



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

05-1127

21. EXPEDIENTE N° _____

54. TÍTULO "DERIVADOS DE SULFONILPIPERIDINA QUE CONTIENEN UNA MITAD ALQUENIL O
ALQUINILO PARA USO COMO INHIBIDORES DE LA MATRIZ DE METALOPROTEINASA"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/445 / A61P37/00

71. SOLICITANTE ASTRAZENECA AB

DOMICILIO SODERTALJE, SUECIA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C.

10/10/00

at

SS

PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación : 05001127 00000000 Folios: 115
 Fecha (ANO): 2005-01-07 16:21:06
 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-151 85 Sodertälje, Suecia.

Nacionalidad o Domicilio: Sodertälje, Suecia.

Lugar de Constitución: Suecia.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACIONC.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: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@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; BROWN, Simon,
James y PATEL, Ian.**Dirección: AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire
SK10 4TG y Avon Works, Severn Road, Hallen, Bristol, Avon BS10 7ZE.

Nacionalidad o Domicilio: Reino Unido.

⑤

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/GB2003/002985Fecha: 09/07/03Publicación Internacional No. WO 2004/008927 A3Fecha: 22/01/04

⑥

Título (54)**"DERIVADOS DE SULFONILPIPERIDINA QUE CONTIENEN UNA MITAD
ALQUENIL O ALQUINILO PARA USO COMO INHIBIDORES DE LA MATRIZ DE
METALOPROTEINASA"**

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 31/445A61P37/06

⑧

PrioridadSI ☒NO ☐

(33) País de Origen

GB

(32) Fecha

13/07/02

(31) Número de Solicitud

0216382.2

⑨

Comprobante de Pago No. 05-288**Fecha:** Enero 3 de 2005

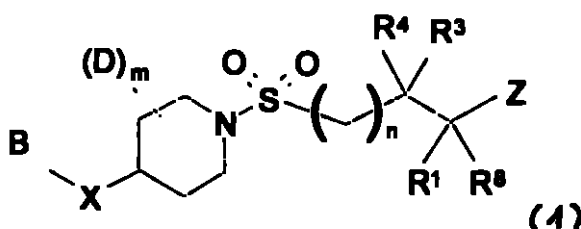
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☒ Documento de cesión del Inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud Internacional. (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.
- ☒ Otros reporte de búsqueda internacional con su traducción 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 Usaquén T.P. 53.215

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03001127 00000000 Folios: 115
Fecha (AM): 2005-01-07 16:21:06
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 05 - 208
FECHA : ENERO 3 DE 2005

CONSIGNACION

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

CONCEPTO

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.

2

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se 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

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

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

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

domiciled at

SE-15185 Sodertalje
Sweden

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o
GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA
y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá,
Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No.
5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y
verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir
notificaciones y nombrar apoderados judiciales o
extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al
párrafo 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
sean competentes, pudiendo transar, someter a
árbitros, desistir, percibir, conciliar y apelar, con todas
las demás facultades que resulten necesarias, y por
el presente declaramos desde ahora válido y bueno
cuanto dichos representantes y/o los apoderados que
cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro
beneficio.

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

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

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

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

We also authorize 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 name
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.

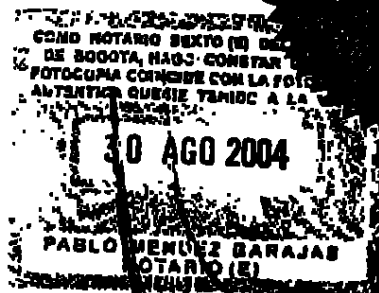
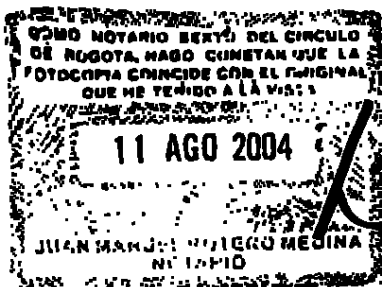
Notary Public (Notario Público).

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. Hsing
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 Haig Elgerd/Jaan
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
6. the/le 02 August 2004

5. at London/à Londres
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**

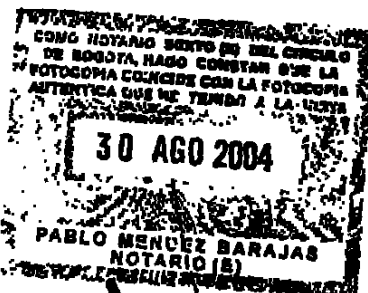
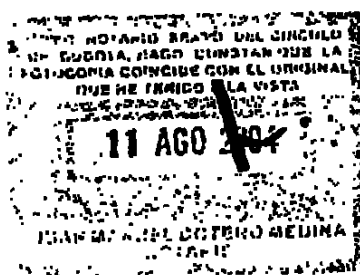
9. Stamp:
timbre:

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 Arciniegas M., Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia.

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

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

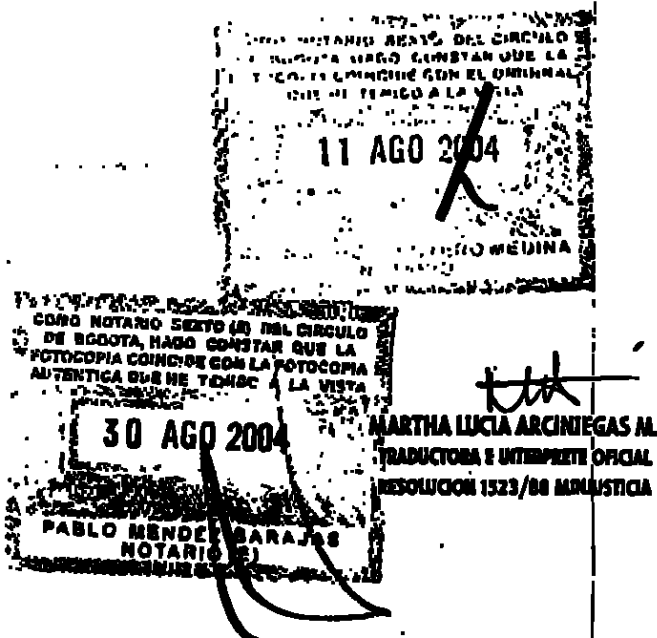
Certificación Notarial

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

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra



APOSTILLA

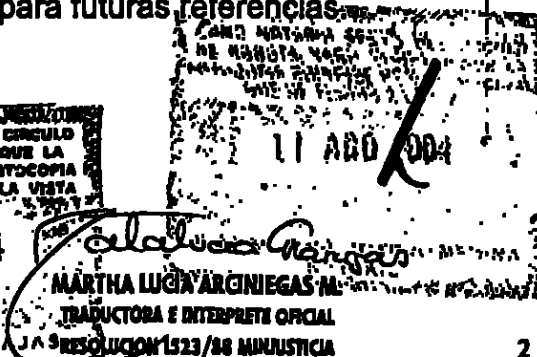
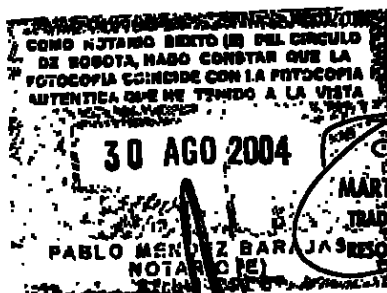
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

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.



HO EL ASUNTO

12:06

RECIBO DE ENTREGA DE DOCUMENTOS

MINISTERIO DE

750168

Mythia Arango

COPIA FIRMADA POR EL
DOCUMENTO DE SERPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE ME FUE PRESENTADO A LA VISTA
11 AGO 2004

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE ME FUE PRESENTADO A LA VISTA
30 AGO 2004
PABLO MENDEZ BARRAS
NOTARIO (E)



F R M A T DE DIGITALIZACI N
RELACION DE ANEXOS



Rayhi
Technologies S.A.
www.rayhi.com

0

Expediente No		05001127	No de Folio
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 Archivos			

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONALSolicitud Internacional No.
PCT/GB 03/02985

9

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 8 está 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/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 Nos.:

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 adicional

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este Reporte 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 Reporte 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 Reporte de Búsqueda Internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:
1-10

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.

CONTINUACION DE INFORMACION ADICIONAL PCT/ISA/210

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encuentra múltiples (grupos de) invenciones en esta solicitud internacional, así:

1. Reivindicaciones: 1-10

Los compuestos de la fórmula (I), su uso farmacéutico y composiciones.

2. Reivindicaciones: 11-13

Etil 4-(pirimidina-2-il)butanoato y su proceso de preparación.

