-([4-(2-clorofenoxi)piperidin-1-il]sulfonil)-1-feniletil(hidroxi)formamida;

2-([4-(2-cloro-4-fluorofenoxi)piperidin-1-il]sulfonil)-1-feniletil(hidroxi)formamida;

2-([4-(2,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]sulfonil)-1-feniletil(hidroxi)formamida;

2-([4-(2-acetamidofenoxi)piperidin-1-il]sulfonil)-1-feniletil(hidroxi)formamida;

2-[[4-(2-isopropoxifenoxi)piperidin-1-il]sulfonil]-1-feniletil(hidroxi)formamida;

2-[[4-[2-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-il]sulfonil]-1-feniletil(hidroxi)formamida;

2-[[4-(2-bromo-4-clorofenoxi)piperidin-1-il]sulfonil]-1-feniletil(hidroxi)formamida;

2-[[4-(2-metoxi-4-metilfenoxi)piperidin-1-il]sulfonil]-1-feniletil(hidroxi)formamida;

2-[[4-(4-cloro-2-nitrofenoxi)piperidin-1-il]sulfonil]-1-feniletil(hidroxi)formamida;

2-[[4-(4-metil-2-nitrofenoxi)piperidin-1-il]sulfonil]-1-feniletil(hidroxi)formamida;

2-[[4-(2,4-difluorofenoxi)piperidin-1-il]sulfonil]-1-feniletil(hidroxi)formamida;

2-[[4-(2-bromo-4-fluorofenoxi)piperidin-1-il]sulfonil]-1-feniletil(hidroxi)formamida;

2-[[4-(2-nitrofenoxi)piperidin-1-il]sulfonil]-1-feniletil(hidroxi)formamida;

2-[[4-(4-bromo-2-fluorofenoxi)piperidin-1-il]sulfonil]-1-feniletil(hidroxi)formamida;

2-[[4-(2-metoxi-4-nitrofenoxi)piperidin-1-il]sulfonil]-1-feniletil(hidroxi)formamida;

2-[[4-[2-(pirrolidin-1-ilcarbonil)fenoxi]piperidin-1-il]sulfonil]-1-feniletil(hidroxi)formamida;

2-[[4-(2-cloro-4-nitrofenoxi)piperidin-1-il]sulfonil]-1-feniletil(hidroxi)formamida;

2-[[4-(2-(*N*-isopropilcarnabmoil)fenoxi)piperidin-1-il]sulfonil]-1-feniletil(hidroxi)formamida;

2-[[4-(2-pirrolidin-1-ilfenoxi)piperidin-1-il]sulfonil]-1-feniletil(hidroxi)formamida;

2-[[4-(2-piperidin-1-ilfenoxi)piperidin-1-il]sulfonil]-1-feniletil(hidroxi)formamida;

2-[[4-(4-bromo-2-metoxifenoxi)piperidin-1-il]sulfonil]-1-feniletil(hidroxi)formamida;

2-[[4-(2-fluoro-4-nitrofenoxi)piperidin-1-il]sulfonil]-1-feniletil(hidroxi)formamida;

2-[[4-(2-cloro-4-metilfenoxi)piperidin-1-il]sulfonil]-1-feniletil(hidroxi)formamida;

2-[[4-(2-cloro-4-metoxifenoxi)piperidin-1-il]sulfonil]-1-feniletil(hidroxi)formamida;

2-[[4-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)piperidin-1-il]sulfonil]-1-feniletil(hidroxi)formamida;

2-[[4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)piperidin-1-il]sulfonil]-1-feniletil(hidroxi)formamida;

2-[[4-(4-fluoro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]sulfonil]-1-feniletil(hidroxi)formamida;

2-[[4-(2-isoxazol-5-ilfenoxi)piperidin-1-il]sulfonil]-1-feniletil(hidroxi)formamida;

2-[[4-[(3-cloropirid-2-il)oxi]piperidin-1-il]sulfonil]-1-pirid-3-iletil(hidroxi)formamida;

2-[[4-(quinolin-4-iloxi)piperidin-1-il]sulfonil]-1-pirid-3-il-etil(hidroxi)formamida;

2-[[4-[(7-cloroquinolin-4-il)oxi]piperidin-1-il]sulfonil]-1-pirid-3-iletil(hidroxi)formamida;

2-[[4-[(3-cianopirid-2-il)oxi]piperidin-1-il]sulfonil]-1-pirid-3-iletil(hidroxi)formamida;

2-({4-[(8-cloroquinolin-4-il)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-pirid-3-iletil(hidroxi)formamida;

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

2-({4-[(3-cloro-5-(trifluorometil)pirid-2-il)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-pirid-3-iletil(hidroxi)formamida;

2-({4-[(3,5-dicloropirid-2-il)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-pirid-3-iletil(hidroxi)formamida;

2-({4-[(6-cloroquinolin-4-il)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-pirid-3-iletil(hidroxi)formamida;

2-({4-[(5-metiltieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-pirid-3-iletil(hidroxi)formamida;

2-({4-[(7-metiltieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-pirid-3-iletil(hidroxi)formamida; y

2-({4-[(8-fluoroquinolin-4-il)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-pirid-3-iletil(hidroxi)formamida;

En un aspecto de la invención, los compuestos de la invención son cualquiera de:

(R/S)-1-([4-[2-cloro-4-(trifluormetilo)fenoxi]piperidin-1-il}sulfonil)metil]-4-pirimidin-2-ilbutil(hidroxi)formamida;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(R/S)-2-([4-(8-cloroquinolin-4-il)oxi]piperidin-1-il)sulfonil)-1-piridin-3-iletil(hidroxi)formamida;

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

(R/S)-2-[(4-[[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]piperidin-1-il)sulfonil]-1-piridin-3-iletil(hidroxi)formamida;

(R/S)-2-[(4-[[3-cloro-5-cloropiridin-2-il]oxi]piperidin-1-il)sulfonil]-1-piridin-3-iletil(hidroxi)formamida;

(R/S)-hidroxi[2-[(4-[(5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi]piperidin-1-il)sulfonil]-1-piridin-3-iletil]formamida;

(R/S)-hidroxi[2-[(4-[(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)oxi]piperidin-1-il)sulfonil]-1-piridin-3-iletil]formamida;

(R/S)-2-([4-(2-bromo-4-fluorofenoxi)piperidin-1-il]sulfonil)metil)-N-hidroxi-4-metilpentanamida;

(R/S)-3-[[4-(2-bromo-4-fluorofenoxi)piperidin-1-il]sulfonil]-2-ciclopentil-N-hidroxiopropanamida;

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

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

(R/S)-1-[[4-(2-bromo-4,6-difluorofenoxi)piperidin-1-il]sulfonil]metil]-4-pirimidin-2-ilbutil(hidroxi)formamida;

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

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

Compuestos adicionales de la invención, que pueden ser listados con los compuestos nombrados anteriormente son cualquiera de:

(R/S)-2-[[4-(2-isoxazol-5-ilfenoxi)piperidin-1-il]sulfonil]-1-feniletil(hidroxi)formamida;

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

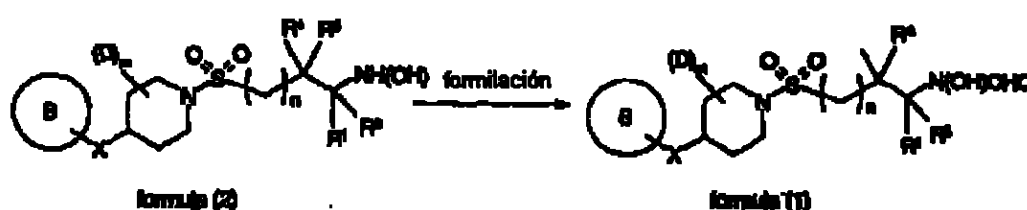
(R/S)-hidroxi(1-fenil-2-[[4-(2-piperidin-1-ilfenoxi)piperidin-1-il]sulfonil]etil)formamida;

(R/S)-2-[[4-(4-fluoro-2-tien-3-ilfenoxi)piperidin-1-il]sulfonil]metil]-N-hidroxi-4-metilpentanamida; y

(R/S)-2-[[4-(4-fluoro-2-piridin-3-ilfenoxi)piperidin-1-il]sulfonil]metil]-N-hidroxi-4-metilpentanamida.

En otro aspecto la presente invención provee un proceso para la preparación de un compuesto de formula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable o éster hidrolizable *in vivo* de este, en donde Z es $-N(OH)CHO$, cuyo proceso comprende los pasos de:

- a) convertir una hidroxilamina de formula (2) en un compuesto de formula (1);



Esquema 1

Y posteriormente, si es necesario:

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

La formilación puede realizarse adecuadamente mediante la adición de una mezcla preformada de ácido acético (8 equivalentes) y ácido fórmico (exceso) a la formula (2) en tetrahidrofurano o diclorometano, y agitando la solución por 15 horas a temperaturas variando de 0°C a temperatura ambiente, seguido de agitación con metanol. Alternativamente, se puede usar un método de formulación descrito en *J. Med. Chem.*, 2002, 45, 219 usando trifluoroformato.

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

- cuando n es 0 y R^4 es hidrógeno (indicado como un compuesto de fórmula (2')), cuyo proceso comprende:

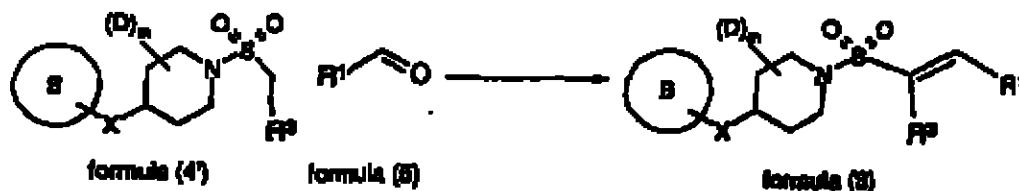
b) convertir un alqueno de fórmula (3) en una hidroxilamina de fórmula (2');



Esquema 2

Reactivos adecuados para dicha conversión incluyen hidroxilamina acuosa en tetrahidrofurano bajo una atmósfera de argón.

El alqueno de fórmula (3), en donde R^8 es hidrógeno, se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (4') con un compuesto de fórmula (5) a condiciones de Wadsworth-Emmons o Peterson;

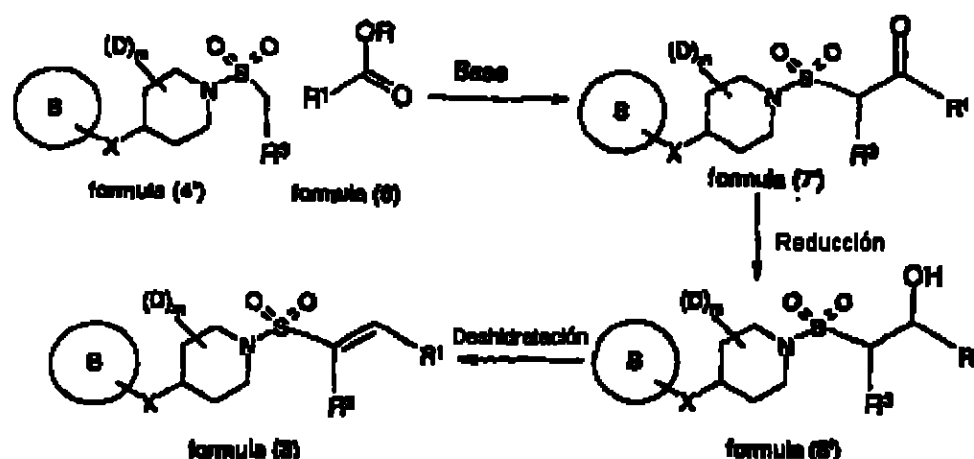


Esquema 3

Las reacciones de Wadsworth-Emmons o Peterson involucran la formación del anión de fórmula (4') con 2 equivalentes de bis(trimetilsilil)amida de litio o hidruro de sodio, o diisopropilamida de litio en tetrahidrofurano a temperaturas de -78°C a 0°C , y la reacción de este con 1 equivalente de dietildorofosfato (Wadsworth Emmons) o 1 equivalente de cloruro de trimetilsililo (Peterson). Después de 1 hora se agrega un aldehído (1.1

equivalentes) en tetrahidrofurano al anión resultante descrito y que reaccionó a temperatura ambiente durante 15 horas.

El alqueno de formula (3) también se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de formula (4') con un compuesto de formula (6) como se ilustra en el esquema 4;



Esquema 4

Bases adecuadas incluyen bis(trimetilsilil)amida de litio, hidruro de sodio o diisopropil amida de litio en tetrahidrofurano a temperaturas de $-78^{\circ}C$ a $0^{\circ}C$ para formar el anión. Agentes reductores adecuados para el paso de reducción incluye borohidruro de sodio en etanol o complejo borano-dimetilsulfuro o complejo borano-tetrahidrofurano en tetrahidrofurano a temperatura ambiente. Reactivos de deshidratación adecuados para el paso de deshidratación incluyen cloruro de metanosulfonilo o cloruro de tosilo y trietilamina en diclorometano a temperatura ambiente.

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

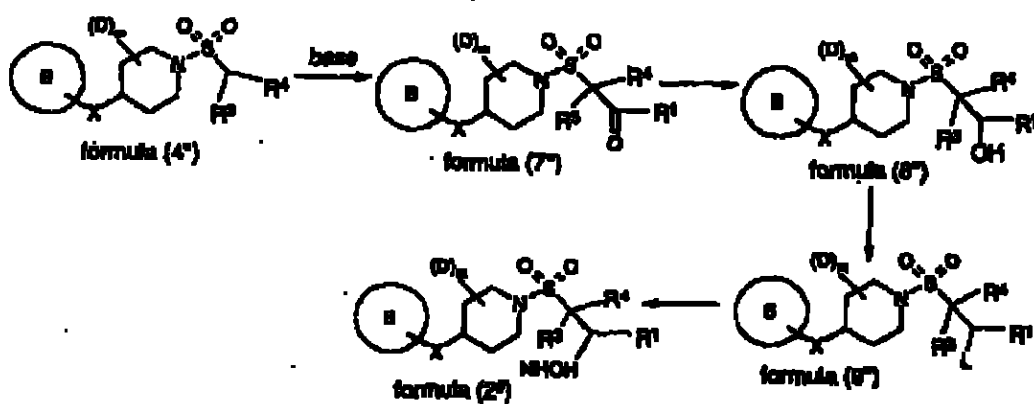
- cuando n es 0 (indicado como un compuesto de formula (2⁴)) puede comprender:
 - c) i) reacción de un compuesto de formula (4'') (ver esquema 13 para su preparación) con R^1COOR , R^1COCl o R^1COOR activado para

producir una cetona de formula (7") (en donde R es alquiloC₁₋₂₀, e.g., metilo, etilo o arilalquiloC₁₋₄, e.g, bencilo);

ii) reducción de una cetona de formula (7") para producir un alcohol de formula (8");

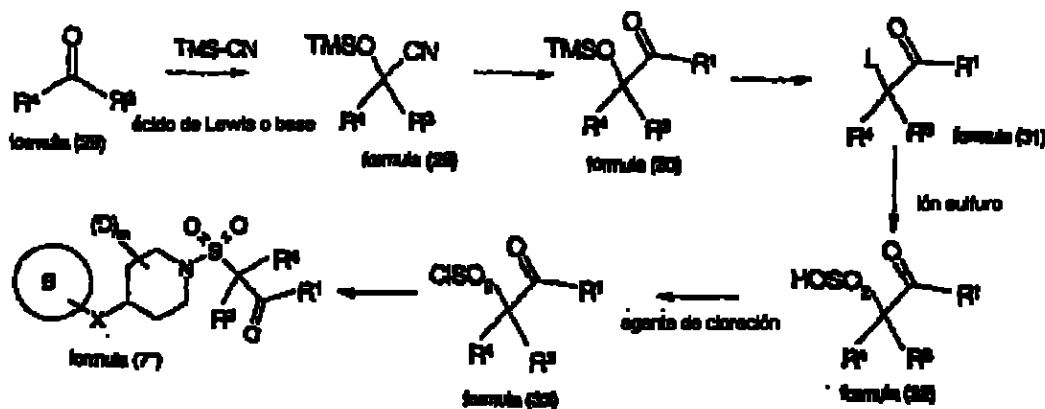
iii) conversión del grupo -OH del alcohol de formula (8") en un grupo saliente (L) como haluro, mesilato, tosilato, etc. (ver compuesto de formula (9");

iv) desplazamiento del grupo saliente con una hidroxilamina para producir una hidroxilamina de formula (2").



Esquema 5

Una cetona de formula (7") se puede preparar adicionalmente mediante el proceso ilustrado en el esquema 6:

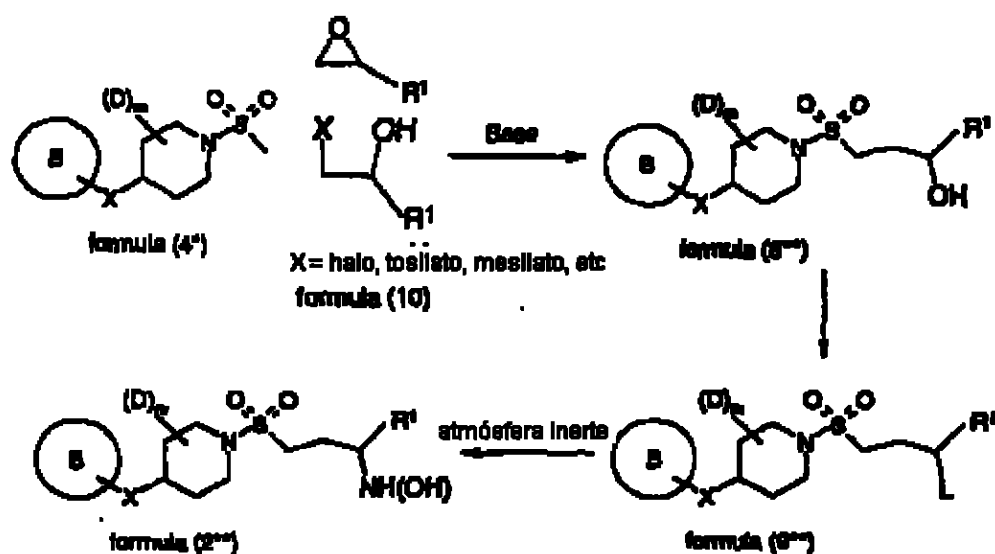


Esquema 6

El grupo silito presente en el compuesto de formula (30) puede ser removido por fluoruro de tetrametilamonio. Grupos salientes (L) adecuados son halo, mesilo y tosilo. Un agente de cloración adecuado es POCl_3 . Un compuesto de formula (7^{*}) se prepara en la última etapa mediante la reacción de un compuesto de formula (33) con el reactivo de piperidina apropiado.

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

- cuando n es 1 y R^3 y R^4 son ambos hidrógeno (indicado como un compuesto de formula (2^{**})) puede además comprender:
 - d) i) reacción de un compuesto de formula (4^{*}) con un compuesto de formula (10) (ya sea un epóxido o equivalente) para producir un alcohol de formula (8^{**});
 - ii) conversión del grupo $-\text{OH}$ del alcohol de formula (8^{**}) en un grupo saliente como haluro, mesilato, tosilo, etc. (ver compuesto de formula (9^{**});
 - iii) desplazamiento del grupo saliente con una hidroxilamina para producir una hidroxilamina de formula (2^{**}).

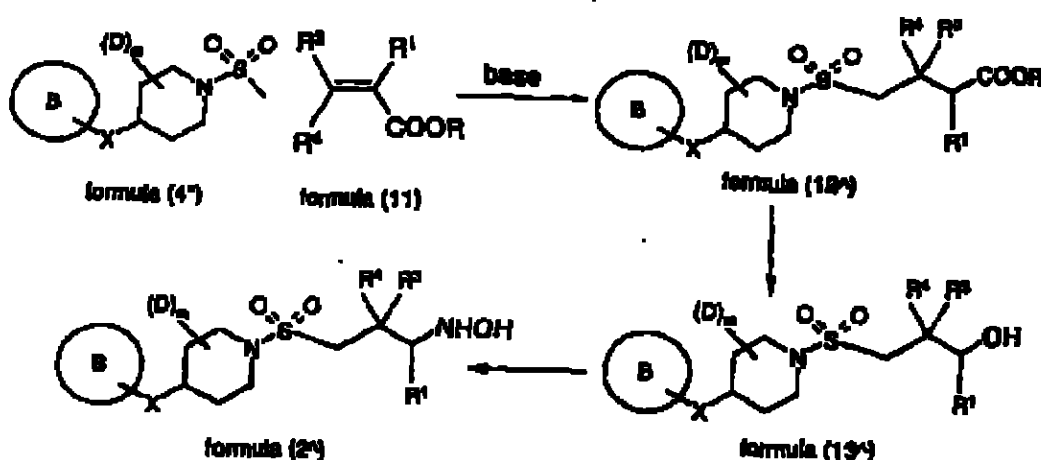


Esquema 7

Bases adecuadas incluyen bis(trimetilsilil)amida de litio y diisopropilamida de litio a temperaturas de -78°C a 0°C . Grupos salientes (L) adecuados son cloro, bromo, yodo, metanosulfonilo y tosilo, y estos serían formados a partir del alcohol mediante el tratamiento con cloruro de metanosulfonilo y piridina en diclorometano (mesilato), cloruro de tosilo y piridina en diclorometano (tosilato), trifenilfosfina y tetrabromuro de carbono (bromo); los derivados de cloro, bromo y yodo también se podrían preparar a partir de mesilato o tosilato mediante la adición de una fuente de haluro adecuada, e.g., yoduro de tetrabutilamonio o yoduro de sodio o cloruro de litio en un solvente como acetona.

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

- cuando n es 1, indicado como un compuesto de formula (2^A) puede además comprender:
 - e) i) reacción de un compuesto de formula (4ⁿ) con un compuesto de formula (11) para producir un éster de formula (12ⁿ);
 - ii) conversión del éster de formula (12ⁿ) en un alcohol de formula (13ⁿ);
 - iii) desplazamiento del grupo $-\text{OH}$ con hidroxilamina acuosa para producir una hidroxilamina de formula (2ⁿ).

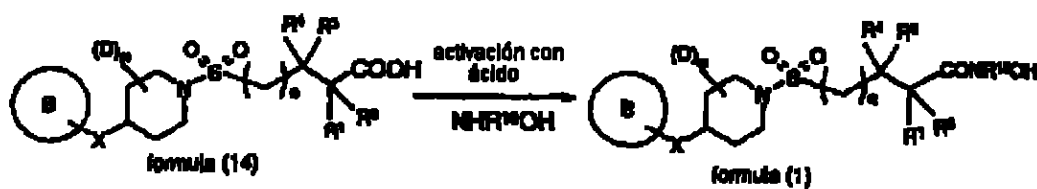


Esquema 8

El grupo $-\text{COOR}$ de formula (12^a) es representativo de un éster en donde R puede ser alquilo C_{1-20} , e.g., metilo, etilo, o arilalquilo C_{1-4} , e.g., bencilo. Las condiciones de reacción de Baeyer-Villiger tales como un perácido, e.g., *m*-CPBA (ácido 3-cloroperbenzónico) en diclorometano son adecuadas para la conversión del grupo éster en el grupo alcohol. Puede ser apropiado convertir el grupo alcohol a un grupo saliente como bromo, yodo, mesilo y tosilo, antes del desplazamiento con hidroxilamina acuosa.

En otro aspecto la presente invención provee un proceso para la preparación de un compuesto de formula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable o éster hidrolizable *in vivo* de este, en donde Z es $-\text{CONR}^{15}\text{OH}$, cuyo proceso comprende:

- a) convertir un ácido de formula (14) en un compuesto de formula (1);



Esquema 9

Y posteriormente, si es necesario:

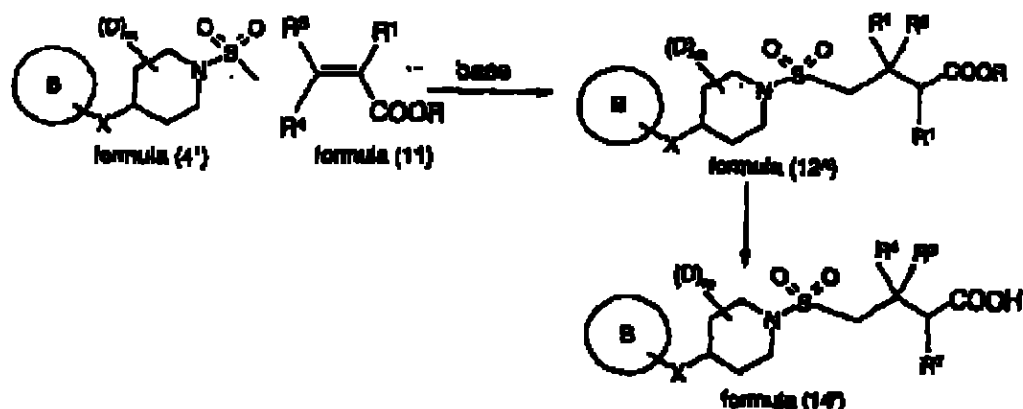
- i) convertir un compuesto de formula (1) en otro compuesto de formula (1);
- ii) remover cualquier grupo protector;
- iii) formar una sal farmacéuticamente aceptable o éster hidrolizable *in vivo*.

El ácido de formula (14) puede ser activado adecuadamente mediante la conversión a un haluro de ácido, como el cloruro de ácido o a un éster activado usando carbonilimidazol, una carboimida o un éster de

pentafluorofenilo. Alternativamente, cuando un ácido de formula (14) es un éster, e.g., el éster de metilo o etilo, este puede ser convertido directamente a un compuesto de formula (1) mediante la reacción con NHR^{15}OH .

También se provee un proceso para la preparación de un ácido de formula (14) cuyo proceso comprende:

b) reacción de un compuesto de formula (4ⁿ) con un alqueno de formula (11) para producir un éster de formula (12ⁿ) que es hidrolizado a un ácido de formula (14'), en donde un ácido de formula (14') es un ácido de formula (14) en donde n es 1 y R^8 es hidrógeno;

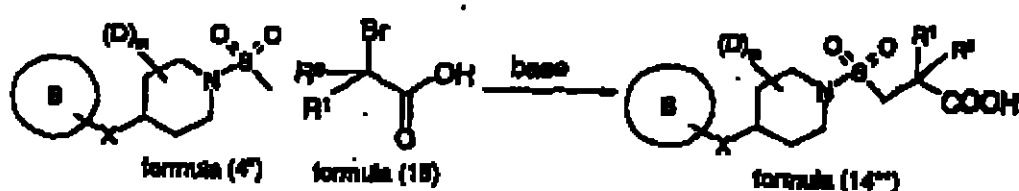


Esquema 10

Bases adecuadas capaces de desprotonar un compuesto de formula (4ⁿ) incluye butillitio, diisopropilamida de litio y bis(trimetilsilil)amida de litio, seguido por la adición de una sal de cobre, e.g., complejo de bromuro de cobre dimetilsulfuro, yoduro de cobre, en solventes como dimetilsulfuro, éter o tetrahidrofurano a temperaturas de -78°C a temperatura ambiente.

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

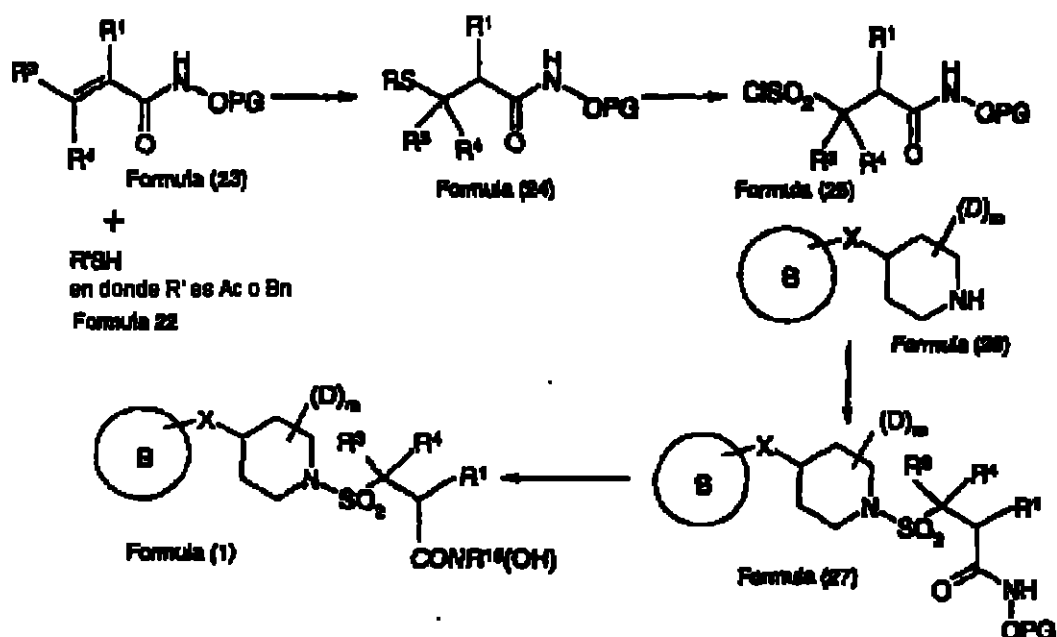
c) reacción de un compuesto de formula (4ⁿ) con un alqueno de formula (15) para producir un ácido de formula (14**) que es un ácido de formula (14) en donde n es 0, R^3 es hidrógeno y R^4 es hidrógeno;



Esquema 11

Bases adecuadas capaces de desprotonar la formula (4'') incluyen diisopropilamida de sodio y bis(trimetilsilil)amida de litio y hidruro de sodio en solventes como tetrahidrofurano o 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 formula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable o éster hidrolizable *in vivo* de este, en donde Z es $-\text{CONR}^{15}\text{OH}$, R^8 es hidrógeno y n es 0, cuyo proceso comprende los pasos indicados en el esquema 12:



Esquema 12

El proceso del esquema 12 comprende los pasos de:

- i) reacción de un tiol de formula (22) con un acrilato de formula (23) de 0°C a 70°C para producir un tioéter de formula (24);

- ii) oxidar el tioéter de formula (24) a un cloruro de sulfonilo de formula (25) mediante el burbujeo de gas cloro en una solución del tioéter en ácido acético a temperaturas de 0°C a temperatura ambiente;
- iii) reacción del cloruro de sulfonilo de formula (25) con una piperidina de formula (26) a condiciones de sulfonamida estándar (e.g., trietilamina en DCM a temperaturas de 0°C a 50°C) para producir un compuesto de formula (27);
- vi) remoción del grupo protector para producir un compuesto de formula (1).

El grupo protector (PG) puede ser bencilo o 2,4-dimetoxibencilo. El primero puede ser removido mediante el tratamiento con hidrógeno/paladio y el último mediante el tratamiento con ácido débil (ver Tetrahedron Letters, 1998, 39(43), 7865). El proceso del esquema 12 puede además comprender si es necesario:

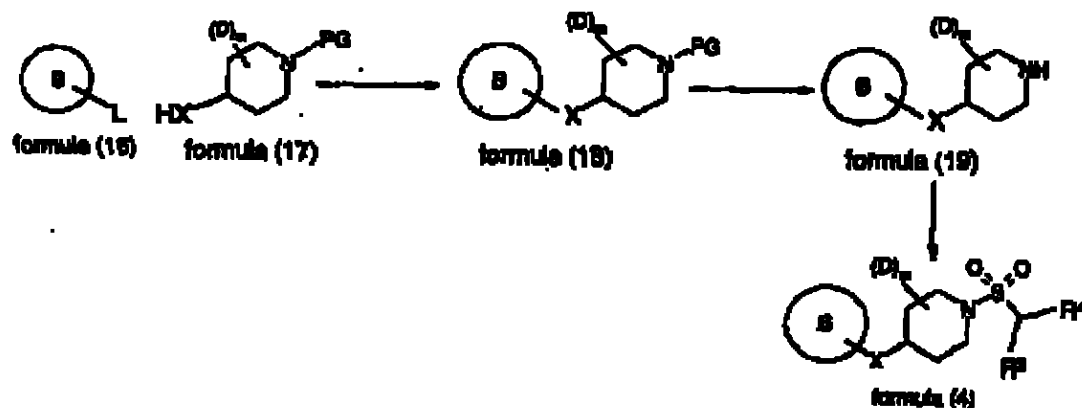
- v) convertir un compuesto de formula (1) en otro compuesto de formula (1);
- vi) remover cualquier grupo protector;
- vii) formar una sal farmacéuticamente aceptable o éster hidrolizable *in vivo*.

En otro aspecto de la invención, se provee un proceso para la preparación de compuestos de formula (4), formula (4') y formula (4''), cuyo proceso comprende,

- i) reacción de un compuesto de formula (16) en donde B es un heterociclilo halo activado, con un compuesto de formula (17) (en donde X es O o S), en presencia de una base para desprotonar el compuesto de formula (17), para producir un compuesto de formula (18);

- ii) remoción del grupo protector (PG) del compuesto de formula (18) para producir un compuesto de formula (19);
- iii) reacción del compuesto de formula (19) con un reactivo adecuado para producir un compuesto de formula (4); y
- iv) oxidación de X, en donde X es S según se requiera.