3. Reivindicación: 14

El uso del catalizador paladio definido en una reacción de acoplamiento Negishi.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/GB 03/02985

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO IPC 7 A61K31/445 A61P37/00 C07D401/12 C07D239/26 C07D211/96 Según la Clasificación de Patente Internacional (IPC) o según la clasificación nacional y la IPC		
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-Internacional, WPI Dato, BEILSTEIN Dato, CHEM ABS Dato		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
Y	WO 00/46221 A (CARROLL JEFFERY N; CRESCENZO GARY A DE (US); MISCHKE DEBORAH A (US) 10 de Agosto de 2000 (2000-08-10) reivindicación 4	1-10
Y	WO 99/24399 A (DARWIN DISCOVERY LTD) 20 de Mayo de 1999 (1999-05-20) reivindicación 1	1-10
A	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
☐ En el recuadro C se enumeran más documentos. ☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.		
* Categorías especiales de documentos citados: 'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular 'B' 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 02.02.04
Nombre y dirección de correo de la ISA Oficina de Patentes Europea, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Funcionario autorizado Johnson, C

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/GB 03/02985

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
WO 0046221 A	10-08-2000	AU	2757400 A	25-08-2000
		BG	105788 A	28-02-2002
		BR	0008440 A	26-03-2002
		CA	2362230 A1	10-08-2000
		CN	1362954 T	07-08-2002
		CZ	20012849 A3	15-05-2002
		EE	200100410 A	16-12-2002
		EP	1157021 A1	28-11-2001
		HU	0200119 A2	29-06-2002
		JP	2002536373 T	29-10-2002
		NO	20013850 A	19-09-2001
		PL	350193 A1	18-11-2002
		SK	11352001 A3	10-09-2002
		WO	0046221 A1	10-08-2000
		US	6492367 B1	10-12-2002
		US	6448250 B1	10-09-2002
		US	6372758 B1	16-04-2002
		ZA	200106492 A	07-05-2003
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
		RU	2210567 C2	20-08-2003
		US	6187924 B1	13-02-2001
		ZA	9810360 A	12-11-1999
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
		BE	200100106 A	17-06-2002
		EP	1109787 A1	27-06-2001
		WO	0012478 A1	09-03-2000
		HU	0103344 A2	28-02-2002
		ID	28786 A	05-07-2001
		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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In international application No.
PCT/GB 03/02985

13

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 8 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 6.4(a).

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

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

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.:

1-10

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 PCT/ISA/ 210

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

1. claims: 1-10

Compounds of formula (1), their pharmaceutical uses and compositions.

2. claims: 11-13

Ethyl 4-(pyrimidin-2-yl)butanoate and its process of preparation

3. claim: 14

The use of the defined palladium catalyst in a Negishi coupling reaction

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No.

PC1, WB 03/02985

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/445 A61P37/00 C07D401/12 C07D239/26 C07D211/96

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 00/46221 A (CARROLL JEFFERY N ; CRESCENZO GARY A DE (US); MISCHKE DEBORAH A (US) 10 August 2000 (2000-08-10) claim 4	1-10
Y	WO 99/24399 A (DARWIN DISCOVERY LTD) 20 May 1999 (1999-05-20) claim 1	1-10
A	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

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

* Special categories of cited documents:

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

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

02.02.04

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Johnson, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. nal Application No

P IB 03/02985

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0046221	A	10-08-2000	AU 2757400 A 25-08-2000
			BG 105788 A 28-02-2002
			BR 0008440 A 26-03-2002
			CA 2362230 A1 10-08-2000
			CN 1362954 T 07-08-2002
			CZ 20012849 A3 15-05-2002
			EE 200100410 A 16-12-2002
			EP 1157021 A1 28-11-2001
			HU 0200119 A2 29-06-2002
			JP 2002536373 T 29-10-2002
			NO 20013850 A 19-09-2001
			PL 350193 A1 18-11-2002
			SK 11352001 A3 10-09-2002
			WO 0046221 A1 10-08-2000
			US 6492367 B1 10-12-2002
			US 6448250 B1 10-09-2002
			US 6372758 B1 16-04-2002
			ZA 200106492 A 07-05-2003
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
			RU 2210567 C2 20-08-2003
			US 6187924 B1 13-02-2001
			ZA 9810350 A 12-11-1999
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
			ID 28786 A 05-07-2001
			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

(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 2004/006927 A3(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: A61K 31/445,
A61P 37/00, C07D 401/12, 239/26, 211/96

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/GB2003/002985

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

(23) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
0216382.2 13 de Julio de 2002 (13.07.2002) GB(71) Solicitante (para AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BE, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, FR, GB, GD, GE, GH, GM, GR, HR, HU, ID, IE, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, SZ, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW solamente):
ASTRAZENECA AB [SE/SE]; Sodertälje, S-151 85 (SE).(71) Solicitante (para Madagascar solamente):
ASTRAZENECA UK LIMITED [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, Londres, Greater Londres W1K 1LN (GB).

(72) Inventores; e

(73) 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). BROWN, Simon, James [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB). PATEL, Ian [GB/GB]; Avlon Works, Severn Road, Hallen, Bristol, Avon BS10 7ZE (GB).

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

(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.

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

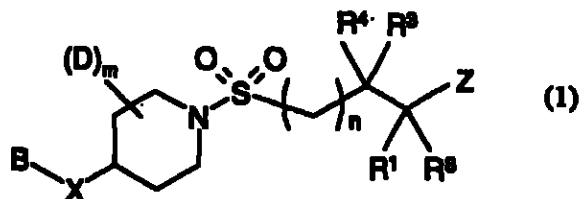
Publicado:

- con reporte de búsqueda internacional
- antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser republicada de nuevo en el caso de recibir modificaciones

(88) Fecha de publicación del reporte de búsqueda internacional:
25 de Marzo de 2004

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

(54) Título: DERIVADOS DE SULFONILPIPERIDINA QUE CONTIENEN UNA MITAD ALQUENIL O ALQUINILO PARA USO COMO INHIBIDORES DE LA MATRIZ DE METALOPROTEINASA

(57) Resumen: Un compuesto de fórmula (1): en donde B es C_{2-4} alquenilo o C_{2-4} alquinilo opcionalmente sustituidos; 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 2004/006927 A3

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/445,
A61P 37/00, C07D 401/12, 239/26, 211/96

R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire
SK10 4TG (GB). PATEL, Ian [GB/GB]; Avlon Works,
Severn Road, Hallen, Bristol, Avon BS10 7ZE (GB).

(21) International Application Number:
PCT/GB2003/002985

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

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0216382.2 13 July 2002 (13.07.2002) GB

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, 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, SI, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

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

(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).

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

Published:
— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

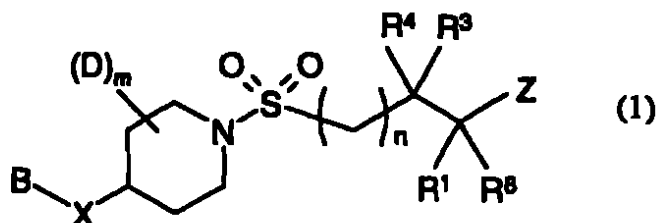
(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): BURROWS,
Jeremy, Nicholas [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley,
Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB).
TUCKER, Howard [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alder-
ley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG
(GB). BROWN, Simon, James [GB/GB]; AstraZeneca

(88) Date of publication of the international search report:
25 March 2004

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

(54) Title: SULFONYLPYPERIDINE DERIVATIVES CONTAINING AN ALKENYL OR ALKYNLY MOIETY FOR USE AS
MATRIX METALLOPROTEINASE INHIBITORS



(57) Abstract: A compound of formula
(1): wherein B is optionally substituted
C₂₋₄alkenyl or C₂₋₄alkynyl; useful in the
inhibition of one or more metalloproteinases
and in particular TACE.

WO 2004/006927 A3

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente 100757-1 WO	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación de Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Forma PCT/IPEA/416)	
Solicitud Internacional No. PCT/GB 03/02985	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>6</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 21.07.2004
Nombre y dirección de correo de la autoridad de examen preliminar internacional: Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Funcionario autorizado Johnson, C Teléfono No. +49 89 2399-8287

I. Bases del reporte

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

Descripción, Páginas

1-48 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-14 como se presentaron originalmente

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

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

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

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

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

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

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

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

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

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

21

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

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

- ☐ toda la solicitud internacional,
- ☒ las reivindicaciones Nos. 8 porque:
- ☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 8 se relacionan con el siguiente asunto materia que no requiere examen preliminar internacional (*especificar*):
ver hoja separada
- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indican elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos. son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especifique*):
- ☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.
- ☐ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.

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

- ☐ el formulario escrito no ha sido proporcionado o no cumple con el Estándar.
- ☐ la forma legible por computador no ha sido proporcionado o no cumple con el Estándar.

IV. Falta de unidad de invención

1. En respuesta a la invitación para restringir o pagar derechos adicionales el solicitante ha:

- ☐ restringido las reivindicaciones.
- ☐ pagado derechos adicionales.
- ☐ pagado derechos adicionales bajo protesta.
- ☒ ni restringido ni pagado derechos adicionales.

2. ☐ Esta Autoridad encontró que el requisito de unidad de invención no se ha cumplido y escogió, de acuerdo con la Regla 68.1, no invitar al solicitante para que restrinja o pague derechos adicionales.

3. Esta Autoridad considera que el requisito de unidad de invención de acuerdo con las Reglas 13.1, 13.2 y 13.3 es

- ☐ se ha cumplido.
- ☐ no se ha cumplido por las siguientes razones:

4. Por consiguiente, las siguientes partes de la solicitud internacional fueron el objeto del examen preliminar internacional para establecer este reporte:

- ☐ todas las partes.
- ☒ las partes que se relacionan con las reivindicaciones Nos. 1-10.

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

1. Afirmación

 Novedad (N) 	 Si: 	 Reivindicaciones 	 1-10
	 No: 	 Reivindicaciones 	
 Nivel Inventivo (IS) 	 Si: 	 Reivindicaciones 	
	 No: 	 Reivindicaciones 	 1-10
 Aplicabilidad Industrial (IA) 	 Si: 	 Reivindicaciones 	 1-7, 9, 10
	 No: 	 Reivindicaciones 	

2. Citaciones y explicaciones

ver hoja separada

III. No-establecimiento de Opinión

La reivindicación 8 hace referencia a la materia-objeto considerada por esta Autoridad a ser cubierto por la Regla 67.1 (iv) PCT. En consecuencia, no se formulará ninguna opinión con respecto a la aplicabilidad industrial de la materia-objeto de esta reivindicación (Artículo 34(4) (a) (i) PCT).

IV. Falta de Unidad

Con el fin de que un grupo de reivindicaciones sea unitario, este debe compartir el mismo o características técnicas especiales correspondientes, siendo aquellas técnicas especiales aquellas que distinguen la materia objeto de aquel más cercano a la técnica anterior.

En el presente caso, el etil-4-pirimidina-2-il-butanoato de la reivindicación 11 es un precursor del sustituyente R1 en el producto de la reivindicación 1, en donde R1 es pirimidina-2-ilpropil. Los compuestos que poseen todas las características de la reivindicación 1, excepto el grupo B y específicamente los que poseen un sustituyente pirimidina-2-ilpropil R1 son conocidos, por ejemplo, WO 00/12478, el último compuesto en p. 68. Ellos se revelan por ser inhibidores MMP. Por lo tanto, la característica común entre las presentes reivindicaciones 11 y 1, especialmente el grupo pirimidina-2-ilpropil, en combinación con la actividad inhibidora MMP, no es una característica que distinga estas reivindicaciones de la técnica anterior. Por esta razón esta característica común no puede ser considerada como la característica técnica especial requerida por la Regla 13.2 PCT. Por lo tanto las reivindicaciones 1 y 11 no son unitarias una a otra. Aún más, la reivindicación 14 está dirigida a una reacción de acoplamiento Negishi, en donde las características que las caracterizan son 2 reactivos específicos usados en esta reacción de acoplamiento. Ninguno de estos reactivos tienen alguna característica en común con los compuestos de algunas de la reivindicación 1 ó 11. Por lo tanto, no existen características técnicas especiales entre la reivindicación 14 y cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 11.

V. Declaración Razonada

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: WO 00/46221

D2: WO 99/24399

D3 : WO 00/12478

INVENCION 1 (REIVINDICACIONES 1-10)

Novedad

Los compuestos de la presente formula (1) difieren de aquellos de D1 porque estos poseen un enlazante de por lo menos 2 átomos C (carbono) entre el grupo sulfonamida y el grupo ácido hidroxámico, considerando que el enlazante de los compuestos de D1 sólo es un carbono. Los compuestos de D2 y D3 no poseen el alqueno B presente o el grupo alquínil.

Las reivindicaciones 1-10 cumplen con los requerimientos del Artículo 33(2) PCT.

Nivel Inventivo

D1-D3 todos se refieren a los compuestos con la actividad inhibidora metaloproteinasa matrix. Al parecer el problema técnico es proveer además compuestos con esta actividad. Este problema ha sido resuelto al insertar el grupo CR³R⁴ entre el grupo sulfonamida y el grupo ácido hidroxámico de los compuestos de D1. El D2 muestra que, en inhibidores relacionados cercanamente de piperidil sulfonamida MMP, el grupo enlazante pueda estar entre uno y tres átomos de carbono sin afectar la actividad. Al aplicar esta enseñanza a los compuestos de D1, sería obvio agregar un grupo metileno adicional al enlazante de D1 y por lo tanto llegar a los compuestos que se presentan dentro de la presente reivindicación 1.

Las reivindicaciones 1-10 no cumplen con los requerimientos del Artículo 33(3) PCT.

Aplicabilidad Industrial

Las reivindicaciones 1-7, 9 y 10 cumplen con los requerimientos del Artículo 33(4) PCT. No existe un criterio unificado en los Estados Contratantes PCT para la evaluar si la presente reivindicación 8 es o no industrialmente aplicable. La patentabilidad también depende de la formulación de las reivindicaciones. Por ejemplo, el EPO no considera las reivindicaciones para el uso de un compuesto en tratamiento médico para que sea industrialmente aplicable, pero permite que las reivindicaciones para un compuesto conocido para primer uso en el tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la manufactura de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

PATENT COOPERATION TREATY

HL025

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

29 JUL 2004

To: LINDENROTH, Margareta ASTRAZENECA Global Intellectual Property Mersey, Alderley Park Macclesfield Cheshire SK10 4TG GRANDE BRETAGNE	CODE	DATE	NTD
	ANKOM 27 JUL 2004		NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT (PCT Rule 71.1)
	DATA ENTERED		
	FINAL CHECK		Date of mailing (day/month/year) 21.07.2004
Applicant's or agent's file reference 100757-1 WO			IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/GB 03/02985	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(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

RECEIVED

30 JUL 2004

Name and mailing address of the International
preliminary examining authority:

European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399-0 Tlx 523858 epmu d
Fax: +49 89 2399-4485

Authorized Officer: INTELLECTUAL PROPERTY

Ambrose, J.R.

Tel. +49 89 2399-8012



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 100757-1 WO	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEAA16)		
International application No. PCT/GB 03/02985	International filing date (day/month/year) 09.07.2003	CODE DATE	Priority date (day/month/year) 13.07.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K31/445	ANKOM 28 JUL 2004 GIPS		
Applicant ASTRAZENECA AB et al.	DATA ENTERED FINAL CHECK		
1. This International preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 8 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.			
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the opinion II ☐ Priority III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☒ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 20.01.2004		Date of completion of this report 21.07.2004	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 23699 - 0 Tlx 523656 epmu d Fax +49 89 23699 - 4465		Authorized Officer Johnson, C Telephone No. +49 89 2369-6287 	

22

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/GB 03/02985**

I. Basis of the report

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

Description, Pages

1-48 as originally filed

Claims, Numbers

1-14 as originally filed

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

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

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

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

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

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

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

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

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

6. Additional observations, if necessary:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/GB 03/02985**

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

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

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 8

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 8 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

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

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

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

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

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

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

IV. Lack of unity of invention

1. In response to the invitation to restrict or pay additional fees, the applicant has:

☐ restricted the claims.

☐ paid additional fees.

☐ paid additional fees under protest.

☒ neither restricted nor paid additional fees.

2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is

☐ complied with.

☐ not complied with for the following reasons:

4. Consequently, the following parts of the international application were the subject of international preliminary examination in establishing this report:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/GB 03/02985**

- ☐ all parts.
- ☒ the parts relating to claims Nos. 1-10 .

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-10
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-10
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-7,9,10
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/GB 03/02985

III. Non-establishment of opinion

Claim 8 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of this claim (Article 34(4)(a)(i) PCT).

IV. Lack of unity

In order for a group of claims to be unitary, they must share the same or corresponding special technical features, special technical features being those features which distinguish the claimed subject matter from that of the closest prior art.