Cuando R^4 es hidrógeno, se produce un compuesto de formula (4'), y cuando R^3 y R^4 son ambos hidrógeno, se produce un compuesto de formula (4'');



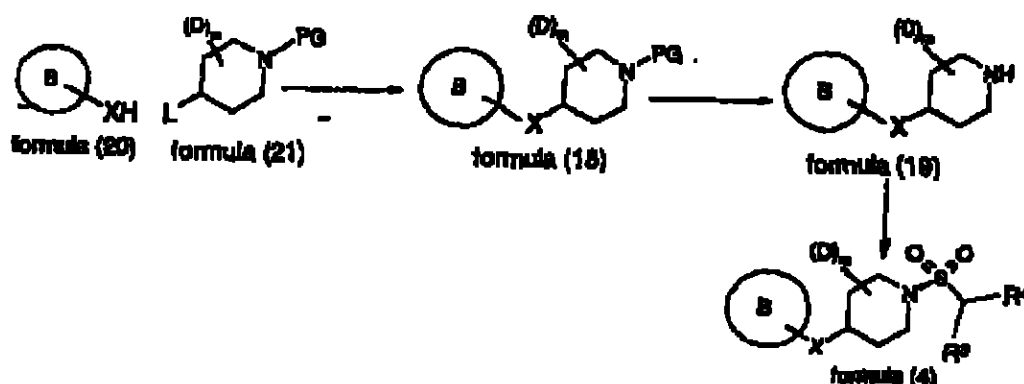
Esquema 13

Los compuestos de formula (4), formula (4') y formula (4'') también se pueden preparar mediante un proceso que comprende;

- i) reacción de un compuesto de formula (20) (en donde X es O o S) con un compuesto de formula (21), en presencia de una base para producir un compuesto de formula (18);
- ii) remoción del grupo protector (PG) del compuesto de formula (18) para producir un compuesto de formula (19);
- iii) reacción del compuesto de formula (19) con un reactivo adecuado para producir un compuesto de formula (4); y

iv) oxidación de X, según se requiera.

Cuando R^4 es hidrógeno, se produce un compuesto de formula (4'), y cuando R^3 y R^4 son ambos hidrógeno, se produce un compuesto de formula (4'');



Esquema 14

En ambos esquemas 13 y 14: L es un grupo saliente como halo (cloro, bromo, yodo), hidroxilo, mesilo y tosilo; bases adecuadas para desprotonar los compuestos de formula (17) y formula (20) incluyen hidruro de sodio, diisopropilamida de litio, bis(trimetilsilil)amida de litio y butillitio; condiciones de reacción adecuadas para a) son temperaturas que varían de -78°C a 70°C y un solvente aprótico, e.g., tetrahydrofurano bajo argón; grupos protectores (PG) adecuados incluyen grupos Boc (1-butoxicarbonilo), CBz (carboniloxibencilo) y mesilo u otro alquilsulfonilo. En caso que PG sea alquilsulfonilo, la reacción de formula (16) y (17) y de formula (20) y formula (21) produce directamente un compuesto de formula (4). Un compuesto de formula (18) se puede convertir a la formula (19) mediante el tratamiento con ácido (Boc) o hidrógeno/paladio (CBz). Un compuesto de formula (19) se puede convertir a un compuesto de formula (4) mediante el tratamiento con un cloruro de alquilsulfonilo en presencia de una base como piridina en un solvente como diclorometano. Cuando B es aromático, X es O y L es OH, se pueden usar las condiciones de Mitsunobu para formar un compuesto de formula (18), i.e., un compuesto de formula (16) o formula (20) reaccionaría con una mezcla de azodicarboxilato de dietilo o diisopropilcarboxilato y trifenilfosfina, y la formula (17) o formula (21) produce un compuesto de formula (4). Además, PG también podría ser un ácido hidroxámico protegido



Esquema 15

Se apreciará que ciertos de los varios sustituyentes de anillo en los compuestos de la presente invención pueden ser introducidos mediante reacciones de sustitución aromática estándar o generados mediante modificaciones de grupo funcional convencionales ya sea antes o inmediatamente seguido de los procesos mencionados anteriormente, y como tales están incluidos en el aspecto de proceso de la invención. Dichas reacciones y modificaciones incluyen, por ejemplo, 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 condiciones de reacción para dichos procedimientos son bien conocidos en la técnica 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 ácido de Lewis (como tricloruro de aluminio) a condiciones de Friedel Crafts, la introducción de un grupo alquilo usando un haluro de alquilo y ácido de Lewis ((como tricloruro de aluminio) a condiciones de Friedel Crafts; y la introducción de un grupo halógeno. Ejemplos particulares de modificaciones incluyen la reducción de un grupo nitro a un grupo amino mediante por ejemplo, hidrogenación catalítica con catalizador de níquel o tratamiento con hierro en presencia de ácido clorhídrico con calentamiento; oxidación de alquiltio a alquilsulfinilo o alquilsulfonilo.

También se apreciará que en algunas de las reacciones mencionadas aquí, puede ser necesario/deseable proteger cualquier grupo sensible en los compuestos. Los ejemplos en donde la protección es necesaria o deseable, y los métodos adecuados para la protección son conocidos por los expertos en la técnica. Los grupos protectores convencionales se pueden usar según la práctica estándar (para ilustración ver T.W. Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, 1991). Así, si los reactivos incluyen grupos como amino, carboxi o hidroxí, puede ser deseable proteger el grupo en algunas de las reacciones mencionadas aquí.

Un grupo protector adecuado para un grupo amino o alquilamino es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo u grupo alcanilo como acetilo, un grupo alcoxicarbonilo, por ejemplo un grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o *terc*-butoxicarbonilo, un grupo arilmetoxicarbonilo, por ejemplo un grupo benciloxicarbonilo o un aroilo, por ejemplo benzoilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores variarán necesariamente con la elección del grupo protector. Así, por ejemplo, un grupo acilo como un grupo alcanilo o alcoxicarbonilo o un grupo aroilo, puede ser removido, por ejemplo, mediante la hidrólisis con una base adecuada como hidróxido de metal álcali, por ejemplo hidróxido de litio o sodio. Alternativamente, un grupo acilo como grupo *terc*-butoxicarbonilo puede ser removido por ejemplo, mediante el tratamiento con un ácido adecuado como ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico o ácido trifluoroacético, y un grupo arilmetoxicarbonilo como grupo benciloxicarbonilo, puede ser removido por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador como paladio-sobre-carbono, o mediante el tratamiento

con un ácido de Lewis, por ejemplo bis(trifluoroacetato) de boro. Un grupo protector alternativo adecuado para un grupo amino primario es, por ejemplo, un grupo ftaloilo que puede ser removido mediante el tratamiento con una alquilamina, por ejemplo dimetilaminopropilamina, o con hidracina.

Un grupo protector adecuado para un grupo hidroxilo es por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanilo como acetilo, un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo, o un grupo arilmetilo, por ejemplo bencilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores variarán necesariamente con la elección del grupo protector. Así, por ejemplo, un grupo acilo como un alcanilo o un grupo aroilo, puede ser removido por ejemplo, mediante hidrólisis con una base adecuada como un hidróxido de metal alcali, por ejemplo hidróxido de litio o sodio.

Alternativamente, un grupo arilmetilo como un grupo bencilo puede ser removido por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador como paladio-sobre-carbono.

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

Los grupos protectores pueden ser removidos en cualquier etapa conveniente en la síntesis, usando técnicas convencionales bien conocidas en la técnica química.

Como se declaró aquí anteriormente, los compuestos definidos en la presente invención poseen actividad inhibidora de metaloproteinasas, y en particular actividad inhibidora de TACE. Esta propiedad puede ser evaluada, por ejemplo usando el procedimiento establecido a continuación.

Ensayos de Enzimas Aisladas

Familia de Matriz de Metaloproteinasas Incluyendo, por ejemplo MMP13

La proMMP13 humana recombinante puede ser expresada y purificada como se describe en Knauper *et al.* [V. Knauper *et al.*, (1996) *The Biochemical Journal* **271**: 1544-1550 (1996)]. La enzima purificada se puede usar para monitorear los inhibidores de actividad de la siguiente forma: la proMMP13 purificada es activada usando ácido amino fenil mercúrico (APMA) 1 mM, 20 horas a 21°C; la MMP13 activada (11.25 g, por ensayo) es incubada por 4-5 horas a 35°C en amortiguador de prueba (Tris-HCl 0.1 M, pH 7.5 que contiene NaCl 0.1 M, CaCl₂ 20 mM, ZnCl 0.02 mM y Brij 35 al 0.05% (p/v), usando el sustrato sintético 7-metoxicumarin-4-il)acetil.Pro.Leu.Gly.Leu.N-3-(2,4-dinitrofenil)-L-2,3-diaminopropionil.Ala.Arg.NH₂ en presencia o ausencia de inhibidores. Se determina la actividad mediante la medida de fluorescencia en λ_{ex} 328 nm y λ_{em} 393 nm. El porcentaje de inhibición puede ser calculado de la siguiente forma: % de inhibición es igual a $[\text{Fluorescencia}_{\text{más inhibidor}} - \text{Fluorescencia}_{\text{patrón}}]$ dividida por la $[\text{Fluorescencia}_{\text{menos inhibidor}} - \text{Fluorescencia}_{\text{patrón}}]$.

Se puede usar un protocolo similar para otras pro MMPs expresadas y purificadas usando condiciones óptimas de sustratos y amortiguadores para la MMP particular, por ejemplo como se describe en G. Gram. Knight *et al.*, (1992) *FEBS Lett.* **296**(3): 263-266.

Familia de Adamalissina Incluyendo por ejemplo TNF convertasa

La habilidad de los compuestos para inhibir la enzima TNF α convertasa (TACE) ha sido evaluado usando una enzima de prueba aislada, parcialmente purificada, siendo la enzima obtenida a partir de las membranas de THP-1 como se describe en K.M. Moler *et al.*, (1994) *Nature* **370**:218-220. La actividad de la enzima purificada y la inhibición de esta se determinó mediante la incubación de la enzima parcialmente purificada en presencia o ausencia de los compuestos de prueba usando el sustrato 4',5'-dimetoxi-fluoresceinil

Ser.Pro.Leu.Ala.Gln.Ala.Val.Arg.Ser.Ser.Ser.Arg.Cys(4-(3-succinimid-1-il)

fluorescein)-NH₂ en amortiguador de prueba (Tris HCl 50 mM, pH 7.4 que contiene Triton X-100 al 0.1% (p/v) y CaCl₂ 2 mM), a 26°C por 4 horas. La cantidad de inhibición se determinó como para MMP13, excepto que se usaron λ_{ex} 485 nm y λ_{em} 538 nm. El sustrato fue sintetizado de la siguiente forma. La parte peptídica del sustrato fue ensamblada en una resina de Fmoc-NH-Rink-MBHA-poliestireno ya sea manualmente o sobre un sintetizador péptido automatizado mediante métodos estándar que involucran el uso de F-mocaminoácidos y O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HBTU) como agente de acoplamiento con al menos 4- o 5- veces de exceso de Fmoc-aminoácido y HBTU. Ser¹ y Pro² fueron acopladas al doble. Se usó la siguiente estrategia de protección de cadena lateral: Ser¹(But), Gln⁵(Trityl), Arg^{8,12}(Pmc o Pbf), Ser^{9,10,11}(Trityl), Cys¹³(Trityl). Seguido el ensamble, el grupo terminal de N protector de Fmoc fue removido tratando la resina Fmoc-peptidilo con DMF. La resina Fmoc-peptidilo obtenida de esta forma fue acilada mediante el tratamiento por 1.5-2 hr a 70°C con 1.5-2 equivalentes de ácido 4',5'-dimetoxifluorescein-4(5)-carboxílico [Khanna & Ullman, (1980) Anal Biochem. 108: 156-161) que había sido preactivado con diisopropilcarbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol en DMF]. El dimetoxifluoresceinil-péptido fue luego simultáneamente desprotegido y clivado de la resina mediante el tratamiento con ácido trifluoroacético que contiene 5% de agua y trietilsilano. El dimetoxifluoresceinil-péptido fue aislado por evaporación, trituración con dietil éter y filtración. El péptido aislado reaccionó con 4-(N-maleimido)-fluoresceína en DMF que contiene diisopropiletilamina, el producto fue purificado mediante RP-HPLC y finalmente aislado mediante liofilización de ácido acético acuoso. El producto fue caracterizado mediante MS MALDI-TOF y análisis de amino ácido.

Se ha encontrado que los compuestos de la invención son activos contra TACE a 0.1 nM a 50 μ M, y en particular 10 μ M de compuesto 8 produjo 81% de inhibición y 10 μ M de compuesto 14 produjo 76% de inhibición.

Sustratos Naturales

La actividad de los compuestos de la invención como inhibidores de la degradación de agreganasa puede ser ensayada usando métodos basados por ejemplo en las revelaciones 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 allí. La potencia de los compuestos para actuar como inhibidores contra colagenasas se puede determinar como se describe en T. Cawston y A. Barret (1979) Anal. Biochem. 99: 340-345.

Inhibición de la actividad de metaloproteínasa en la actividad basada en célula/telido

Prueba como un agente para inhibir las shedasas de membrana tales como TNF convertasa

La habilidad de los compuestos de esta invención para inhibir el procesamiento celular de la producción de TNF α se puede evaluar en células THP-1 usando un ELISA para detectar la TNF liberada, esencialmente como se describe en K.M. Moler *et al.*, (1994) Nature 370:218-220. En una forma similar el procesamiento o vertimiento de otras moléculas de membrana como las descritas en N.M. Hooper *et al.*, (1997) Biochem. J. 321: 265-279 se puede ensayar usando líneas de células apropiadas y con anticuerpos adecuados para detectar una proteína vertida.

Prueba como un agente para inhibir la invasión basada de células

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

Prueba como un agente para inhibir la actividad shedasa de TNF de la sangre total

La habilidad de los compuestos de esta invención para inhibir la producción de $\text{TNF}\alpha$ es evaluada en un ensayo de sangre total humana, en donde se usa LPS para estimular la liberación de $\text{TNF}\alpha$. 160 μl de sangre humana heparinizada (10 Unidades/ml) obtenida de voluntarios, se agregaron a la placa y se incubaron con 20 μl de compuesto de prueba (duplicados), en RPMI1640 + bicarbonato, penicilina, estreptomycin, glutamina y DMSO al 1%, por 30 minutos a 37°C en una incubadora humidificada (CO_2 5% / aire 95%), antes de la adición de 20 μl de LPS (E. coli. 0.111:B4; concentración final 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$). Cada ensayo incluye controles de sangre pura incubada con medio solo o LPS (6 agujeros/placa de cada uno). Las placas son luego incubadas por 6 horas a 37°C (incubadora humidificada), centrifugadas (2000 rpm por 10 min; 4°C), el plasma fue recolectado (50–100 μl) y almacenado en placas de 96 agujeros a -70°C antes del posterior análisis para la concentración de $\text{TNF}\alpha$ mediante ELISA.

Prueba como un agente para inhibir la degradación de cartilago in vitro

La habilidad de los compuestos de esta invención para inhibir la degradación de la agreganasa o componentes de colágeno de cartilago se puede evaluar esencialmente como se describe en K. M. Bottomley *et al.*, (1997) *Biochem J.* 323:483–488.

Evaluación In vivo

Prueba como un agente anti-TNF

La habilidad de los compuestos de esta invención como inhibidores de $\text{TNF}\alpha$ in vivo es evaluada en la rata. Brevemente, grupos de ratas hembras Wistar Alderley Park (AP) (90–100 g) son dosificados con compuestos (5 ratas) o vehículo fármaco (5 ratas) mediante la ruta apropiada, e.g., peroral (p-o.), intraperitoneal (i.p.), subcutánea (s.c.) 1 hora antes de el sometimiento a lipopolisacárido (LPS) (30 $\mu\text{g}/\text{rata}$, i.v.). Sesenta minutos después del sometimiento de LPS las ratas son anestesiadas y una muestra

de sangre terminal es tomada vía vena cava posterior. La sangre se deja coagular a temperatura ambiente por 2 horas y se obtienen muestras de suero. Estas son almacenadas a -20°C para ELISA de TNF α y análisis de concentración de compuesto.

El análisis de datos mediante software dedicado calcula para cada compuesto/dosis:

Porcentaje de inhibición de TNF α =

$$\frac{(\text{Media de TNF}\alpha \text{ (control de vehículo)} - \text{Media de TNF}\alpha \text{ (Tratada)}) \times 100}{\text{Media de TNF}\alpha \text{ (control de vehículo)}}$$

Prueba como un agente anti-artrítico

La actividad de un compuesto como un anti-artrítico es probada en la artritis inducida de colágeno (CIA) como se define en D.E. Trentham *et al.*, (1977) J. Exp. Med. 146:857. En este modelo el colágeno ácido soluble salvaje tipo II causa poliartritis en ratas cuando es administrado en adyuvante incompleto de Freund. Se pueden usar condiciones similares para inducir la artritis en ratones y primates.

Composiciones Farmacéuticas

Según un aspecto adicional de la invención, se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster hidrolizable *in vivo* de este, como se definió aquí anteriormente, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones pueden estar en una forma adecuada para administración oral, por ejemplo como una tableta o cápsula, para inyección parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión) como una solución, suspensión o emulsión estéril, para administración tópica como un ungüento o crema, o para administración

rectal como un supositorio. La composición también puede estar en una forma adecuada para inhalación.

En general las composiciones anteriores se pueden preparar de una manera convencional usando excipientes convencionales.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención serán administradas normalmente a humanos, de forma que, por ejemplo, se reciba una dosis diaria de 0.5 a 75 mg/peso corporal (y preferiblemente 0.5 a 30mg/peso corporal). Esta dosis diaria puede darse en dosis divididas según sea necesario, la cantidad precisa del compuesto recibido y la ruta de administración depende del peso, edad y sexo del paciente que está siendo tratado y en la condición de enfermedad particular que está siendo tratada según los principios conocidos en la técnica.

Típicamente, las formas de dosis de unidad contendrán aproximadamente 1 mg a 500 mg de un compuesto de esta invención.

Por lo tanto, en un aspecto adicional de la presente invención se provee un compuesto de formula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster hidrolizable *in vivo* de este, como se definió anteriormente, para uso en un método de tratamiento de un animal de sangre caliente como el hombre, mediante terapia.

También se provee un compuesto de formula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster hidrolizable *in vivo* de este, como se definió anteriormente, para uso en un método de tratamiento de una condición de enfermedad mediada por una o más enzimas de metaloproteinasas, y en particular una condición de enfermedad mediada por TNF α .

Además se provee un compuesto de formula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster hidrolizable *in vivo* de este, como se definió anteriormente, para uso en un método de tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades alérgicas/atópicas, rechazo de transplante, injerto versus enfermedad

huésped, enfermedad cardiovascular, lesión de reperfusión y malignidad, en un animal de sangre caliente como el hombre. En particular se provee un compuesto de formula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster hidrolizable *in vivo* de este, como se definió anteriormente, para uso en un método de tratamiento de artritis reumatoidea, enfermedad de Crohn y soriasis, y especialmente artritis reumatoidea. También se provee un compuesto de formula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster hidrolizable *in vivo* de este, como se definió anteriormente, para uso en un método de tratamiento de un desorden respiratorio como asma o COPD.

Según un aspecto adicional de la invención, se provee un compuesto de formula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster hidrolizable *in vivo* de este, como se definió anteriormente, para uso como un medicamento.

También se provee un compuesto de formula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster hidrolizable *in vivo* de este, como se definió anteriormente, para uso como un medicamento en el tratamiento de una condición de enfermedad mediada por una o más enzimas de metaloproteinasas, y en particular una condición de enfermedad mediada por TNF α .

También se provee un compuesto de formula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster hidrolizable *in vivo* de este, como se definió anteriormente, para uso como un medicamento en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades alérgicas/atópicas, rechazo de trasplante, injerto versus enfermedad huésped, enfermedad cardiovascular, lesión de reperfusión y malignidad, en un animal de sangre caliente como el hombre. En particular se provee un compuesto de formula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster hidrolizable *in vivo* de este, como se definió anteriormente, para uso como un medicamento para el tratamiento de artritis reumatoidea, enfermedad de Crohn y soriasis, y especialmente artritis reumatoidea. También se provee un compuesto de formula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster hidrolizable *in vivo* de este, como se definió anteriormente, para uso

como un medicamento para el tratamiento de un desorden respiratorio como asma o COPD.

Según este otro aspecto de la invención, se provee el uso de un compuesto de formula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster hidrolizable *in vivo* de este, como se definió anteriormente, para la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de una condición de enfermedad mediada por una o más enzimas de metaloproteinasas, y en particular una condición de enfermedad mediada por $\text{TNF}\alpha$.

También se provee el uso de un compuesto de formula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster hidrolizable *in vivo* de este, como se definió anteriormente, para la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes, enfermedades alérgicas/atópicas, rechazo de transplante, injerto versus enfermedad huésped, enfermedad cardiovascular, lesión de reperfusión y malignidad, en un animal de sangre caliente como el hombre. En particular se provee un compuesto de formula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster hidrolizable *in vivo* de este, como se definió anteriormente, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de artritis reumatoidea, enfermedad de Crohn y soriasis, y especialmente artritis reumatoidea. También se provee un compuesto de formula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster hidrolizable *in vivo* de este, como se definió anteriormente, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un desorden respiratorio como asma o COPD.

Según una característica adicional de este aspecto de la invención, se provee un método para producir un efecto inhibidor de metaloproteinasa en un animal de sangre caliente, como el hombre, en necesidad de dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal un cantidad efectiva de un compuesto de formula (1).

Según una característica adicional de este aspecto de la invención, se provee un método para producir un efecto inhibidor de TACE en un animal de sangre caliente, como el hombre, en necesidad de dicho tratamiento, que

comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (1).

Según esta característica adicional de este aspecto de la invención, se provee un método para tratar enfermedad autoinmune, enfermedades alérgicas/atópicas, rechazo de trasplante, injerto versus enfermedad huésped, enfermedad cardiovascular, lesión de reperfusión y malignidad, en un animal de sangre caliente como el hombre, en necesidad de dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (1).

También se provee un método para tratar artritis reumatoidea, enfermedad de Crohn y soriasis, y especialmente artritis reumatoidea en un animal de sangre caliente como el hombre, en necesidad de dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (1). Además se provee un método para tratar un trastorno respiratorio como asma o COPD en un animal de sangre caliente como el hombre, en necesidad de dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (1).

Además de su uso en medicina terapéutica, los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables también son útiles como herramientas farmacológicas en el desarrollo y estandarización de sistemas de prueba *in vitro* e *in vivo* para la evaluación de los efectos de los inhibidores de la actividad de la célula en animales de laboratorio como gatos, perros, conejos, monos, ratas y ratones, como parte de la investigación de nuevos agentes terapéuticos.

En las otras características de fabricación de composición farmacéutica, proceso, método, uso y medicamento anteriores, también aplican las realizaciones alternativas y preferidas de los compuestos de la invención descritas aquí.

Ejemplos

Ahora la invención será ilustrada mediante los siguientes ejemplos no limitantes, en los cuales, a menos que se indique lo contrario:

- (i) las temperaturas están dadas en grados Celsius (°C); las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, esto 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 se realizó usando un evaporador rotatorio a presión reducida (600 – 4000 Pascales; 4.5 -30 mm Hg) con una temperatura de baño de hasta 60°C;
- (iii) cromatografía, a menos que se declare de otra forma, significa cromatografía flash sobre sílica gel; la cromatografía de capa delgada (TLC) se realizó sobre placas de sílica gel; cuando se refiere a una columna "Bond Elut", esto significa una columna que contiene 10 g o 20 g de sílica de tamaño de partícula de 40 micrones, estando la sílica gel contenida en una jeringa desechable de 60 ml, y soportada por un disco poroso, obtenido de Varian, Harbor City, California, USA, bajo el nombre "Mega Bond Elut SI". Cuando se refiere a una "columna IsoluteTM SCX", esto significa una columna que contiene ácido bencenosulfónico (no tapada) obtenida de International Sorbent Technology Ltd., 1st House, Duffryn Industrial Estate, Ystrad Mynach, Hengoed, Mid Glamorgan, UK. Cuando se refiere a Flashmater II, esto significa una unidad de cromatografía automatizada manejada con UV suministrada por Jones;
- (iv) en general, el curso de las reacciones fue seguido mediante TLC y los tiempos de reacción están dados solo para ilustración;
- (v) los rendimientos, cuando se dan, son solo para ilustración y no son necesariamente los que pueden ser obtenidos mediante desarrollo de procesos diligentes; las preparaciones fueron repetidas si se requería más material;

(vi) cuando se dan, los datos de $^1\text{HNMR}$ están citados y están en forma de valores delta para protones de diagnóstico mayores, dados en partes por millón (ppm) relativas a tetrametilsilano (TMS) como un estándar interno, determinado a 300 MHz usando perdeuterio DMSO (CD_3SOCD_3) como el solvente, a menos que se declare de otra forma; las constantes de acoplamiento (J) están dadas en Hz;

(vii) los símbolos químicos tienen sus significados usuales; se usan las unidades y símbolos del SI;

(viii) Las relaciones de solvente están dadas en porcentaje en volumen;

(ix) los espectros de masas (MS) fueron corridos con una energía de electrón de 70 electrón voltios en el modo de ionización química (APCI), usando un tubo de exposición directa; cuando se indica, la ionización fue realizada mediante electrorociado (ES); cuando se dan valores de m/z , generalmente solo se reportan iones que indican la masa base, y a menos que se declare de otra forma, el ión de masa citado es el ión de masa positiva – $(\text{M}+\text{H})^+$;

(x) La caracterización de LCMS se realizó usando un par de bombas de Gilson 306 con muestreador Gilson 233 XL y espectrómetro de masas Waters ZMD4000. La LC comprendió columna water symmetry 4.6 x 50 C18 con tamaño de partícula de 5 micrones. Los eluyentes fueron: A, agua con 0.05% de ácido fórmico, y B, acetonitrilo con 0.05% de ácido fórmico. El gradiente de eluyente fue de 95% de A, a 95% de B en 6 minutos. Cuando se indicó, la ionización se realizó mediante electrorociado (ES); cuando se dan valores de m/z , generalmente solo se reportan iones que indican la masa base, y a menos que se declare de otra forma, el ión de masa citado es el ión de masa positiva – $(\text{M}+\text{H})^+$;

(xi) Se usan las siguientes abreviaturas:

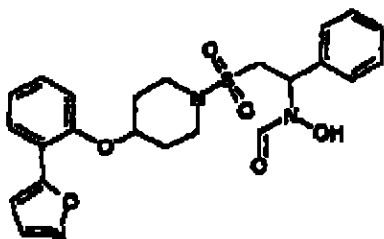
DMSO	dimetil sulfóxido;
DMF	<i>N</i> -dimetilformamida;
DCM	diclorometano;
NMP	<i>N</i> -metilpirrolidinona;

DIAD	di- <i>isopropil</i> dicarboxilato
LHMDS o LiHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
MeOH	metanol
TA	temperatura ambiente
TFA	ácido trifluoroacético
EtOH	etanol
EtOAc	acetato de etilo
Et ₂ O	dietiléter
THF	tetrahidrofurano
TBDMS	terciariobutildimetilsililo
DIPEA	diisopropiletilamina
MTBE	metilterciariobutiléter

Ahora la invención será ilustrada pero no limitada por los siguientes Ejemplos:

EJEMPLO 1

(R/S)-2-[[4-(2-isoxazol-5-ilfenoxi)piperidin-1-il]sulfonil]-1-feniletil(hidroxi)formamida



A una solución de (R/S)-2-[[4-(2-isoxazol-5-ilfenoxi)piperidin-1-il]sulfonil]-1-feniletil(hidroxilamina) (descrita a continuación) (330 mg, 0.75 mmol) en DCM (0.5 ml) se le adicionó una premezcla de ácido fórmico (2 ml) y anhídrido acético (1 ml) y la reacción se agitó a TA durante la noche. Luego se agregó MeOH (5 ml) y la mezcla se agitó a TA por 1 hora. Después de la evaporación los residuos fueron re-disueltos en MeOH y se agitaron por 3 horas antes de la re-evaporación. El residuo fue purificado mediante cromatografía BondElut, eluyendo con un gradiente desde DCM a metanol al

5% en DCM para dar (R/S)-2-[[4-(2-isoxazol-5-ilfenoxi)piperidin-1-il]sulfonil]-1-feniletil(hidroxi)formamida (88 mg, 0.19 mmol). MS: 472.

La (R/S)-2-[[4-(2-isoxazol-5-ilfenoxi)piperidin-1-il]sulfonil]-1-feniletil(hidroxilamina) de partida se preparó de la siguiente forma:

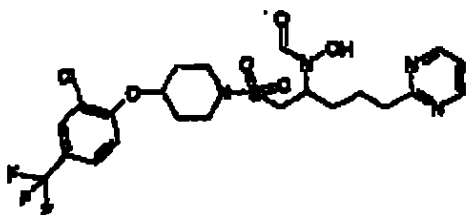
i. Se agregó trietilamina (8.0 g, 0.079 mol) a una solución agitada de *E*-β-THF (100 ml) a TA. La agitación se continuó durante la noche antes que la mezcla de reacción fuera reducida a un volumen bajo y dividida entre EtOAc seguido de HCl acuoso 1M, NaHCO₃ saturado y salmuera. La fracción orgánica fue luego secada (Na₂SO₄) y evaporada para dar un producto sólido. (12.75 g; 0.046 mol); NMR (CDCl₃): 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), 7.3-7.6 (m, 6H); MS: 268.

ii. 2-(5-isoxazolil)-fenol (121 mg, 0.75 mmol) se disolvió en DCM (1 ml) y se agregó *E*-1-(4-hidroxipiperidin-1-ilsulfonil)-2-feniletano (0.2 g, 0.75 mmol). Luego se agregó una solución de trifenilfosfina (0.2 g, 0.75 mmol) en DCM (2 ml) seguido de una solución de DIAD (0.15 ml, 0.75 mmol) en DCM (2 ml), y la mezcla resultante se agitó a AT durante la noche. La mezcla fue concentrada y purificada mediante cromatografía; cartucho bond elut, eluyente hexano (5 minutos; 20 ml/minuto), hexano 100% a DCM 100% (minutos) para dar *E*-([4-(2-(5-isoxazolil)fenoxi)piperidin-1-ilsulfonil]-2-feniletano, que fue cargado en el paso siguiente.

iii. El *E*-([4-(2-(5-isoxazolil)fenoxi)piperidin-1-ilsulfonil]-2-feniletano se disolvió en THF (1 ml) y el aire en los tubos se excluyó de argón antes de agregar hidroxilamina en agua (50% solución, 1 ml), y la mezcla se agitó vigorosamente durante la noche. Se adicionó EtOAc (1ml) y la capa acuosa fue separada. Las capas orgánicas fueron lavadas con salmuera y secadas (Na₂SO₄) y concentradas para dar (R/S)-2-[[4-(2-isoxazol-5-ilfenoxi)piperidin-1-il]sulfonil]-1-feniletil(hidroxilamina) que se cargó al paso final.

EJEMPLO 2

(R/S)-1-(((4-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-il)sulfonil)metil]-4-pirimidin-2-ilbutil(hidroxi)formamida



Se agregó anhídrido acético (0.84 ml) a ácido fórmico (2.32 ml) a 0°C. Después de 20 minutos esto se agregó a (R/S)-1-(((4-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-il)sulfonil)metil]-4-pirimidin-2-ilbutil(hidroxilamina) (0.67 g, 1.28 mmol) disuelta en THF (6.9 ml) y ácido fórmico (2.32 ml), y la solución resultante se agitó por 10 minutos. El solvente fue removido *in vacuo* y el residuo fue disuelto en DCM, lavado con solución de bicarbonato de sodio saturada, secado y evaporado hasta sequedad. El producto fue luego re-disuelto en MeOH y se agitó durante la noche. El solvente fue removido *in vacuo* y el residuo se agitó en Et₂O para dar (R/S)-1-(((4-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-il)sulfonil)metil]-4-pirimidin-2-ilbutil(hidroxi)formamida como un sólido blanco (0.19 g, 0.35 mmol). NMR: (CDCl₃, 300 MHz): 9.99 (s, 0.5H)*; 9.18 (brs, 0.5H)*; 8.70 (dd, 2H); 8.52 (s, 0.5H)*; 8.05 (s, 0.5H)*; 7.67 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 6.99 (d, 1H); 4.91 (m, 0.5H)*; 4.70 (bs, 1H); 4.23 (m, 0.5H)*; 3.63-3.27 (m, 5H); 3.20-2.85 (m, 2H), 2.10-1.85 (m, 7H), 1.82-1.60 (m, 3H); δC (CDCl₃, 75.5 MHz): 162.0, 157.6, 157.5, 157.4, 128.3, 125.4, 119.3, 115.0, 72.2, 72.0, 56.1, 51.5, 51.4, 50.5, 42.1, 49.1, 41.7, 37.9, 37.3, 30.5, 30.3, 30.1, 28.6, 24.1, 23.8; MS: 551.42; HPLC: gradiente de 10 minutos de 5%-95% MeOH: 9.088m, 91.62%.

* señales rotaméricas.