In the present case, the ethyl 4-pyrimidin-2-yl-butanoate of claim 11 is a precursor of the R1 substituent in the product of claim 1 wherein R1 is pyrimidin-2-ylpropyl. Compounds possessing all the features of claim 1 except the B group and specifically possessing a pyrimidin-2-ylpropyl R1 substituent are known from e.g. WO 00/12478, last compound on p. 68. They are disclosed as being MMP inhibitors. Thus the common feature between present claims 11 and 1, namely the pyrimidin-2-ylpropyl group, in combination with MMP inhibitory activity, is not a feature which distinguishes these claims from the prior art. For this reason this common feature cannot be considered the special technical feature required by Rule 13.2 PCT. Claims 1 and 11 are therefore non-unitary with one another. Furthermore, claim 14 is directed to a Negishi coupling reaction, wherein the characterizing features are 2 specific reagents used in this coupling reaction. Neither of these reagents has any structural feature in common with the compounds of either claim 1 or claim 11. There are thus no common special technical features between claim 14 and either claim 1 or claim 11.

V. Reasoned statement

Reference is made to the following documents:

D1: WO 00/46221

D2: WO 99/24399

D3: WO 00/12478

INVENTION 1 (CLAIMS 1-10)**Novelty**

The compounds of present formula (1) differ from those of D1 because they possess a linker of at least 2 C atoms between the sulfonamide group and the

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/GB 03/02985

hydroxamic acid group, whereas the linker of the compounds of D1 is only one C long. The compounds of D2 and D3 do not possess the present B alkenyl or alkynyl group.

Claims 1-10 fulfil the requirements of Article 33(2) PCT.

Inventive step

D1-D3 all relate to compounds with matrix metalloproteinase inhibitory activity. The technical problem appears to be the provision of further compounds with this activity. This problem has been solved by inserting a CR^3R^4 group between the sulfonamide group and the hydroxamic acid group of the compounds of D1. D2 teaches that, in closely related piperidylsulfonamide MMP inhibitors, the linking group may be between one and three carbon atoms long without affecting the activity. Applying this teaching to the compounds of D1, it would be obvious to add an additional methylene group to the linker of D1 and thus to arrive at compounds falling within present claim 1.

Claims 1-10 do not fulfil the requirements of Article 33(3) PCT.

Industrial applicability

Claims 1-7, 9 and 10 fulfil the requirements of Article 33(4) PCT.

No unified criteria exist in the PCT Contracting States for assessing whether present claim 8 is industrially applicable. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. For example, the EPO does not consider claims to the use of a compound in medical treatment to be industrially applicable, but allows claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

WO 2004/006927

PCT/GB2003/002985

**DERIVADOS DE SULFONILPIPERIDINA QUE CONTIENEN UNA MITAD
ALQUENIL O ALQUINILO PARA USO COMO INHIBIDORES DE LA MATRIZ DE
METALOPROTEINASA**

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Un compuesto de fórmula (1): en donde B es C₂₋₄ alquenilo o C₂₋₄ alquinilo opcionalmente sustituidos; útil en la inhibición de una o más metaloproteinasas y en particular TACE.

WO 2004/006927

PCT/GB2003/002985

**DERIVADOS DE SULFONILPIPERIDINA QUE CONTIENEN UNA MITAD
ALQUENIL O ALQUINILO PARA USO COMO INHIBIDORES DE LA MATRIZ DE
METALOPROTEINASA**

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

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

Se cree que las metaloproteinasas son importantes en una profusión de procesos de enfermedades fisiológicas que involucran remodelación de tejidos, como por ejemplo el desarrollo embrionario, la formación de huesos y la remodelación uterina durante la menstruación. Esto se basa en la habilidad de las metaloproteinasas de desdoblar un amplio rango de sustratos de matriz como el colágeno, proteoglicana y la fibronectina. Se cree también que las metaloproteinasas son importantes en el proceso o secreción de mediadores celulares biológicamente importantes, como el factor de necrosis tumoral (TNF); y el proceso post translacional de la proteólisis, o desprendimiento, de proteínas de membrana biológicamente importantes, como el receptor de baja afinidad IgE CD23 (para una lista más completa ver N.M. Hooper *et al.*, (1997) *Bioquímica. J.* 321: 265-279).

Las metaloproteinasas han sido asociadas con muchas condiciones patológicas. La inhibición de las actividades de una o más metaloproteinasas puede ser de beneficio en dichas condiciones, por ejemplo: varias enfermedades inflamatorias y alérgicas como la inflamación de las articulaciones (especialmente artritis reumatoidea, osteoartritis y gota), inflamación del tracto gastrointestinal (especialmente la enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerativa y gastritis), inflamación de la piel (especialmente soriasis, eczema y dermatitis); en metástasis o invasión tumoral; en enfermedades asociadas con la degradación descontrolada de la matriz extracelular como la osteoartritis; en enfermedades óseo resortivas (como osteoporosis y la enfermedad de Paget)); en enfermedades asociadas con angiogenesis anormal; la regeneración intensificada de colágeno asociada con diabetes, enfermedad periodontal (como gingivitis), ulceración corneal, ulceración de la piel, condiciones post operatorias (como anastomosis colónica) y curación de

heridas en la piel; enfermedades demielinizantes del sistema nervioso central y periférico (como esclerosis múltiple); enfermedad de Alzheimer; y remodelación de la matriz extracelular observada en enfermedades cardiovasculares como lo es la restenosis y la aterosclerosis.

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

TACE (también conocido como ADAM17) el cual ha sido aislado y clonado [R.A. Black *et al.* (1997) *Nature* 385:729-733; M.L. Moss *et al.* (1997) *Nature* 385:733-736] es un miembro de la familia de la adamalisin de las metaloproteinas. TACE ha sido señalado como responsable por el rompimiento de pro-TNF α , una proteína unida a la membrana de 26kDa para originar una TNF α de 17kDa biológicamente activa y soluble [Schlondorff *et al.* (2000) *Bioquímica. J.* 347:131-138]. TACE mRNA se encuentra en la mayoría de los tejidos, sin embargo TNF α es producida principalmente por monocitos activados, macrófagos y linfocitos T. TNF α ha sido implicado en un amplio rango de procesos biológicos pro-inflamatorios incluyendo inducción de moléculas de adhesión y quemoquinas para promover el tráfico celular, la inducción de enzimas destructoras de matriz, la activación de fibroblastos para producir prostaglandinas y la activación del sistema inmunológico [Aggarwal *et al.* (1996) *Eur. Cytokine Netw.* 7:93-124]. El uso clínico de los anti-TNF biológicos ha mostrado que TNF α juega un papel importante en un rango de enfermedades inflamatorias incluyendo artritis reumatoide, la

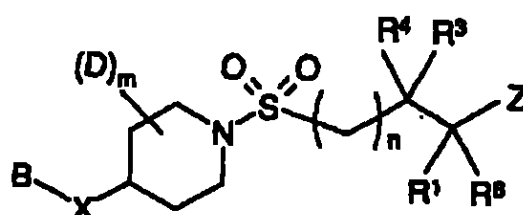
enfermedad de Crohn y soriasis [Onrust *et al.* (1998) *Biodrugs* 10:397-422, Jarvis *et al* (1999) *Drugs* 57:945-964]. La actividad de TACE ha sido también involucrada en el desprendimiento de otras proteínas unidas a las membranas incluyendo TGF α , p75 & p55 receptores TNF, L-selectina y la proteína precursora de amiloide [Black (2002) *Int. J. Bioquímica. Biología Celular.* 34:1-5]. La biología de la inhibición de TACE ha sido recientemente revisada y muestra que TACE posee un rol central en la producción de TNF α y que los inhibidores selectivos TACE tienen igual, o posiblemente mayor eficacia en el modelo de artritis inducida por colágeno de la RA, que las estrategias que directamente neutralizan TNF α [Newton *et al* (2001) *Ann. Rheum. Dis.* 60:iii25-iii32].

Se puede por lo tanto esperar que un inhibidor TACE muestre eficacia en todas las enfermedades donde TNF α ha sido involucrado, incluidas pero no limitadas a, enfermedades inflamatorias incluyendo artritis reumatoide y soriasis, enfermedades autoinmunes, enfermedades alérgicas/atópicas, rechazo de transplantes y enfermedad de injerto contra anfitrión, enfermedades cardiovasculares, lesión por reperfusión y malignidad.

Compuestos que inhiben las metaloproteinasas de matriz son ya conocidos en el arte. WO 00/12477 revela ácidos hidroxámicos y derivados de ácidos carboxílicos que son inhibidores de las metaloproteinasas de matriz; WO 00/12478 revela arilpiperacinas que son útiles en la inhibición de metaloproteinasas de matriz y que son de particular interés en cuanto a la inhibición de MMP13 y MMP9; y WO 01/87870 revela derivados de ácidos hidroxámicos los cuales son inhibidores de metaloproteinasas de matriz incluyendo las enzimas ADAM o ADAM-TS.

Sorprendentemente hemos encontrado una serie de compuestos de sulfonilpiperidinas incluyendo un alquénil o alquínil como sustituyentes, los cuales tienen actividad inhibidora de metaloproteinasas, y son en particular inhibidores de TACE (ADAM17).