La (R/S)-1-(((4-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-il)sulfonil)metil]-4-pirimidin-2-ilbutil(hidroxilamina) se preparó de la siguiente forma:

- i. Se agregó azodicarboxilato de diisopropilo (6.68 ml, 33 mmol) por gotas a una solución de *terc*-butil-4-hidroxipiperidin carboxilato (4.27 g, 21.2

mmol) y trifenil fosfina (7.78 g, 29.7 mmol) en tolueno (160 ml) a 0°C bajo argón. La mezcla se agitó por ½ hora, luego se agregó 2-cloro-4-trifluorometilfenol (5.00 g, 25.5 mmol) por gotas y la reacción se dejó tibia a TA durante la noche. El solvente fue removido *in vacuo*, y el residuo se agitó en isohexano por 1 hora. El precipitado fue filtrado y el filtrado fue concentrado hasta un aceite naranja que fue purificado mediante cromatografía flash de columna (10% de EtOAc en isohexano) para producir 1-*tert*-butil-4-(2-cloro-4-trifluorometilfeniloxi)piperidin carboxilato (4.59 g, 12 mmol). NMR: (CDCl₃, 300 MHz): 7.68 (s, 1H); 7.46 (d, 1H); 6.98 (d, 1H); 4.68 (m, 1H); 3.69-3.44 (m, 4H); 1.79-1.92 (m, 4H), 1.46 (s, 9H).

ii. Se agregó TFA(11.76 ml) a una solución de 1-*tert*-butil-4-(2-cloro-4-trifluorometilfeniloxi)piperidin carboxilato (4.59 g, 12 mmol) en DCM (23.5 ml) a 0°C y la solución se agitó por 20 horas. El solvente fue removido *in vacuo*, el residuo fue recuperado en solución de hidróxido de sodio acuoso 2M y agua, y luego se extrajo en EtOAc. Los orgánicos fueron secados (MgSO₄) y concentrados para dar sal en TFA de 4-(2-cloro-4-trifluorometilfeniloxi)piperidina como un sólido blanco (4.47 g, 11.4 mmol). NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7.66 (s, 1H); 7.50 (d, 1H); 7.00 (d, 1H); 4.83 (bs, 1H), 3.50-3.19 (m, 4H); 2.40-2.11 (m, 4H).

iii. Se agregó por gotas cloruro de metanosulfoilo (1.36 ml) a una solución de sal en TFA de 4-(2-cloro-4-trifluorometilfeniloxi)piperidina (4.47 g, 11.4 mmol) en trietilamina (6.67 ml) y DCM (58 ml) a 0°C, bajo argón. La mezcla se dejó alcanzar TA por una semana. SE agregó DCM a la mezcla de reacción, los orgánicos fueron lavados con agua, secados (MgSO₄) y concentrado *in vacuo* para dar 4-(2-cloro-4-trifluorometilfeniloxi)piperidin-1-ilsulfonilmetano como un aceite (1.43 g, 4 mmol). NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7.67 (s, 1H); 7.51 (d, 1H); 7.00 (d, 1H); 4.75 (m, 1H); 3.59-3.49 (m, 2H), 3.39-3.20 (m, 2H); 2.83 (s, 3H); 2.10-2.00 (m, 4H).

iv. Se agregó por gotas LHMDs (6.15 ml de una solución 1M en THF) a una solución de 4-(2-cloro-4-trifluorometilfeniloxi)piperidin-1-ilsulfonilmetano (1.00 g, 2.8 mmol) en THF (11 ml) a -10°C bajo argón. La mezcla se agitó por 10 minutos y luego se adicionó cloruro de trimetilsililo (0.36 ml) por gotas a -10°C. Se continuó la agitación por unos 20 minutos adicionales y luego se agregó 4-(2-pirimidinil)butan-1-ol (462 mg, 3.1 mmol) en THF (5 ml) de

nuevo asegurándose que la temperatura no excediera -10°C . La mezcla de reacción se agitó por 2 horas y luego se extinguió con salmuera a -10°C . Se dejó que la solución alcanzara la TA, se diluyó con agua y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los orgánicos fueron secados (MgSO_4) y se concentraron hasta un aceite amarillo, se purificó mediante cromatografía flash de columna (MeOH al 5% en DCM) para producir *E/Z*-1-{4-(2-cloro-trifluorometiloxi)piperidin-1-ilsulfonil}-5-(pirimidin-2-il)pent-1-eno (0.64 g, 1.3 mmol). NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 8.67 (2 x d, superpuesto, 2H)*; 7.64 (m, 1H); 7.46 (bd, 1H); 7.14 (m, 1H); 7.00 (dd, 1H); 6.80 (dt, 0.5H)*; 6.40 (dt, 0.5H)*; 6.18 (d, 0.5H)*, 6.05 (d, 0.5H)*; 4.70 (bs, 1H); 3.50-3.32 (m, 2H); 3.29-3.09 (m, 2H), 3.02 (dd, $J = 7.7$ Hz, $J = 7.7$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$); 2.73 (ddd, $J = 14.9$ Hz, $J = 7.34$ Hz, 1H, 1H); 2.39 (ddd, H); 2.10-1.95 (m, 6H); LCMS: 490.36 (M+H)

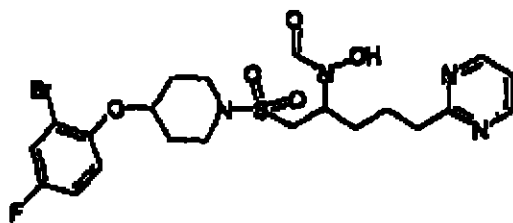
* señales cis/trans

v. Se agregó solución de hidroxilamina (1.90 ml de una solución acuosa al 50%) e una solución de *E/Z*-1-{4-(2-cloro-trifluorometiloxi)piperidin-1-ilsulfonil}-5-(pirimidin-2-il)pent-1-eno (0.64 g, 1.3 mmol) en THF (9.5 ml) y TA, y la mezcla se agitó durante la noche. El solvente fue reducido *in vacuo* y el residuo fue dividido entre EtOAc y agua. La capa acuosa fue extraída con EtOAc y los orgánicos fueron secados (MgSO_4) antes de ser concentrados hasta un aceite amarillo para dar (R/S)-1-(((4-{2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]piperidin-1-il}sulfonil)metil)-4-pirimidin-2-ilbutil(hidroxilamina) (0.67 g, 1.28 mmol). NMR: (CDCl_3 , 300 MHz): 8.64 (d, 2H); 7.65 (d, 1H); 7.48 (d, 1H); 7.16 (t, 1H); 7.00 (d, 1H); 4.75 (m, 1H), 3.60-3.32 (m, 6H), 3.17 (m, 1H), 3.03 (m, 1H); 2.85 (d, 1H); 2.15-1.50 (m, 7H).

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

EJEMPLO 3

(R/S)-1-(((4-(2-bromo-4-fluorofenoxi)piperidin-1-il}sulfonil)metil)-4-pirimidin-2-ilbutil(hidroxi)formamida

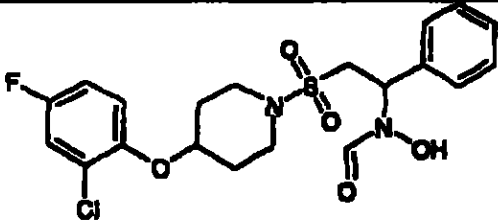
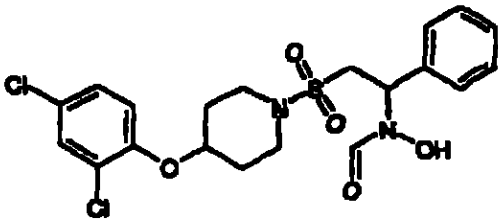
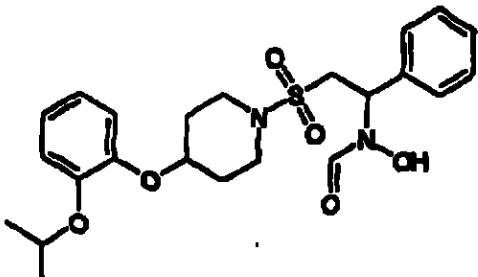
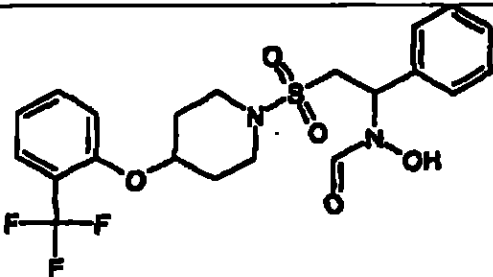


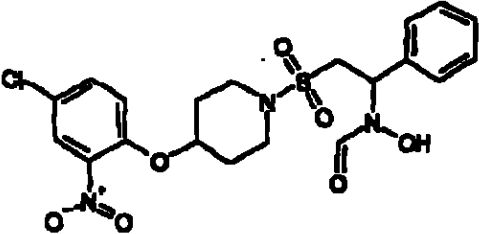
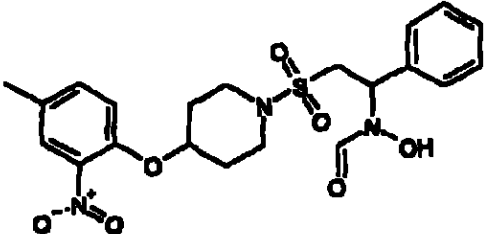
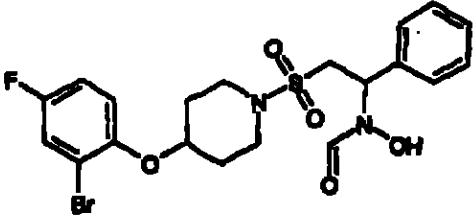
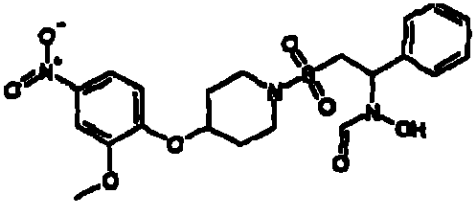
Se siguió el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 usando 2-bromo-4-fluorofenol (4.78 g, 25 mmol) en lugar de 2-cloro-4-trifluorometilfenol, para dar (R/S)-1-((4-(2-bromo-4-fluorofenoxy)piperidin-1-il)sulfonyl)metil-4-pirimidin-2-ilbutil(hidroxi)formamida (195 mg, 0.36 mmol). NMR: 9.7 & 9.35 (d, 1H); 8.5 (d, 2H); 8.14& 7.7 (d, 1H); 7.35 (m, 1H); 7.1 (t, 1H); 7.0 (m, 2H), 4.4 & 3.9 (br d, 1H), 2.9 (brn, 6H), 2.6 (t, 2H); 1.7 (m, 2H); 1.5 (m, 6H); MS: 545/547.

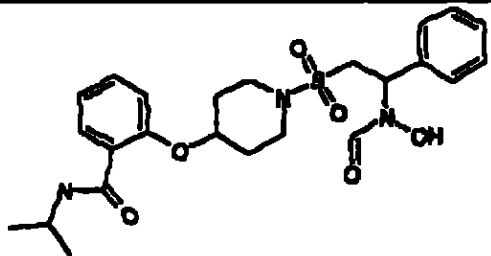
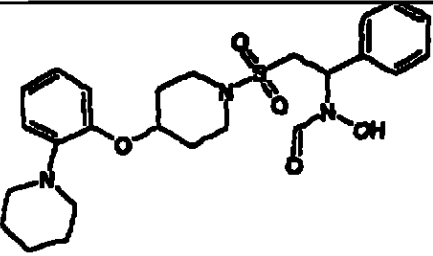
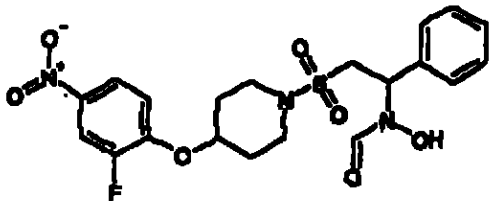
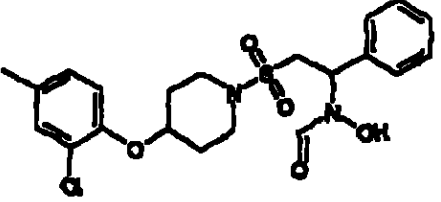
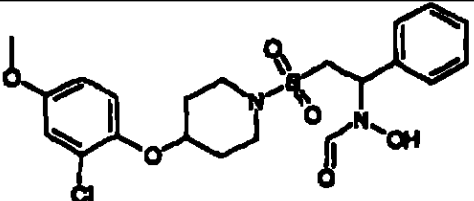
EJEMPLOS 4-21

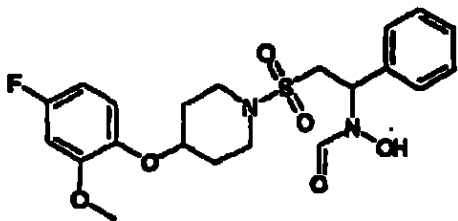
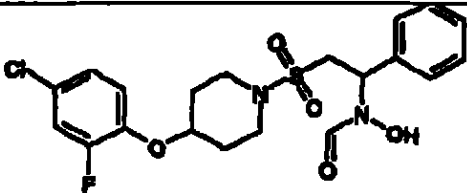
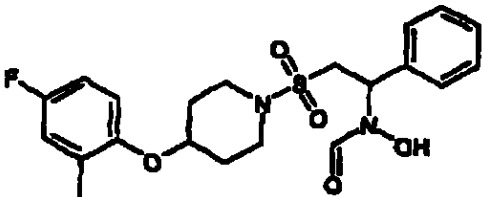
Se siguió el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, excepto que el material de partida 2-(5-isoxazolil)-fenol usado fue reemplazado por el fenol descrito.

Ejemplo	Estructura y nombre	Fenol de partida	MH +
4	(R/S)-2-[[4-(2-bromofenoxy)piperidin-1-il]sulfonyl]-1-feniletíl(hidroxi)formamida	2-bromofenol	483
5		2-clorofenol	439

	(R/S)-2-[[4-(2-clorofenoxi)piperidin-1-il]sulfonil]-1-feniletil(hidroxi)formamida		
6	 (R/S)-2-[[4-(2-cloro-4-fluorofenoxi)piperidin-1-il]sulfonil]-1-feniletil(hidroxi)formamida	2-cloro-4-fluorofenol	457
7	 (R/S)-2-[[4-(2,4-diclorofenoxi)piperidin-1-il]sulfonil]-1-feniletil(hidroxi)formamida	2,4-diclorofenol	473
8	 (R/S)-hidroxi(2-[[4-(2-isopropoxifenoxi)piperidin-1-il]sulfonil]-1-feniletil)formamida	2-isopropoxifenol	463
9		2-trifluorometilfenol	473

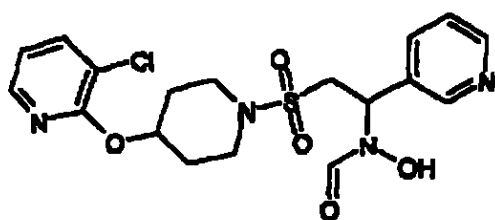
	(R/S)-hidroxi(2-[[4-(2-trifluorometilfenoksi)piperidin-1-il]sulfonil]-1-feniletil)formamida		
10	 (R/S)-2-[[4-(4-cloro-2-nitrofenoksi)piperidin-1-il]sulfonil]-1-feniletil(hidroxi)formamida	4-cloro-2-nitrofenol	484
11	 (R/S)-hidroxi(2-[[4-(4-metil-2-nitrofenoksi)piperidin-1-il]sulfonil]-1-feniletil)formamida	4-metil-2-nitrofenol	464
12	 (R/S)-2-[[4-(2-bromo-4-fluorofenoksi)piperidin-1-il]sulfonil]-1-feniletil(hidroxi)formamida	4-fluoro-2-bromofenol	501
13	 (R/S)-hidroxi(2-[[4-(2-metoksi-4-nitrofenoksi)piperidin-1-il]sulfonil]-1-feniletil)formamida	2-metoksi-4-nitrofenol	480

14	 (R/S)-hidroxi[2-[[4-(2-(isopropilaminocarbonil)fenoksi]piperidin-1-il)sulfonil]-1-feniletil]formamida	2-(isopropilaminocarbonil)-fenol	490
15	 (R/S)-hidroxi(1-fenil-2-[[4-(2-piperidin-1-ilfenoksi)piperidin-1-il]sulfonil]etil)formamida	(2-piperidin-1-il)fenol	488
16	 (R/S)-2-[[4-(2-fluoro-4-nitrofenoksi)piperidin-1-il]sulfonil]-1-feniletil(hidroxi)formamida	2-fluoro-4-nitrofenol	468
17	 (R/S)-2-[[4-(2-cloro-4-metilfenoksi)piperidin-1-il]sulfonil]-1-feniletil(hidroxi)formamida	2-cloro-4-metilfenol	453
18	 (R/S)-2-[[4-(2-cloro-4-metoxifenoksi)piperidin-1-il]sulfonil]-1-feniletil(hidroxi)formamida	2-cloro-4-metoxifenol	469

	(R/S)-2-[[4-(2-cloro-4-metoxifenoxi)piperidin-1-il]sulfonil]-1-feniletil(hidroxi)formamida		
19	 (R/S)-2-[[4-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)piperidin-1-il]sulfonil]-1-feniletil(hidroxi)formamida	4-fluoro-2-metoxifenol	453
20	 (R/S)-2-[[4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)piperidin-1-il]sulfonil]-1-feniletil(hidroxi)formamida	4-cloro-2-fluorofenol	457
21	 (R/S)-2-[[4-(4-fluoro-2-metilfenoxi)piperidin-1-il]sulfonil]-1-feniletil(hidroxi)formamida	4-fluoro-2-metilfenol	437

EJEMPLO 22

(R/S)-2-((4-((3-cloropiridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)sulfonil)-1-piridin-3-iletil(hidroxi)formamida



La (R/S)-2-((4-((3-cloropiridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)sulfonyl)-1-piridin-3-iletil (hidroxilamina) (0.75 mmol) (preparada como sigue, y usada directamente), se disolvió en DCM (1 ml) y se agregó una mezcla pre-formada de anhídrido acético (1 ml) y ácido fórmico (2 ml) antes de la agitación a TA durante la noche. Luego se agregó MeOH (5 ml) y, después de agitación por 30 minutos, la mezcla se evaporó. El residuo fue re-disuelto en MeOH (2 ml) y se dejó permanecer a AT durante la noche. Después de la evaporación la mezcla fue purificada mediante cromatografía BondElut (10 g, Silica), eluyendo con un gradiente desde DCM a metanol al 5% en DCM para dar (R/S)-2-((4-((3-cloropiridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)sulfonyl)-1-piridin-3-iletil (hidroxi)formamida (47 mg, 0.11 mmol). MS: 441.