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



formula (1)

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

R^{15} es hidrógeno o C1-3alquilo;

donde R^1 es hidrógeno o un grupo seleccionado de C1-3alquilo, C2-3alquénilo, C2-3alquínilo, C3-7cicloalquilo, C5-7cicloalquénilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo donde el grupo es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, nitró, ciano, trifluórmetil, trifluórmetiloxi, C1-4alquilo, C2-4alquénil, C2-4alquínil, C3-6cicloalquilo (opcionalmente sustituido por una ó más R^{17}), arilo (opcionalmente sustituido por una o más R^{17}), heteroarilo (opcionalmente sustituido por una o más R^{17}), heterociclilo, C1-4alcoxycarbonilo, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^2$, $-\text{SOR}^2$, $-\text{SO}_2\text{R}^2$, $-\text{COR}^2$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^{16}\text{COR}^5$, $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ y $-\text{NR}^{16}\text{SO}_2\text{R}^2$;

R^{16} es hidrógeno o C1-3alquilo;

R^{17} es seleccionado de halo, C1-3alquilo, C3-6cicloalquilo y C1-3alcoxi;

R^2 es un grupo seleccionado de C_1 -alquilo, C_3 -cicloalquilo, C_5 -7cicloalquenilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aril C_{1-4} alquilo y heteroaril C_{1-4} alquilo donde el grupo es opcionalmente sustituido por uno o más halo;

R^5 es hidrógeno o un grupo seleccionado de C_1 -alquilo, C_3 -cicloalquilo, C_5 -7cicloalquenilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aril C_{1-4} alquilo y heteroaril C_{1-4} alquilo donde el grupo es opcionalmente sustituido por uno o más halo;

R^6 es hidrógeno, C_1 -alquilo o C_3 -cicloalquilo;

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

donde R^6 es un hidrógeno o un grupo seleccionado de C_1 -alquilo, C_3 -7cicloalquilo y heterociclilo donde el grupo es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, nitro, ciano, trifluórometil, trifluórometoxi y C_{1-4} alquilo;

o R^1 y R^6 juntos forman un anillo carbocíclico heterocíclico saturado de 3- a 6- miembros;

donde R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno, C_1 -alquilo, C_3 -cicloalquilo, C_5 -7cicloalquenilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo;

donde n es 0 o 1;

donde m es 0 o 1;

donde D es hidrógeno, C_{1-4} alquilo, C_3 -cicloalquilo o flúor;

donde X es $-(CR^9R^{10})-Q-(CR^{11}R^{12})u-$ donde u es 0 o 1;

Q es O, S, SO o SO₂;

R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} son independientemente seleccionados de hidrógeno, C_{1-4} alquilo y C_3 -cicloalquilo;

donde B es C₂₋₄alquenilo o C₂₋₄alquinilo, cada uno siendo opcionalmente independientemente sustituidos por un grupo seleccionado de C₁₋₄alquilo, C₃-cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo donde el grupo es opcionalmente sustituido por uno o más halo, nitro, ciano, trifluórmethyl, trifluórmethoxy, -CONHR¹³, -CONHR¹³R¹⁴, -SO₂R¹³, -SO₂NHR¹³, -SO₂NR¹³R¹⁴, -NHSO₂R¹³, C₁₋₄alquilo y C₁₋₄alcoxi;

R¹³ y R¹⁴ son independientemente hidrógeno, C₁₋₄alquilo o C₃₋₅cicloalquilo;

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

En otro aspecto, la invención se relaciona con compuestos de la fórmula (1) como fue definido anteriormente o con una sal de la misma, farmacéuticamente aceptada.

Es de aclarar que, hasta el punto de que ciertos de los compuestos de la fórmula (1) definidos anteriormente puedan existir en formas ópticamente activas o racemicas por virtud de uno o más carbonos asimétricos o átomos de azufre, la invención incluye en su definición cualquiera de estas formas ópticamente activas o racemicas que poseen actividad inhibidora de metaloproteinasas y especialmente actividad inhibidora de TACE. La síntesis de formas ópticamente activas puede ser llevada a cabo mediante técnicas estándares bien conocidas en el arte de química orgánica, por ejemplo por síntesis de materiales de partida ópticamente activos o por resolución de una forma racemica. Similarmente, la actividad mencionada arriba, puede ser evaluada usando las técnicas de laboratorio estándares referidas anteriormente.

Compuestos de la fórmula (1) son entonces proporcionados como enantiómeros, diastereómeros, isómeros geométricos y atropisómeros.

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

Se debe también entender que ciertos compuestos de la fórmula (1) y sales, de la misma, pueden existir en formas solvadas como también no solvadas, como por ejemplo, formas hidratadas. Se debe entender que la invención comprende todas esas formas solvadas que poseen actividad inhibidora en metaloproteinasas y en especial actividad inhibidora en TACE.

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

La presente invención se relaciona con los compuestos de fórmulas (1) como fue definido anteriormente al igual que con las sales del mismo. Las sales utilizadas para composiciones farmacéuticas serán sales farmacéuticamente aceptadas, pero otras sales pueden ser útiles en la producción de compuestos de

la fórmula (1) y sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales de la invención farmacéuticamente aceptables pueden, por ejemplo, incluir sales de adición ácida de los compuestos de fórmula (1) como fue definido anteriormente las cuales son lo suficientemente básicas para formar tales sales. Estas sales de adición ácidas incluyen, pero no están limitadas a, sales de hidrocloruro, hidrobromuro, citrato y maleato y sales formadas con ácido fosfórico y sulfúrico. Adicionalmente, cuando los compuestos de fórmula (1) son suficientemente ácidos, las sales son sales básicas y los ejemplos incluyen, pero no están limitados a, una sal de un metal alcalino, por ejemplo sodio o potasio, una sal de un metal alcalinotérreo, como por ejemplo calcio o magnesio, o una sal orgánica amina, como por ejemplo trietilamina o tris-(2-hidroxietil)amina.

Los compuestos de fórmula (1) pueden ser también proporcionados como ésteres hidrolisables *in vivo*. Un éster hidrolisable *in vivo* de un compuesto de fórmula (1) conteniendo un grupo carboxi o hidroxí es, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable el cual es degradado en el cuerpo humano o animal para producir el ácido padre o alcohol. Tales ésteres pueden ser identificados mediante su administración, por ejemplo, vía intravenoso a un animal de prueba, el compuesto siendo probado y luego examinando el fluido corporal del animal de prueba.

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

Ésteres adecuados farmacéuticamente aprobados para hidroxí incluyen ésteres inorgánicos tales como ésteres de fosfatos (incluyendo ésteres cíclicos fosforamidicos) y α -aciloxialquilo éteres y compuestos relacionados los cuales como resultado de la hidrólisis *in vivo* de la separación del éster dan los grupos padres de hidroxí. ejemplos de α -aciloxialquilo éteres incluyen acetoximetil y 2,2 - dimetilpropioniloximetil. una selección de grupos formadores de ésteres hidrilizables *in vivo* para hidroxí incluyen C₁₋₁₀alcanoilo, por ejemplo formilo, acetilo; benzoilo; fenilacetilo; benzoilo y fenilacetilo sustituidos, C₁₋₁₀alcóxicarbonilo (para dar alquilo carbonato ésteres), por ejemplo etóxicarbonilo; di-(C₁₋₄) alquilcarbamoil y N-(di-(C₁₋₄)alquilaminoetil)-N-(C₁₋₄)alquilcarbamoil (para dar carbamatos); di-(C₁₋₄)alquilaminoacetil y carboxiacetil. ejemplos de anillos sustituyentes en fenilacetil y benzoil incluye aminometil, (C₁₋₄)alquilaminometil y di-((C₁₋₄)alquil)aminometil, y morfolina o piperacino enlazado de un anillo con un átomo de nitrógeno por medio de un grupo de metileno enlazado a la posición 3- o 4- de un anillo de benzoil. Otro interesante éster hidrolizable *in vivo* incluye, por ejemplo, RAC(O)O(C₁₋₈)alquil-CO-, donde RA es por ejemplo, benciloxi-(C₁₋₄)alquil, o fenil. sustituyentes apropiados en un grupo fenil en tales ésteres incluyen, por ejemplo, 4-(C₁₋₄)piperacino-(C₁₋₄)alquil, piperacino-(C₁₋₄)alquil y morfolino-(C₁₋₄)alquil.

En esta especificación el término genérico alquil incluye grupos alquilo tanto en cadenas lineales como en cadenas ramificadas. Sin embargo referencias a grupos alquilo individuales tales como propil son específicas para cadenas lineales únicamente y referencias a grupos alquilo individuales en cadenas ramificadas tales como tert-butil son específicas para la versión de cadena ramificada únicamente. Por ejemplo, C₁₋₃alquil incluye metil, etil, propil y isopropil,

ejemplos de C₁₋₄alquil incluye los ejemplos de C₁₋₃alquil, butil y tert-butil y ejemplos de C₁₋₆alquil incluye los ejemplos de C₁₋₄alquil y adicionalmente pentil, 2,3-dimetilpropil, 3-metilbutil y hexil. ejemplos de C₁₋₂₀alquil incluyen los ejemplos de C₁₋₆alquil y otras cadenas lineales y ramificadas de grupos alquilo. Una convención análoga se aplica a otros términos genéricos, por ejemplo C₂₋₄alquenil incluye vinil, alil y 1-propenil y ejemplos de C₂₋₆alquenil incluye los ejemplos de C₂₋₄alquenil y adicionalmente 1-butenil, 2-butenil, 3-butenil, 2-metilbut-2-enil, 3-metilbut-1-enil, 1-pentenil, 3-pentenil y 4-hexenil. Ejemplos de C₂₋₄alquinil incluye etinil, 1-propinil y 2-propinil y ejemplos de C₂₋₆alquinil incluye los ejemplos de C₂₋₄alquinil y adicionalmente 3-butenil, 2-pentinil y 1-metilpent-2-inil.

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

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

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

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

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

Ejemplos de "aril" son fenil y naftil.

Ejemplos de "arilC₁₋₄alquil" son bencil, feniletíl, naftilmetil y naftiletíl.

"Heteroaril" es un anillo arilo monocíclico o bicíclico que contiene 5 a 10 anillos de los cuales 1,2,3 o 4 anillos son escogidos de nitrógeno, azufre u oxígeno donde el anillo de nitrógeno puede ser oxidado. Ejemplos de eteroaril son piridil, imidazolil, quinolinil, cinolil, pirimidinil, tienil, pirrolil, pirazolil, tiazolil, oxazolil, isoxazolil y piracinil. Preferiblemente el heteroaril es piridil, imidazolil, quinolinil, pirimidinil, tienil, pirazolil, tiazolil, oxazolil e isoxazolil.

Ejemplos de "heteroarilC₁₋₄alquil" son piridilmetil, piridiletíl, pirimidiniletíl, pirimidinilpropil, quinolinilpropil y oxazolilmetil.

"Heterocicli" es un anillo saturado, parcialmente saturado o insaturado, monocíclico o bicíclico que contiene 4 a 12 átomos de los cuales 1,2,3 o 4 anillos de átomos son escogidos de nitrógeno, azufre u oxígeno, los cuales pueden, al menos que se especifique diferente, ser carbono o nitrógeno enlazado, donde un grupo -CH₂- puede opcionalmente ser remplazado por un -C(O)-; un átomo de nitrógeno o azufre en el anillo puede ser opcionalmente oxidado para formar el N-óxido o S-óxido(s); y un anillo -NH puede ser opcionalmente sustituido por acetil, formil, metil o mesil. Ejemplos y valores adecuados del término heterocicli son piperidinil, N-acetilpiperidinil, N-metilpiperidinil, N-formilpiperacinil, N-metilpiperacinil, homopiperacinil, piperacinil, acetidilni, oxetanil, morfolinil, tetrahidroisoquinolinil, tetrahidroquinolinil, indolinil, piranil, dihidro-2H-piranil, tetrahidrofuranil, 2,2-dimetil-1,3-dioxolanil y 3,4-dimetilenodioxibencil. Valores preferidos son 3,4-dihidro-2H-piran-5-il, tetrahidrofuran-2-il, 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-2-il y 3,4-dimetilenodioxibencil.

Anillos heterocíclicos son anillos que contienen 1,2 o 3 anillos con átomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Anillos heterocíclicos de 5 a 7

miembros son pirrolidinil, piperidinil, piperacinil, homopiperidinil, homopiperacinil, tiomorfolinil, tiopiranil y morfolinil. Anillos heterocíclicos de 4 a 7 miembros incluyen los ejemplos de heterocíclicos de 5 a 7 miembros y adicionalmente acetidinil.

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

Un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros es un anillo saturado, parcialmente saturado o insaturado que contiene 3 a 6 anillos de átomos de carbono. Ejemplos incluyen ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclopent-3-enil, ciclohexil y ciclopent-2-enil.

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

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

Los valores preferidos para Z, R¹, R³, R⁴, R⁶, n, m, D, X y B son los siguientes. Tales valores pueden ser usados donde sea apropiado con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o incorporación, definidas anteriormente o por definir.

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

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

En un aspecto de la invención R^1 es hidrógeno o un grupo seleccionado de C_{1-8} alquil, C_{2-8} alquinil, C_{3-7} cicloalquil, C_{5-7} cicloalquenil, arilo, heteroarilo y heterocidil donde el grupo es opcionalmente sustituido por uno a más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, nitro, ciano, triflurometil, triflurometoxi, C_{1-4} alquil, C_{2-4} alquenil, C_{3-6} cicloalquil (opcionalmente sustituido por R^{17}), arilo (opcionalmente sustituido por R^{17}), heteroarilo (opcionalmente sustituido por R^{17}), C_{1-4} alcoxycarbonil, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^2$, $-\text{SOR}^2$, $-\text{SO}_2\text{R}^2$, $-\text{COR}^2$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^{16}\text{COR}^5$, $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ y $-\text{NR}^{16}\text{SO}_2\text{R}^2$. En otro aspecto R^1 es hidrógeno, C_{1-8} alquil o arilo donde C_{1-8} alquil o arilo son opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes indepoendientemente seleccionados de C_{1-4} alquiol, arilo (opcionalmente sustituido por R^{17}) y heteroarilo (opcionalmente sustituido por R^{17}). En un aspecto más R^1 es arilo C_{1-8} alquilo o C_{1-8} alquilo sustituido por arilo o heteroarilo. En otro aspecto R^1 es metil, etil, propil, isobutil o fenil, donde cada uno es opcionalmente sustituido por fenil o pirimidinil. Y aun en otro aspecto R^1 es metil, fenil, feniletíl o pirimidin-2-ilpropil.

En un aspecto de la invención R^{16} es hidrógeno, metil o etil. En otro aspecto R^{16} es metil o etil. En otro aspecto R^{16} es hidrógeno.

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

En un aspecto de la invención R^2 es un grupo seleccionado de C_1 -alquilo, arilo y arilo C_1 -alquilo donde el grupo es opcionalmente sustituido por halo. En otro aspecto R^2 es un grupo seleccionado de metil, fenil y bencil donde el grupo es opcionalmente sustituido por cloro. En un aspecto de la invención R^2 es metilo.

En un aspecto de la invención R^5 es hidrógeno o un grupo selecto de C_1 -alquilo, arilo, arilo C_1 -alquilo donde el grupo es opcionalmente sustituido por halo. En otro aspecto de R^5 es un grupo seleccionado de metilo, fenilo, bencilo donde el grupo es opcionalmente sustituido por cloro.

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

En un aspecto de la invención R^3 es hidrógeno.

En un aspecto de la invención 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 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 $-CR^9R^{10}-Q-$ o $-CR^9R^{10}-Q-CR^{11}R^{12}-$. En otro aspecto de la invención X es $-(CH_2)-Q-$ o $-(CH_2)-Q-(CH_2)-$. En un aspecto más X es $-(CH_2)-O-$ o $-(CH_2)-O-(CH_2)-$.

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

En un aspecto de la invención Q es O.

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

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

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

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

En un aspecto de la invención B es C₂₋₄alquenilo o C₂₋₄alquinilo, cada uno siendo opcionalmente independientemente sustituido por C₁₋₄alquilo, C₃₋₆cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo. En otro aspecto B es C₂₋₄alquenilo o C₂₋₄alquinilo cada uno siendo opcionalmente independientemente sustituido por C₁₋₄alquilo, C₃₋₆cicloalquilo, o heterocicloalquilo. En un aspecto más B es C₂₋₄alquenilo o C₂₋₄alquinilo cada uno siendo opcionalmente independientemente sustituido por C₁₋₄alquilo o arilo. Y aún en un aspecto más, B es vinilo o etinilo donde cada uno es opcionalmente independientemente sustituido por metilo, etilo o fenilo. Y aun más en otro aspecto B es vinilo, etinilo, prop-1-enilo, prop-1-inilo, but-1-inilo o 2-fenilvinilo. Y aun en otro aspecto B es vinilo, etinilo, prop-1-enilo, prop-1-inilo o but-1-inilo.