La (R/S)-2-((4-((3-cloropiridin-2-il)oxi)piperidin-1-il)sulfonyl)-1-piridin-3-iletil (hidroxilamina) de partida se preparó de la siguiente manera:

i) Una solución de 4-hidroxipiperidina (8g, 0.08 mol) en DCM (80 ml) fue enfriada en un baño de hielo antes de agregar piridina (7.4 ml; 0.09 mol) y triflato de TBDMS (20 ml; 0.088 mol). La mezcla resultante se agitó por 2 ½ horas. Se agregó agua helada y la capa orgánica fue separada, lavada con salmuera, secada y evaporada para dar 4-(*terc*-butildimetilsilil)oxipiperidina como un residuo amarillo pálido (24 g).

ii) Se agregó cloruro de metanosulfonilo (1.0 ml; 0.012 mmol) a una solución de la 4-(*terc*-butildimetilsilil)oxipiperidina (2.7 g; 0.012 mol) y DIPEA (4.4 ml; 0.025 mol) en DCM (20 ml) y la totalidad se agitó a TA durante la noche. Se adicionó agua (20 ml) y la capa orgánica fue separada y lavada con ácido clorhídrico 2M, bicarbonato de sodio saturado y salmuera, y fue evaporada para dar 1-metanosulfonyl-4-(*terc*-butildimetilsililoxi)piperidina como un residuo negro oleoso.

iii) Una solución de 1-metanosulfonil-4-(*terc*-butildimetilsililoxi)piperidina (2.0 g; 6.8 mmol) en THF (50 ml) se cubrió con argón y se enfrió en un baño de hielo/acetona antes de agregar gota a gota una solución de LHMDs en THF (15.0 ml; 1M; 15.0 mmol). Después de agitación por 30 minutos, se adicionó clorofosfato de dietilo (1.0 ml; 6.8 mmol) y se continuó la agitación por unos 50 minutos adicionales. Luego se agregó nicotinaldehído (0.64 ml; 6.8 mmol) y la solución se dejó tibia a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Luego se agregó una solución de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos secados fueron concentrados al vacío. La purificación fue mediante cromatografía sobre sílica, eluyendo con un gradiente creciente de hexano a acetato de etilo al 50% en hexano para dar *E*-[4-(*terc*-butildimetilsililoxi)piperidin-1-ilsulfonil]-2-(3-piridil)etano (1.93 g, 5.05 mmol).

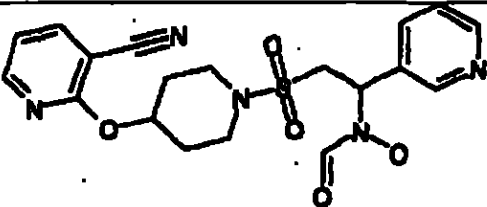
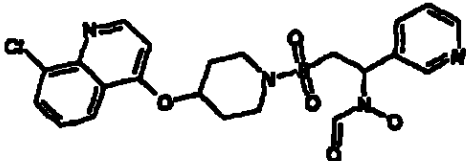
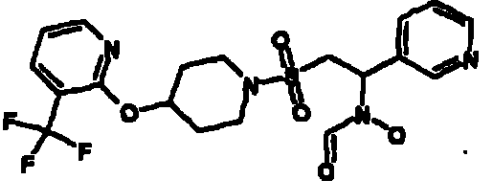
iv) El *E*-[4-(*terc*-butildimetilsililoxi)piperidin-1-ilsulfonil]-2-(3-piridil)etano (1.93 g, 5.05 mmol) se agregó a una pre-mezcla de cloruro de acetilo (2 ml) en metanol (20 ml) y se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La concentración al vacío produjo un sólido que fue dividido entre bicarbonato de sodio saturado y acetato de etilo. Los extractos orgánicos fueron secados y evaporados. La purificación fue mediante cromatografía sobre sílica (20 g) eluyendo un un gradiente desde DCM a metanol al 20% en DCM. La evaporación de las fracciones que contenían producto produjo *E*-[4-(hidroxi)piperidin-1-ilsulfonil]-2-(3-piridil)eteno como un sólido blanco (0.4 g; 30%). NMR: (400 MHz): 1.4 (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, m, CH); 8.9 (1H, d, CH).

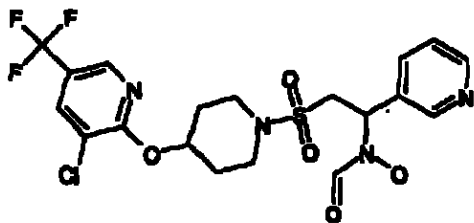
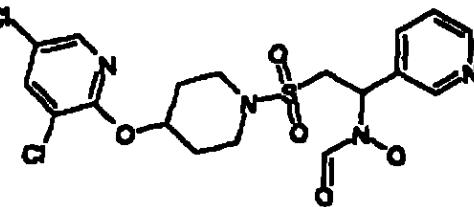
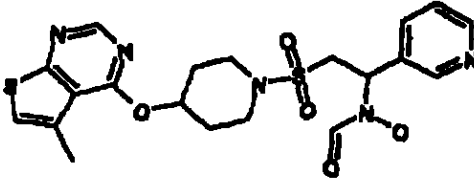
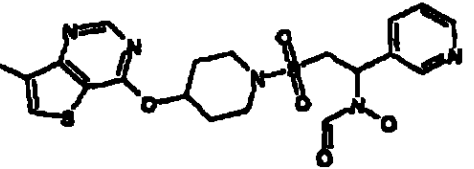
v) Una solución de *E*-[4-(hidroxi)piperidin-1-ilsulfonil]-2-(3-piridil)eteno en DMF (0.2 g; 0.75 mmol en 3 ml) se agregó a 2,3-dicloropiridina (1.5 mmol). Se introdujo una cubierta de gas argón al tubo antes de adicionar cuidadosamente hidruro de sodio sólido (0.1 g, aceite incl.), en tres porciones, la reacción se agitó. Se continuó la agitación durante la noche. Se agregó agua (5 ml) (inicialmente por gotas), y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (5 ml). La capa orgánica fue separada y la capa acuosa se lavó de nuevo con EtOAc (3 ml). Los orgánicos combinados fueron evaporados, re-disueltos en DCM (5 ml) y aplicados a una columna BonElut de Sílica de 10 g, y se elutó con un gradiente desde DCM a MeOH al 2.5%

en DCM. Las fracciones que contenían producto puro fueron evaporadas. Este material fue disuelto en THF (1 ml) y se agregó hidroxilamina acuosa (1 ml), y la mezcla se agitó vigorosamente a TA durante la noche. Después de dividirla entre agua y acetato de etilo, la capa orgánica fue evaporada hasta sequedad para dar (R/S)-2-({4-[(3-cloropiridin-2-il)oxi]piperidin-1-il)sulfonil)-1-piridin-3-iletíl (hidroxilamina).

EJEMPLOS 23-29

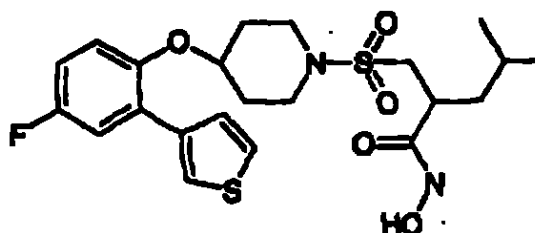
Se siguió el procedimiento descrito en el Ejemplo 22, excepto que el material de partida 2,3-dicloropiridina usado fue reemplazado por el heterociclo halo descrito.

Ejemplo	Estructura y nombre	Fenol de partida	MH+
23	 (R/S)-2-({[4-(3-cianopiridin-2-il)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-piridin-3-iletíl(hidroxi)formamida	2-cloro-3-cianopiridina	432
24	 (R/S)-2-({[4-(8-cloroquinolin-4-il)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-piridin-3-iletíl (hidroxi)formamida	4,8-dicloroquinolina	491
25	 (R/S)-hidroxi {1-piridin-3-il-2-[(4-[(3-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi]piperidin-1-il}sulfonil)-1-piridin-3-iletíl(hidroxi)formamida	2-cloro-3-trifluorometilpiridina	474

	il]oxi)piperidin-1-il)sulfonil]-etil]formamida		
26	 (R/S)-2-[(4-[(3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi)piperidin-1-il)sulfonil]-1-piridin-3-iletil(hidroxi)formamida	2,3-dicloro-5-trifluorometilpiridina	509
27	 (R/S)-2-[(4-[(3-cloro-5-cloropiridin-2-il]oxi)piperidin-1-il)sulfonil]-1-piridin-3-iletil(hidroxi)formamida	2,3,5-tricloropiridina	475
28	 (R/S)-hidroxi[2-[(4-[(5-metiltieno[2,3-d]pirimidin-4-il)oxi]piperidin-1-il)sulfonil]-1-piridin-3-iletil]formamida	4-cloro-2-metiltieno[2,3-d]pirimidina	478
29	 (R/S)-hidroxi[2-[(4-[(7-metiltieno[3,2-d]pirimidin-4-il)oxi]piperidin-1-il)sulfonil]-1-piridin-3-iletil]formamida	4-cloro-7-metiltieno[3,2-d]pirimidina	478

EJEMPLO 30

(R/S)-2-([4-(4-fluoro-2-tien-3-ilfenoxi)piperidin-1-il]sulfonil)metil)-N-hidroxi-4-metilpentanamida



Se agregó trimetilamonio (0.5 ml de una solución 2M en tolueno) a una suspensión de clorhidrato de hidroxilamina (65 mg) en tolueno a 5°C bajo una atmósfera inerte. La mezcla se dejó tibia a TA durante 90 minutos antes de agregar una solución de (R/S)-metil 2-([4-(4-fluoro-2-tien-3-ilfenoxi)piperidin-1-il]sulfonil)metil)-4-metilpentanoato (80 mg) en tolueno seco (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora antes de dividirla entre ácido clorhídrico 2N y etilacetato. La fase orgánica fue secada (Na_2SO_4) y secada al vacío para producir el producto como una goma amarilla (48 mg). NMR (CDCl_3): 0.84-0.96 (6H, m); 1.1-1.91 (7H, m); 2.62-2.74 (2H, m); 2.93-3.06 (2H, m); 3.14-3.28 (3H, m); 4.4-4.48 (1H, m), 6.9-6.98 (2H, m), 7.13-7.20 (2H, m), 7.23-7.30 (1H, m); 7.35-7.40 (2H, m); 7.51-7.56 (1H, m).

El (R/S)-metil 2-([4-(4-fluoro-2-tien-3-ilfenoxi)piperidin-1-il]sulfonil)metil)-4-metilpentanoato de partida se preparó de la siguiente manera:

i) Se agregó por gotas DIAD (16 ml) a una solución de trifenilfosfina (21.5 g), 2-bromo-4-fluorofenol (15.6 g) y *terc*-butil-4-hidroxi-1-piperidincarboxilato (15 g) en tetrahidrofurano (200 ml) a 20°C bajo una atmósfera inerte. Después de agitación a temperatura ambiente por 4 horas, la mezcla fue dividida entre agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con solución de hidróxido de sodio 2N y agua, se secó (MgSO_4) y se evaporó al vacío, para producir un aceite amarillo. Este fue triturado con éter y un precipitado blanco fue aislado mediante filtración. Los filtrados fueron purificados mediante cromatografía de columna usando un gradiente de isohexano a EtOAc al 20% en isohexano como eluyente, para producir *terc*-

butil 4-(2-bromo-4-fluorofenoxi)piperidin-1-carboxilato como un aceite claro (17.2 g). NMR (CDCl_3): 1.49 (9H, s); 1.75-1.95 (4H, m); 3.39-3.49 (2H, m); 3.62-3.74 (2H, m); 4.21-4.29 (1H, m); 6.85-7.01 (2H, m) y 7.26-7.34 (1H, m).

ii) Se agregó TFA (20 ml) a una solución de *tert*-butil 4-(2-bromo-4-fluorofenoxi)piperidin-1-carboxilato (19 g) en DCM (200 ml) a temperatura ambiente. Después de agitación de TA por 3 horas, la mezcla fue evaporada al vacío y se dividió entre DCM y solución de hidróxido de sodio 2N. La fase orgánica fue secada (MgSO_4) y evaporada al vacío para producir 4-(2-bromo-4-fluorofenoxi)piperidina como un aceite claro (12.77 g). NMR (CDCl_3): 1.72-1.84 (2H, m); 1.94-2.05 (2H, m); 2.33 (1H, bs); 2.71-2.82 (2H, m); 3.15-3.26 (2H, m); 4.3-4.41 (1H, m); 6.84-7 (2H, m), 7.26-7.33 (1H, m).

iii) Se agregó cloruro de metanosulfonilo (2 ml) a una solución de 4-(2-bromo-4-fluorofenoxi)piperidina (6g) y trietilamina (3.8 ml) en DCM (150 ml) a TA, y se observó exotermia. Después de agitación a TA por unas dos horas adicionales, la mezcla fue lavada con agua, secada (MgSO_4), evaporada al vacío y purificada mediante cromatografía de columna usando EtOAc al 50%/isohexano como el eluyente, para producir 4-(2-bromo-4-fluorofenoxi)-1-(metilsulfonil)piperidina como un sólido blanco (6.5 g).

NMR (CDCl_3): 1.92-2.1 (4H, m); 3.02 (3H, s); 3.27-3.39 (2H, m); 2.02-2.11 (2H, m); 4.51-4.6 (1H, m); 6.84-6.9 (1H, m); 6.95-7.03 (1H, m), 7.29-7.33 (1H, m); MS: 352.5/354.5.

iv) Se agregó LHMDs (13.5 ml) durante 10 minutos a una solución de 4-(2-bromo-4-fluorofenoxi)-1-(metilsulfonil)piperidina (4.5 g) en THF seco (15 ml) a -20°C bajo una atmósfera inerte (solución A). Al mismo tiempo se agregó LHMDs (13.5 ml) a una solución de ácido DL-alfa-bromocapríico (2.64 g) en THF seco (35 ml) a -20°C bajo una atmósfera inerte. Después de agitación a -20°C por un adicional de 10 minutos, esta se agregó a la solución A y la mezcla se dejó tibia a TA durante 2 ½ horas. Se adicionó solución de cloruro de amonio acuoso, seguido de solución de cloruro de hidrógeno acuoso 6N hasta que la mezcla fue justo ácida. La mezcla de reacción fue dividida entre agua y EtOAc. La fase orgánica fue secada (Na_2SO_4), evaporada al vacío y purificada usando un gradiente de DCM a MeOH al 3% en DCM, para producir ácido (R/S)-2-([4-(2-bromo-4-fluorofenoxi)piperidin-1-il]sulfonil)metil)-4-metilpentanóico como un aceite

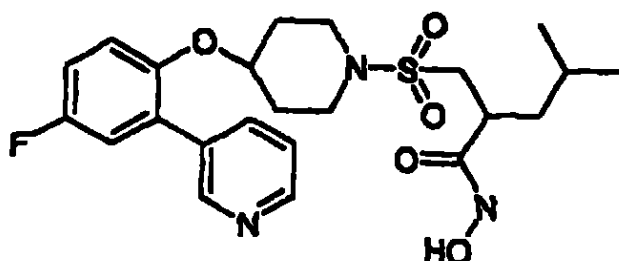
claro. NMR (CDCl₃): 0.9-1.1 (6H, m); 1.4-1.51 (1H, m); 1.6-1.73 (2H, m); 1.9-2.0 (4H, m); 2.91-3.09 (2H, m); 3.31-3.55 (5H, m); 4.49-4.57 (1H, m), 6.85-6.91 (1H, m); 6.94-7.02 (1H, m); 7.28-7.32 (1H, m); MS (M-H⁺): 466/464.

v) Se agregó DMF (1 gota) a una mezcla de ácido (R/S)-2-([4-(2-bromo-4-fluorofenoxi)piperidin-1-il]sulfonil)metil)-4-metilpentanóico (320 mg) y cloruro de oxalilo (10 ml) en DCM (10 ml). La mezcla se agitó a TA por 1 hora antes de evaporar al vacío para producir un sólido blanco. Este se disolvió en MeOH (20 ml, seco) y se agitó a TA por 18 horas. La mezcla se secó al vacío y se purificó mediante cromatografía de columna usando un gradiente de DCM a MeOH al 10% en DCM como eluyente, para dar (R/S)-metil 2-([4-(2-bromo-4-fluorofenoxi)piperidin-1-il]sulfonil)metil)-4-metilpentanoato como una goma clara (285 mg). NMR (CDCl₃): 1.9-1.98 (6H, m); 1.34-1.44 (1H, m); 1.52-1.66 (2H, m); 1.92-2.01 (4H, m); 2.87-3.07 (2H, m); 3.39-3.53 (5H, m); 3.74 (3H, s), 4.49-4.55 (1H, m); 6.82-6.89 (1H, m); 6.94-7.01 (1H, m); 7.27-7.32 (1H, m).

vi) Una mezcla de 2-([4-(2-bromo-4-fluorofenoxi)piperidin-1-il]sulfonil)metil)-4-metilpentanoato (285 mg), ácido 3-tienilborónico (230 mg), agua (1 ml) y hidrógeno carbonato de sodio (150 mg), en dimetoxietano (10 ml) fue desgasificada con una purga de argón antes de adicionar Pd(PPh₃)₄ (catalítico). La mezcla se calentó a 85°C bajo argón por 18 horas antes de dividirlo entre HCl 2N y EtOAc. La fase orgánica fue secada (MgSO₄), evaporada al vacío y purificada mediante cromatografía de columna usando un gradiente de isohexano a EtOAc al 30% en hexano como eluyente, para producir (R/S)-metil 2-([4-(4-fluoro-2-tien-3-ilfenoxi)piperidin-1-il]sulfonil)metil)-4-metilpentanoato como una goma amarilla (196mg). NMR (CDCl₃): 0.9-1.01 (6H, m); 1.34-1.45 (1H, m); 1.5-1.66 (2H, m); 1.82-1.95 (4H, m); 2.69-2.79 (1H, m); 2.93-3.15 (3H, m), 2.99-3.13 (3H, m), 3.7 (3H, s), 4.4-4.49 (1H, m); 6.9-7 (2H, m); 7.12-7.30 (1H, m), 7.33-7.42 (2H, m); 7.5-7.57 (1H, m); MS: 484.