Una clase preferida de compuesto es de fórmula (1) donde:

Z es -N(OH)CHO;

R¹ es hidrógeno o un grupo seleccionado de C₁₋₆alquilo, C₂₋₆alquinilo, C₃₋₇cicloalquinilo, C₅₋₇cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heterocicilo, donde el grupo es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, nitro, ciano, trifluórometilo, trifluórometoxi, C₁₋₄alquilo, C₂₋₄alquenilo, C₃₋₆cicloalquilo (opcionalmente sustituido por R¹⁷), arilo (opcionalmente sustituido por R¹⁷), heteroarilo (opcionalmente sustituido por R¹⁷), C₁₋₄alcoxicarbonilo, -OR⁵, -SR², -SOR², -SO₂R², -COR², -CO₂R⁵, -CONR⁵R⁶, -NR¹⁶COR⁵, -SO₂NR⁵R⁶ y -NR¹⁶SO₂;

R¹⁶ es hidrógeno, metilo o fenilo;

R¹⁷ es halo o C₁₋₄alquilo;

R² es un grupo seleccionado de C₁₋₆alquilo, arilo y ariloC₁₋₄alquilo donde el grupo es opcionalmente sustituido por halo;

R^5 es hidrógeno o un grupo seleccionado de C_{1-4} alquilo, arilo y arilo- C_{1-4} alquilo donde el grupo es opcionalmente sustituido por halo;

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

R^4 es hidrógeno, metilo, etilo o fenilo;

n es 0;

m es 1;

D es hidrógeno, metilo o flúor;

X es $-(CH_2)_n-O-$ o $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-$; y

B es C_{2-4} alquenilo o C_{2-4} alquinilo cada uno siendo opcionalmente independientemente sustituido por C_{1-4} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo.

Otra clase preferida de compuesto es de fórmula (1) donde:

Z es $-N(OH)CHO$;

R^1 es hidrógeno, C_{1-4} alquilo o arilo donde C_{1-4} alquilo o arilo son opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de C_{1-4} alquilo, arilo, (opcionalmente sustituidos por R^{17}) y heteroarilo (opcionalmente sustituido por R^{17});

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

R^6 es hidrógeno;

R^3 es hidrógeno;

R^4 es hidrógeno;

n es 0;

m es 1;

D es hidrógeno, metilo o flúor;

X es $-(CH_2)_n-O-$ o $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-$;

B es C₂₋₄alquenilo o C₂₋₄alquinilo, cada uno opcionalmente independientemente sustituido por C₁₋₄alquilo o arilo.

Otro clase preferida de compuesto es de fórmula (1) donde:

Z es -CONR¹⁵OH;

R¹ es hidrógeno o un grupo seleccionado de C₁₋₄alquilo, C₂₋₄alquinilo, C₃₋₇cicloalquilo, C₅₋₇cicloalquinilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo, donde el grupo es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, nitró, ciano, trifluórometilo, trifluórometoxi, C₁₋₄alquilo, C₂₋₄alquenilo, C₃₋₇cicloalquilo (opcionalmente sustituido por R¹⁷), arilo (opcionalmente sustituido por R¹⁷), heteroarilo (opcionalmente sustituido por R¹⁷), C₁₋₄alcoxycarbonilo, -OR⁵, -SR², -SOR², -SO₂R², -COR², -CO₂R⁵, -CONR⁵R⁶, -NR¹⁶COR⁵, -SO₂NR⁵R⁶ y -NR¹⁶SO₂R²;

R¹⁵ es hidrógeno, metilo, etilo o isopropilo;

R¹⁶ es hidrógeno, metilo o fenilo;

R¹⁷ es halo o C₁₋₄alquilo;

R² es un grupo seleccionado de C₁₋₄alquilo, arilo y ariloC₁₋₄alquilo, donde el grupo es opcionalmente sustituido por halo;

R⁵ es hidrógeno o un grupo seleccionado de C₁₋₄alquilo, arilo y ariloC₁₋₄alquilo, donde el grupo es opcionalmente sustituido por halo;

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

R³ es hidrógeno, metilo, etilo o fenilo;

R⁴ es hidrógeno, metilo, etilo o fenilo;

n es 0;

m es 1;

D es hidrógeno, metilo o flúor;

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

B es C₂₋₄alquenilo o C₂₋₄alquinilo, cada uno opcionalmente independientemente sustituido por C₁₋₄alquilo, C₃cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo.

Otra clase preferida de compuesto es de fórmula (1) donde:

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

R¹ es hidrógeno, C₁₋₄alquilo o arilo, donde C₁₋₄alquilo o arilo son opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de C₁₋₄alquilo, arilo (opcionalmente sustituidos por R¹⁷) y heteroarilo (opcionalmente sustituidos por R¹⁷);

R¹⁷ es halo o C₁₋₄alquilo;

R¹⁵ es hidrógeno, metilo, etilo o isopropilo;

R⁸ es hidrógeno;

R³ es hidrógeno;

R⁴ es hidrógeno;

n es 0;

m es 1;

D es hidrógeno, metilo o flúor;

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

B es C₂₋₄alquenilo o C₂₋₄alquinilo, cada uno opcionalmente independientemente sustituido por C₁₋₄alquilo o arilo.

Otra clase preferida de compuesto es de fórmula (1) donde:

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

R¹⁵ es hidrógeno;

R¹ es metilo, etilo, propilo, isobutilo o fenilo, donde cada uno es opcionalmente sustituido por fenilo o pirimidinilo;

R² es hidrógeno;

R³ es hidrógeno;

R⁴ es hidrógeno;

n es 0;

m es 1;

D es hidrógeno;

X es -(CH₂)-O- o -(CH₂)-O-(CH₂)-; y

B es vinilo o etinilo donde cada uno es opcionalmente independientemente sustituido por metilo, etilo o fenilo.

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

(1-fenil-2-[[4-(prop-2-inilo) piperidin-1-il]sulfonil]etil)hidroxilamida;

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

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

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

(2-[[4-(pent-2-inilo) piperidin-1-il]sulfonil]-1-feniletil)hidroxiformamida;

1-([4-(but-2-inilo) piperidin-1-il]sulfonil)metil)-3-fenilpropil(hidroxi)formamida;

2-[[4-(but-2-inilo) piperidin-1-il]sulfonil]-1-metiletil(hidroxi)formamida;

1-([4-(but-2-inilo) piperidin-1-il]sulfonil)metil)-4-pirimidin-2-

ilbutil(hidroxi)formamida;

1-([4-([4-(but-2-inilo)metil]piperidin-1-il]sulfonil)metil)-4-pirimidin-2-

ilbutil(hidroxi)formamida; y

2-([4-([4-(but-2-inilo)metil]piperidin-1-il]sulfonil)-1-metiletil(hidroxi)formamida.

Otros compuestos preferidos de esta invención son cualquiera de los siguientes:

(R/S)-1-([4-(but-2-eniloxy)piperidin-1-il]sulfonil)metil)-4-pirimidin-2-

ilbutil(hidroxi)formamida;

(R/S)-1-([4-(but-2-eniloxy)metil]piperidin-1-il]sulfonil)metil]-4-pirimidin-2-

ilbutil(hidroxi)formamida;

(R/S)-2-([4-[(but-2-eniloxy)metil]piperidin-1-il]sulfonil)-1-metiletil(hidroxi)formamida;

2-(4-but-2-eniloximetilpiperidin-1-ilsulfonilmetil)-4-metil-ácido pentanoico
hidroxiamida;

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

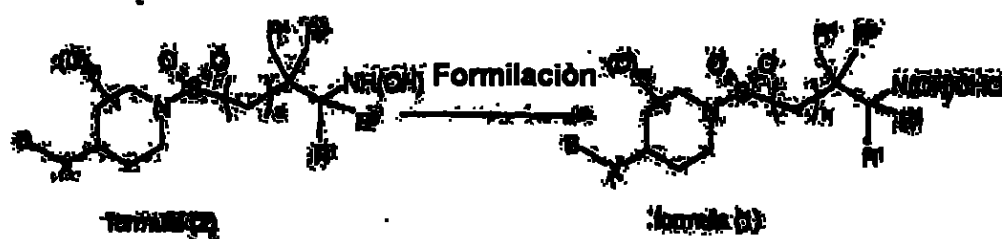
(R/S)-2-([4-[but-2-eniloxy]piperidin-1-il]sulfonil)-1-feniletil(hidroxi)formamida; y

(R/S)-2-([4-[3-fenilo-prop-2-eniloxy]piperidin-1-il]sulfonil)-1-

feniletil(hidroxi)formamida.