EJEMPLO 31

(R/S)-2-([4-(4-fluoro-2-piridin-3-ilfenoxi)piperidin-1-il]sulfonil)metil)-N-hidroxi-4-metilpentanamida



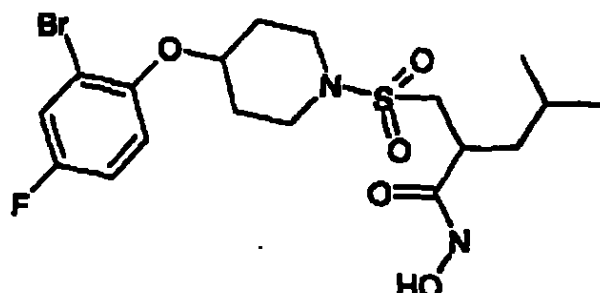
El compuesto del título se preparó a partir de metil (R/S)-2-([4-(4-fluoro-2-piridin-3-ilfenoxi)piperidin-1-il]sulfonil)metil)-4-metilpentanoato (311 mg) (descrito más adelante) por el mismo método descrito en el Ejemplo 30 para producir (R/S)-2-([4-(4-fluoro-2-piridin-3-ilfenoxi)piperidin-1-il]sulfonil)metil)-N-hidroxi-4-metilpentanamida como una goma (70 mg). NMR (CDCl₃): 0.94 (6H, d); 1.43-1.94 (7H, m); 2.55-2.63 (1H, m); 2.82-3.03 (3H, m); 3.22-3.42 (1H, m); 3.51-3.66 (2H, m), 4.54-4.6 (1H, m), 6.89-6.91 (1H, m), 7.02-7.12 (2H, m); 7.43-7.5 (1H, m); 7.79 (1H, d), 8.56 (1H, d); 8.94 (1H, s); MS: 480.

El (R/S)-2-([4-(4-fluoro-2-piridin-3-ilfenoxi)piperidin-1-il]sulfonil)metil)-4-metilpentanoato se preparó de la siguiente forma:

i) El (R/S)-2-([4-(4-fluoro-2-piridin-3-ilfenoxi)piperidin-1-il]sulfonil)metil)-4-metilpentanoato se preparó a partir de (R/S)-metil 2-([4-(2-bromo-4-fluorofenoxi)piperidin-1-il]sulfonil)metil)-4-metilpentanoato (750 mg) (descrito en la parte V del Ejemplo 30) mediante el mismo método que para (R/S)-metil 2-([4-(4-fluoro-2-tien-3-ilfenoxi)piperidin-1-il]sulfonil)metil)-4-metilpentanoato excepto que el ácido 3-tiofen borónico fue reemplazado por ácido 3-piridin borónico, para producir 480 mg de producto. NMR (CDCl₃): 0.89-0.96 (6H, m); 1.34-2.02 (1H, m); 1.48-1.63 (2H, m); 1.73-2.33 (4H, m); 2.67-2.75 (1H, m); 2.91-3.03 (3H, m), 3.15-3.28 (3H, m), 3.67 (3H, s), 4.35-4.22 (1H, m); 6.93-7.09 (3H, m); 7.33-7.40 (1H, m); 7.80-7.86 (1H, m), 8.59 (1H, dd); 8.78-8.79 (1H, m). MS: 479.

EJEMPLO 33

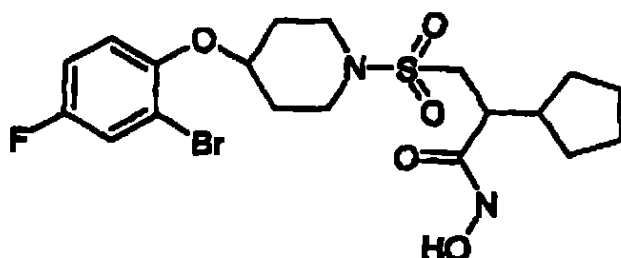
(R/S)-2-([4-(2-bromo-4-fluorofenoxi)piperidin-1-il]sulfonil)metil)-N-hidroxi-4-metilpentanamida



Cloruro de oxalilo (5 ml) y DMF (una gota) se adicionaron a una solución de ácido (R/S)-2-([4-(2-bromo-4-fluorofenoxi)piperidin-1-il]sulfonil)metil)-4-metilpentanóico (140 mg) (descrito en el Ejemplo 30) en DCM (3 ml). La mezcla se agitó a TA por 1 ½ horas antes de remover el solvente mediante evaporación a presión reducida, re-disolviendo en DCM (5 ml) y adicionando un amezcla de hidroxilamina al 50% en agua (0.5 ml) y THF (3 ml). Después de agitación a TA durante la noche, la mezcla fue dividida entre cloruro de amonio y EtOAc. La fase orgánica fue secada, evaporada a presión reducida y purificada mediante cromatografía de columna usando un gradiente de DCM a MeOH al 3% en DCM como eluyente, para producir (R/S)-2-([4-(2-bromo-4-fluorofenoxi)piperidin-1-il]sulfonil)metil)-N-hidroxi-4-metilpentanamida como una goma clara (28 mg). NMR (CDCl₃): 0.89-1.01 (6H, m); 1.23-2.07 (7H, m); 2.70-2.96 (2H, m); 3.34-3.51 (5H, m); 4.48-4.57 (1H, m); 6.83-7.03 (2H, m), 7.25-7.36 (2H, m); MS (M-H⁺) 497/481.

EJEMPLO 34

(R/S)-3-([4-(2-bromo-4-fluorofenoxi)piperidin-1-il]sulfonil)-2-ciclopentil-N-hidroxipropanamida



El compuesto del título se preparó a partir de ácido (R/S)-3-[[4-(2-bromo-4-fluorofenoxi)piperidin-1-il]sulfonil]-2-ciclopentilpropanóico (descrito más adelante) usando el método descrito en el Ejemplo 33 para producir (R/S)-3-[[4-(2-bromo-4-fluorofenoxi)piperidin-1-il]sulfonil]metil]-2-ciclopentil-N-hidroxipropanamida como una espuma blanca (107 mg). NMR: 1.08-1.99 (13H, m); 2.31 (1H, s); 2.98 (1H, d); 3.09-3.52 (5H, m); 4.55-4.64 (1H, m); 7.14-7.25 (2H, m), 7.50-7.57 (1H, m) y 10.525 (1H, bs); MS (M-H⁺): 493.

El (R/S)-3-[[4-(2-bromo-4-fluorofenoxi)piperidin-1-il]sulfonil]-2-ciclopentilpropanoato de partida se preparó como se describe a continuación:

i) Metal sodio (2.88 g) se adicionó en pequeñas porciones a etanol absoluto (220 ml) bajo argón con agitación a TA. Al alcanzar la solución completa, se agregó una mezcla de malonato de dietilo (20 g) y bromuro de ciclopentilo (18.64 g), y la mezcla se agitó a reflujo por 2 horas, se dejó enfriar y el solvente en exceso se removió al vacío. El residuo fue dividido entre agua (150 ml) y Et₂O (3x200 ml) y los orgánicos combinados fueron secados (sulfato de sodio), se concentraron al vacío, y se purificaron sobre un bond elute de sílica de 100 g usando un gradiente de 5-35% EtOAc/isohexano durante 50 minutos como eluyente, para dar dietil ciclopentilmalonato como un aceite incoloro (18.34 g); NMR: δ 1.1 (m, 9H), 1.5 (m, 4H), 1.7 (m, 2H), 2.3 (m, 1H), 4.1 (q, 4H).

ii) hidróxido de sodio acuoso 3M (200 ml) se agregó a una solución agitada de dietil ciclopentilmalonato (18.33 g) en THF (300 ml) y MeOH (300 ml). Se continuó la agitación durante la noche, y los solventes orgánicos fueron removidos al vacío. La solución acuosa resultante fue saturada con sal, acidificada con ácido clorhídrico concentrado, y divididas tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados fueron secados (MgSO₄), concentrados al vacío y azeotropados una vez con tolueno para dar ácido ciclopentilmalónico como un sólido color hueso (1.7 mg); 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 agregó morfolina (7.08 ml) a una solución agitada de ácido ciclopentilmalónico (12.69 g) en agua (55 ml) y ácido acético (9 ml) a TA. Después de 20 minutos, se agregó formaldehído acuoso al 37 % (3.33 g), y se continuó la agitación durante la noche. Luego la reacción fue calentada a 80°C y se mantuvo por 21 horas, se dejó entriar a TA y se hizo básica con hidrógeno carbonato de sodio sólido. Esta solución fue lavada con DCM (100 ml) y luego se acidificó usando ácido clorhídrico 2M, seguido de ácido clorhídrico concentrada, y se dividió con DCM (3 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), secados (MgSO₄) y concentrados al vacío para dar ácido 2-ciclopentil-2-prop-2-enóico como un sólido blanco (2.8 g); 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) y 12.3 (s, 1H); MS 139.11 (ES-).

iv) Bromuro de hidrógeno (solución en ácido acético al 30% en peso, 22 ml) se agregó a ácido 2-ciclopentilpropenóico (2.8 g). La mezcla se agitó a TA durante la noche y luego se vertió cuidadosamente en agua (130 ml) y se dividió con EtOAc (3 x 75 ml), se secó (MgSO₄), se concentró al vacío y se azeotropó dos veces en tolueno. El producto crudo fue purificado en una bond elute de silica de 50 g usando un gradiente de EtOAc 25-50%/isohexano durante 45 minutos como eluyente, para producir ácido (R/S)-3-bromo-2-ciclopentilpropiónico como un sólido amarillo pálido (2.51 g); NMR: δ 1.2 (m, 2H), 1.6 (m, 6H), 1.9 (m, 1H), 2.5 (m, 1H+DMSO-d₆), 3.6 (m, 2H); MS: 223.23 (ES+), 221.15 (ES-).

v) El ácido (R/S)-3-bromo-2-ciclopentilpropiónico (2.5 g) se mezcló con DCM (35 ml), isobutileno (18 ml) y ácido sulfúrico concentrado (2 gotas) y la reacción se realizó a 25°C por 48 horas a una presión de 1 bar (10⁵ Pa) (instalación de alta presión). La solución fue tratada con hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado (50 ml), secada y concentrada al vacío para dar (R/S)-*tert*-butil-3-bromo-2-ciclopentilpropionato como un aceite verde claro (1.2 g); 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) Se agregó tioacetato de potasio (1.23 g) a una solución agitada de (R/S)-*tert*-butil-3-bromo-2-ciclopentilpropionato (1.19 g) en DMF (25 ml) bajo

argón a TA. La solución fue calentada a 100 °C y se mantuvo por 3 horas, luego se dejó enfriar, se vertió e agua (100 ml) y se dividió con EtOAc (3 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron tratados con hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado (50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml), secados (sulfato de sodio), concentrados al vacío y purificados en una bond elute de silica de 20 g usando un gradiente de acetato de etilo al 10%/isohexano durante 45 minutos como eluyente, para dar (R/S)-*terc*-butil-3-acetil-2-ciclopentilpropionato como un sólido café claro (870 mg); 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) y 3.0 (m, 2H); MS: 273 (ES+), 271 (ES-).

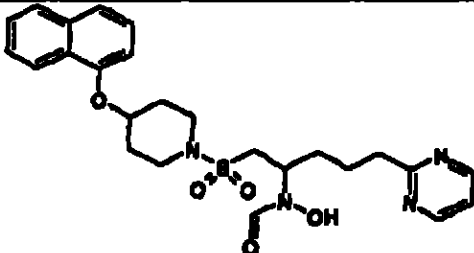
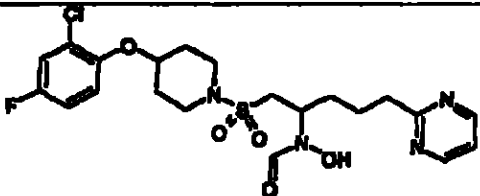
vii) (R/S)-*terc*-butil-3-acetil-2-ciclopentilpropionato (860 mg) fue suspendido en ácido acético al 5% en agua (50 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Gas cloro fue burbujeado a través de la suspensión por 30 minutos. La fuente de cloro fue luego removida y la reacción se agitó por unos 30 minutos adicionales. La mezcla fue dividida con DCM (3 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados fueron tratados con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), secados (sulfato de magnesio), concentrados al vacío, y azeotropados una vez con tolueno, para producir (R/S)-*terc*-butil-3-clorosulfonil-2-ciclopentilpropionato como un aceite amarillo pálido (930 mg); 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+).

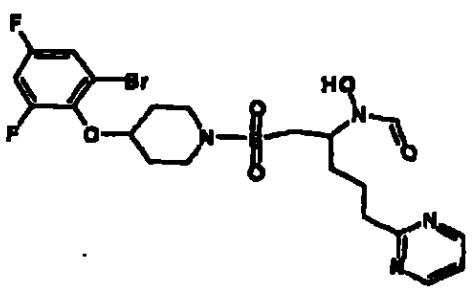
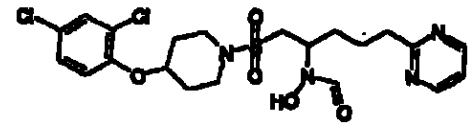
viii) Se agregó (R/S)-*terc*-butil-3-clorosulfonil-2-ciclopentilpropionato (486 mg) a una mezcla de 4-(2-bromo-4-fluorofenoxi)piperidina (430 mg) (descrito en el Ejemplo 30) y trietilamina (0.22 ml) en DCM a temperatura ambiente. Después de agitación a temperatura ambiente por 18 horas, la mezcla se lavó con agua, se secó (cartucho de separación de fase), se evaporó al vacío y se purificó mediante cromatografía de columna usando un gradiente de isohexano a EtOAc al 20%/isohexano. Se obtuvo (R/S)-*terc*-butil-3-([4-(2-bromo-4-fluorofenoxi)piperidin-1-il]sulfonil)-2-ciclopentilpropanoato como un sólido blanco (420 mg). NMR (CDCl₃): 1.17-1.85 (17H, m), 1.94-2.05 (5H, m), 2.6-2.7 (1H, m), 2.92-3.01 (1H, m), 3.4-3.58 (5H, m), 4.49-4.56 (1H, m), 6.83-6.91 (1H, m), 6.95-7.02 (1H, m), 7.25-7.34 (1H, m).

ix) Se agregó TFA (20 ml) a una solución de (R/S)-*tert*-butil-3-[[4-(2-bromo-4-fluorofenoxi)piperidin-1-il]sulfonil]-2-ciclopentilpropanoato (210 mg) en DCM (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 ½ horas antes de remover el solvente mediante evaporación a vacío reducido, para producir ácido (R/S)-3-[[4-(2-bromo-4-fluorofenoxi)piperidin-1-il]sulfonil]-2-ciclopentilpropanóico como una goma (175 mg). NMR (CDCl₃): 0.78-2.10 (13H, m), 2.75-2.82 (1H, m), 3.00-3.09 (1H, m), 3.31-3.60 (5H, m), 3.7-3.95 (1H, bs), 4.49-4.56 (1H, m), 6.83-6.90 (1H, m), 6.91-7.01 (1H, m), 7.27-7.33 (1H, m).

EJEMPLOS 35-38

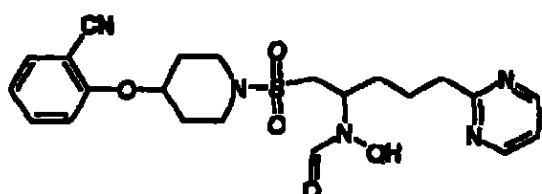
Se siguió el método mostrado en el Ejemplo 2, excepto que el 2-cloro-trifluorometilfenol fue reemplazado por el derivado de aril alcohol para dar los productos mostrados a continuación.

Ejemplo	Estructura y nombre	Fenol de partida	MH+
35	 (R/S)-1-[[4-[1-naftiloxi]piperidin-1-il]sulfonil]metil]-4-pirimidin-2-ilbutil(hidroxi)formamida	1-hidroxinaftaleno	499
36	 (R/S)-1-[[4-[2-cloro-4-fluorofenoxi]piperidin-1-il]sulfonil]metil]-4-pirimidin-2-ilbutil(hidroxi)formamida	2-cloro-4-fluorofenol	501

37	 (R/S)-1-(((4-(2-bromo-4,6-difluorophenoxy)piperidin-1-yl)sulfonyl)methyl)-4-pyrimidin-2-ylbutyl(hydroxy)formamida	2-bromo-4,6-difluorofenol	563
38	 (R/S)-1-(((4-(2,4-dichlorophenoxy)piperidin-1-yl)sulfonyl)methyl)-4-pyrimidin-2-ylbutyl(hydroxy)formamida	2,4-diclorofenol	517

EJEMPLO 39

(R/S)-1-(((4-(2-cianofenoxi)piperidin-1-il)sulfonyl)metil]-4-pirimidin-2-ilbutil(hidroxi)formamida



Se siguió el método descrito en el Ejemplo 2 excepto que el 1-*terc*-butil-4-(2-cloro-4-trifluorometilfeniloxi)piperidin carboxilato fue reemplazado por 1-*terc*-butil-4-(2-cianofeniloxi)piperidin carboxilato para dar (R/S)-1-(((4-(2-cianofenoxi)piperidin-1-il)sulfonyl)metil]-4-pirimidin-2-ilbutil(hidroxi)formamida como un sólido crema (0.61 g);

NMR (CDCl₃): 1.4-1.9 (8H, m), 2.7-2.9 (3H, m), 3.0-3.4 (5H, m), 4.0 (1H, m)*, 4.5 (1H, m), 4.7 (1H, m)*, 6.8 (2H, m), 7.0 (1H, m), 7.3 (2H, m), 7.8 (1H, s)* y 8.4 (2H, m). MS: 474.

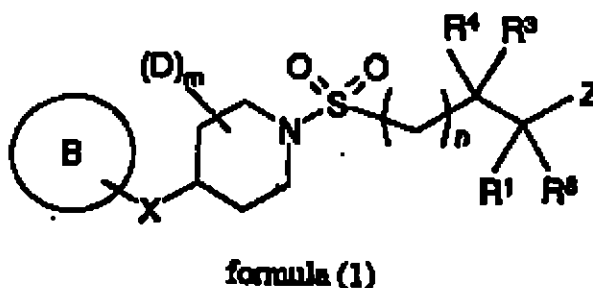
* = señales rotaméricas.

El 1-*terc*-butil-4-(2-cinaofeniloxy)piperidin carboxilato de partida se preparó de la siguiente forma:

i) A una solución agitada de hidruro de sodio (1.32 g, 33 mmol) en DMF (100 ml) bajo argón se le agregó 1-*terc*-butil-4-hidroxipiperidin carboxilato (5.5 g, 27.5 mmol) seguido por 2-fluorobencenonitrilo (3 ml, 27.5 mmol). Después de 15 horas la mezcla fue concentrada y se agregó acetato de etilo. La mezcla fue lavada (agua y salmuera), secada (MgSO₄) y concentrada para dar 1-*terc*-butil-4-(2-cinaofeniloxy)piperidin carboxilato como un material crudo (8 g, 26.5 mmol); MS: 203 (MH⁺-Boc).

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de formula (1):



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

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

R_1 es hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-8} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquenilo C_{5-7} , arilo, heteroarilo y heterociclilo, en donde el grupo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , cicloalquilo C_{3-8} (opcionalmente sustituido por uno o más R^{17}), arilo (opcionalmente sustituido por uno o más R^{17}), heteroarilo (opcionalmente sustituido por uno o más R^{17}), heterociclilo, alcoxi C_{1-4} carbonilo, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^2$, $-\text{SOR}^2$, $-\text{SO}_2\text{R}^2$, $-\text{COR}^2$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^{16}\text{COR}^5$, $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ y $-\text{NR}^{16}\text{SO}_2\text{R}^2$;

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

R^{17} es seleccionado de halo, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} y alcoxi C_{1-6} ;

R^2 es grupo seleccionado de alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquenilo C_{5-7} ; heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo C_{1-4} y heteroarilalquilo C_{1-4} , en donde el grupo está opcionalmente sustituido por uno o más halo;

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

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

o R^5 y R^6 , junto con el nitrógeno al cual están unidos, formar un anillo heterocíclico de 4- a 7- miembros;

R^8 es hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-7} , y cicloalquenilo C_{5-7} , en donde el grupo está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi y alquilo C_{1-4} ;

R^3 y R^4 son ambos hidrógeno;

n es 0 o 1;

m es 0 o 1;

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

X es O, S, SO o SO_2 ;

B es un arilo o heteroarilo monocíclico, en donde cada uno está opcionalmente sustituido en una posición orto y está además opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente de nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, halo, alquilo C_{1-4} (opcionalmente sustituido por R^{13}), alquenilo C_{2-4} (opcionalmente sustituido por R^{13}), alquinilo C_{2-4} (opcionalmente sustituido por R^{13}), cicloalquilo C_{3-6} (opcionalmente sustituido por R^{13}), cicloalquenilo C_{3-6} (opcionalmente sustituido por R^{13}), fenilo (opcionalmente sustituido por halo o alquilo C_{1-4}), heterociclilo (opcionalmente sustituido por halo o alquilo C_{1-4}), alquil C_{1-4} tio, cicloalquil C_{3-6} tio, $-SOR^{13}$, $-SO_2R^{13}$, $-SO_2NHR^{13}$, $-SO_2NR^{13}R^{14}$, $-NHSO_2R^{13}$, $-NR^{13}SO_2R^{14}$, $-NHCONHR^{13}$, $-NHCONHR^{13}R^{14}$, $-OR^{13}$, ciano, $-CONR^{13}R^{14}$, $-NHCOR^{13}$, $-CO_2R^{13}$ y $-CH_2CO_2R^{13}$;

o B es arilo o heteroarilo bicíclico, en donde cada uno está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente de nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, halo, alquiloC₁₋₄ (opcionalmente sustituido por R¹³), alqueniloC₂₋₄ (opcionalmente sustituido por R¹³), alquiniloC₂₋₄ (opcionalmente sustituido por R¹³), cicloalquiloC₃₋₆ (opcionalmente sustituido por R¹³), cicloalqueniloC₃₋₆ (opcionalmente sustituido por R¹³), fenilo (opcionalmente sustituido por halo o alquiloC₁₋₄), heteroarilo (opcionalmente sustituido por halo o alquiloC₁₋₄), heterocíclico (opcionalmente sustituido por halo o alquiloC₁₋₄), alquilC₁₋₄tio, cicloalquilC₃₋₆tio, -SOR¹³, -SO₂R¹³, -SO₂NHR¹³, -SO₂NR¹³R¹⁴, -NHSO₂R¹³, -NR¹³SO₂R¹⁴, -NHCONHR¹³, -NHCONHR¹³R¹⁴, -OR¹³, ciano, -CONR¹³R¹⁴ y -NHCOR¹³;

R¹³ y R¹⁴ son independientemente hidrógeno, alquiloC₁₋₆ o cicloalquiloC₃₋₆;

o R¹³ y R¹⁴ junto con el nitrógeno al que están unidos, formar un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros.

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

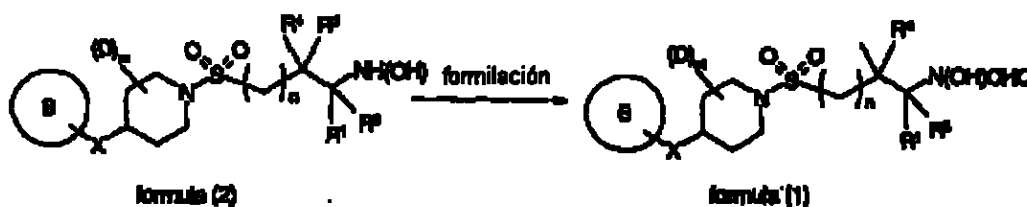
2. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde B es fenilo o piridilo, en donde cada uno está sustituido en una posición orto, y está adicionalmente opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, ciano, alcoxiC₁₋₄, alquiloC₁₋₄, nitro, arilo, heteroarilo, heterocíclico, N-(alquiloC₁₋₄)carbamoilo y N,N-(alquiloC₁₋₄)₂carbamoilo; o B es naftilo, quinolinilo, tieno[2,3-*d*]pirimidinilo o tieno[3,2-*d*]pirimidinilo, estando cada uno opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente de halo, trifluorometilo, ciano, alcoxiC₁₋₄, alquiloC₁₋₄, arilo, heteroarilo, heterocíclico y nitro.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 o 2, en donde R¹ es un grupo seleccionado de alquiloC₁₋₆, cicloalquiloC₃₋₆, arilo y heteroarilo y alquiloC₁₋₆ sustituido por arilo o heteroarilo, en donde cualquier R¹ está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alcoxiC₁₋₄, alquiloC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₆.

4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde X es O.

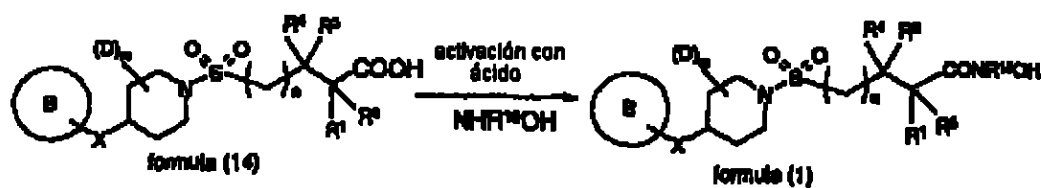
5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para uso como un medicamento.
6. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una condición de enfermedad mediada por una o más enzimas de metaloproteinasa.
7. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una condición de enfermedad mediada por $\text{TNF}\alpha$.
8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4; y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
9. Un método para tratar enfermedad autoinmune, enfermedades alérgicas/atópicas, rechazo de trasplante, injerto versus enfermedad huésped, enfermedad cardiovascular, lesión de reperfusión y malignidad, en un animal de sangre caliente como el hombre, en necesidad de dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de un compuesto según la reivindicación 1.
10. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (1) según la reivindicación 1, que comprende, cuando Z es $-\text{N}(\text{OH})\text{CHO}$, el paso de:

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



O cuando Z es $-\text{CONR}^{15}\text{OH}$, el paso de:

b) convertir un ácido de formula (14) en un compuesto de formula (1);



Y posteriormente, si es necesario:

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

114

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 452/04 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 (1) BURROWS Jeremy, Nicholas, (2) WATERSON David, (3) TUCKER Howard y (4) FINLAY Maurice, Raymond, Verschoyle todos domiciliados en AstraZeneca R&D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG, Gran Bretaña, quienes declaran ser los únicos y verdaderos inventores de **"DERIVADOS DE SULFONILPIPERIDINA QUE CONTIENEN UN GRUPO ARILO O HETEROARILO PARA SU USO COMO INHIBIDORES DE LA MATRIZ DE METALOPROTEINASA"**. 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, Nicholas, WATERSON David, TUCKER Howard y FINLAY Maurice, Raymond, Verschoyle.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (INDIVIDUAL)

Legalización por parte del suscrito Notario de la firma de BURROWS Jeremy, Nicholas, WATERSON David, TUCKER Howard y FINLAY Maurice, Raymond, Verschoyle 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

115

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.

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 G583052

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.

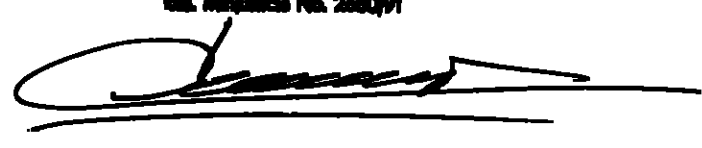
Traducción oficial No. 452/04.

Traductor: Jean-Jacques Turpin.

Bogotá, D.C., 27 de diciembre de 2004.

Traducción Oficial No.
SAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCÉS - ESPAÑOL
Res. Minjusticia No. 2480/91

452/04



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

302492
Jean Turpin
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 DIC 29 P 2-49
ues
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

ASSIGNMENT

The undersigned,

BURROWS, Jeremy, Nicholas

WATERSON, David

all domiciled in

AstraZeneca R&D Alderley, Alderley Park,
Macclesfield, Cheshire SK10 4TG, GBhereby state under oath to be the sole and true inventor
ofSULPHONYLPYPERIDINE DERIVATIVES CONTAINING AN ARYL OR HETEROARYL GROUP FOR USE
AS MATRIX METALLOPROTEINASE INHIBITORSWe 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



WATERSON, David

TRASPASO

abajo firmado

TUCKER, Howard

FINLAY, Maurice, Raymond, Verschoyle

domiciliado en

AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park,
Macclesfield, Cheshire SK10 4TG, GBdecla bajo juramento ser único y verdadero inventor
de.DERIVADOS DE SULFONIL PIPERIDINA QUE CONTIENEN UN
GRUPO ARILO O HETEROCICLO PARA USO COMO INHIBIDORES DE
LA MATERIA METALOPROTEINASA
Declaramos asimismo que cedemos ytransferimos sin reserva ni limitación, a favor de la
sociedad

AstraZeneca AB

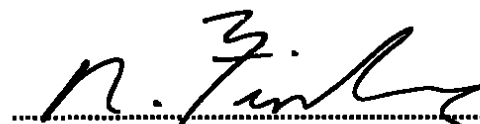
organizada y existente de conformidad con la leyes de
Suecia

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



FINLAY, Maurice, Raymond, Verschoyle

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los días del mes de
2004, comparecí personalmente ante mí,
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.

NOTARY PUBLIC (Notario Público)

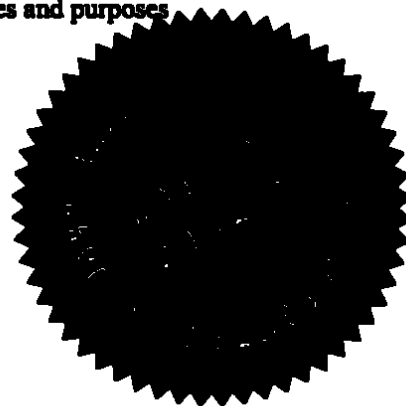
NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

On this 10th day of December
2004 personally appeared before me, a Notary Public,

Jeremy Nicholas Burrows,
Howard Tucker, David
Watson and Maurice Raymond
Verschoyle Finking

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. H. H.
Hickson
Cheshire



CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los días del mes de
2004, comparecí personalmente ante mí,
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.

118

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 Halg 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 **G583052**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: J. Cooper



J. Cooper

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] 37
- ♦ 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 []

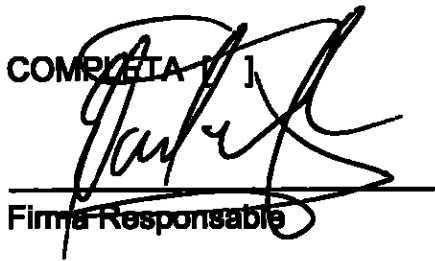
INCOMPLETA []

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 Radicación : 05001126 00000000
Fecha (AMD): 2005-01-07 16:20:12
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INICI 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@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
ALICIA LLOREDA RICAURTE
Apoderado(a)
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA:	Radicación N°	05-1126
	Solicitud internacional	PCT/GB2003/002982
	Fecha inicio fase nacional	13/02/2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	1891
	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

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 05-001126

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

PCT FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 550

DE FECHA 31 DE MARZO DEL 2005, EL TERMINO HABIL SEÑALADO POR

LA LEY EXPIRA EL 28 DE JUNIO DEL 2005

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _ _ _

NO _ _ _ **X _ _**

Bogotá D.C., Octubre de 2006

122

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RADICACIÓN: S-1126

EDICTO No. 17683

LA SECRETARÍA GENERAL AD-HOC
HACE SABER:

Que esta Superintendencia profirió Resolución No. 28334 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 Lloreda 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 proceda 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 CÚMPLASE
Dada en Bogotá, D.C., a los

30 OCT. 2006

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


JAIME RUBIO 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
Secretaría General Ad-Hoc
EDICTO No. 17683

Este edicto se desflja hoy 28-NOV-2006 a las cinco (5:00 p.m.)