En otro aspecto la presente invención provee un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptada o un éster hidrolizable *in vivo*, por lo tanto, donde Z es -N(OH)CHO, cada proceso incluye los siguientes pasos:

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



Esquema 1.

y luego, si es necesario:

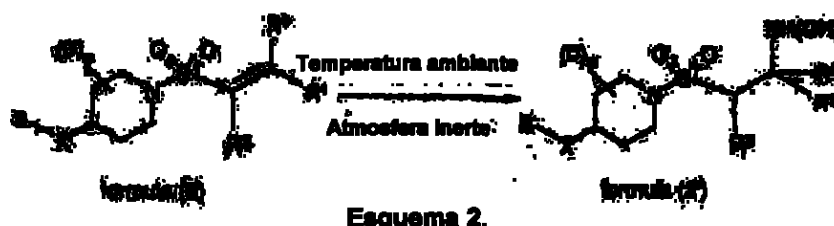
- i) convertir un compuesto de fórmula (1) a otro compuesto de fórmula (1);
- ii) remover cualquier grupo protector;
- iii) formar una sal farmacéuticamente aceptada o un éster hidrolizable *in vivo*.

La formilación puede ser preferiblemente elaborada por la adición de una mezcla ya elaborada de ácido acético (8 equivalentes) y ácido fórmico (en exceso) a una fórmula (2) en tetrahidrofurano o diclorometano y mezclando la solución durante 15 horas a temperaturas entre los rangos de 0°C y temperatura ambiente seguido por su mezcla en metanol. Alternativamente, puede ser usado el método de una formilación descrita en *J.Med.Chem.*, 2002, 45, 219, usando trifluoretilformaldehído.

Este proceso puede también incluir un proceso para la preparación de una hidroxilamina de fórmula (2):

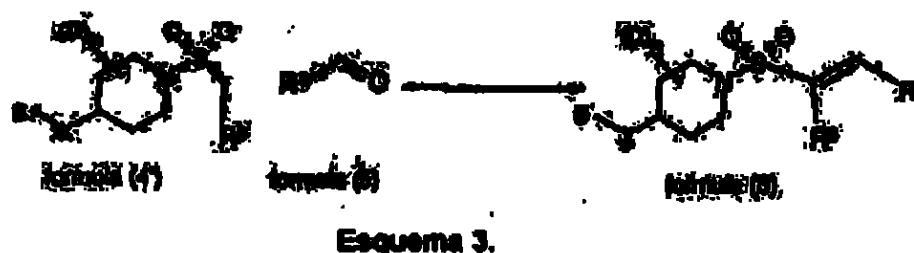
- cuando n es 0 y R^4 es hidrógeno (indicado como un compuesto de fórmula (2')) el proceso comprende:

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



Reactivos apropiados para tal conversión incluyen hidroxilamina acuosa en tetrahidrofurano bajo una atmosfera de argon.

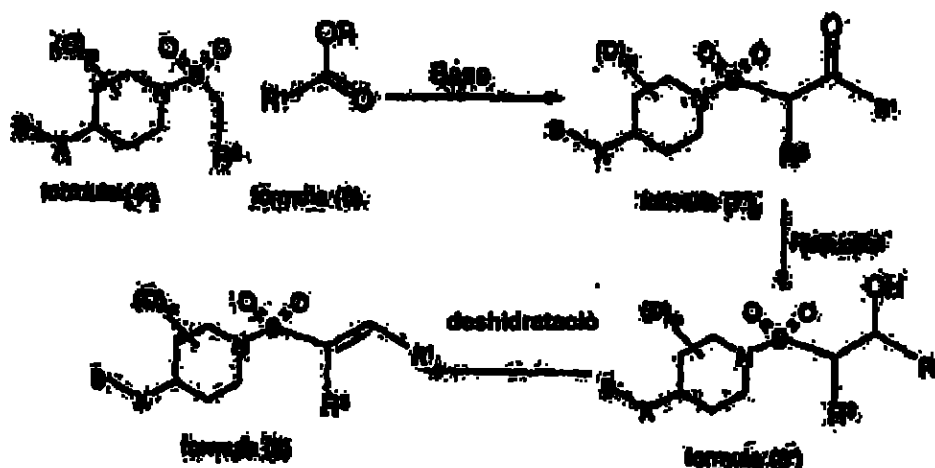
El alqueno de fórmula (3) donde R^8 es hidrógeno puede ser preparado por la reacción de un compuesto de fórmula (4') con un compuesto de fórmula (5) bajo las condiciones de reacción de Wadsworth-Emmons o Peterson.



Las reacciones de Wadsworth-Emmons o Peterson involucran la formación del anión de fórmula (4') con dos equivalentes de litio bis(trimetilsililo) amida, hidruro de sodio o litio diisopropilamida en tetrahidrofurano a temperaturas de -78°C a 0°C y reaccionando esto con un equivalente de dietilclorofosfato (Wadsworth-Emmons) o un equivalente de cloruro de trimetilsililo (Peterson). Después de una hora un

aldeído (1.1equivalente) en tetrahidrofurano es añadido al anion resultante descrito y reaccionado a temperatura ambiente durante más de 15 horas.

El alqueno de fórmula (3) donde R^b es hidrógeno puede también ser preparado mediante la reacción de un compuesto de fórmula (4') con un compuesto de fórmula (6) como es ilustrado en el esquema 4;



Esquema 4.

bases apropiadas incluyen litio de bis(trimetilsililo)amida, hidruro de sodio o litio de diisopropilamida en tetrahidrofurano a temperaturas de $-78^{\circ}C$ a $0^{\circ}C$ para formar el anion. Agentes reductores apropiados para el paso de reducción incluyen borohidruro de sodio en etanol o el complejo de borano-dimetilsulfuro o el complejo de borano-tetrahidrofurano en tetrahidrofurano a temperatura ambiente. Reactivos deshidratantes apropiados para el paso de deshidratación incluyen cloruro de metanosulfonil o cloruro de tosil y trietilamina en diclorometano a temperatura ambiente.

La presente invención provee un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (6) donde R^1 es C_1 -alquil sustituido por arilo o heteroarilo

donde los grupos arilo y heteroarilo son opcionalmente sustituidos por uno o más R^{17} . Tal proceso es señalado en el siguiente esquema :



donde C es arilo o heteroarilo cada uno siendo opcionalmente sustituido por una o más R^{17} ; L es un grupo saliente apropiado tal como halo, tociolo, meciolo o triflato; Y es tal que una sal del metal zinc es formado, es decir Y es por ejemplo bromo o yodo; y z es un integrante de 1 a 6 tal que ()_z representa C₁₋₆alquileo; debe ser entendido que en este aspecto de la invención R^1 es representado por



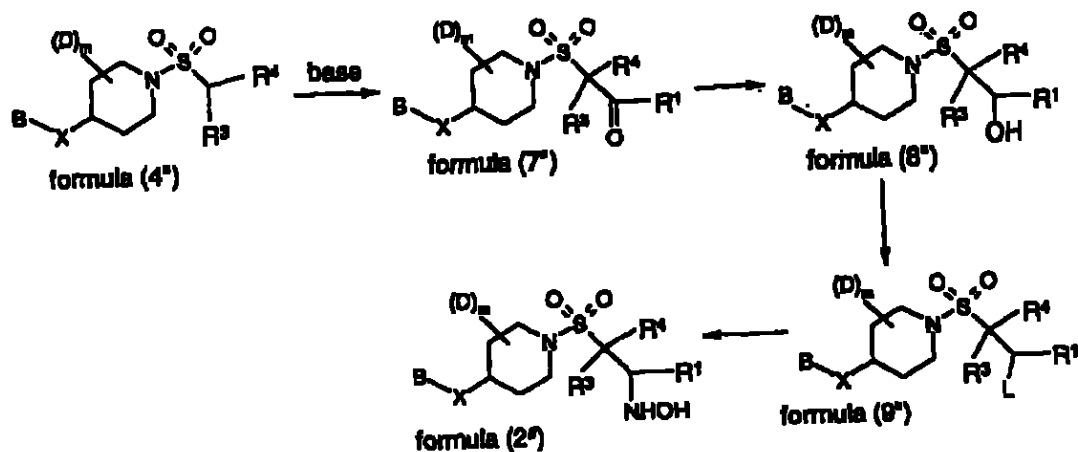
para que el grupo C₁₋₆alquilo representado por ()_z pueda ser una cadena lineal o ramificada. En otro aspecto de la invención ()_z puede representar C₁₋₂₀alquilo. La reacción se lleva a cabo bajo una atmósfera inerte, lo cual asegura actividad catalítica consistente y en un solvente no-protico tal como tetrahidrofurano. Catalizadores apropiados incluyen catalizadores de base de níquel y paladio (0). Preferiblemente es usado un catalizador de base de paladio (0). El catalizador de base de paladio (0) puede ser generado por compuestos de base de paladio (II) cuando se usan en conjunto con un promotor como trifenilfosfina.



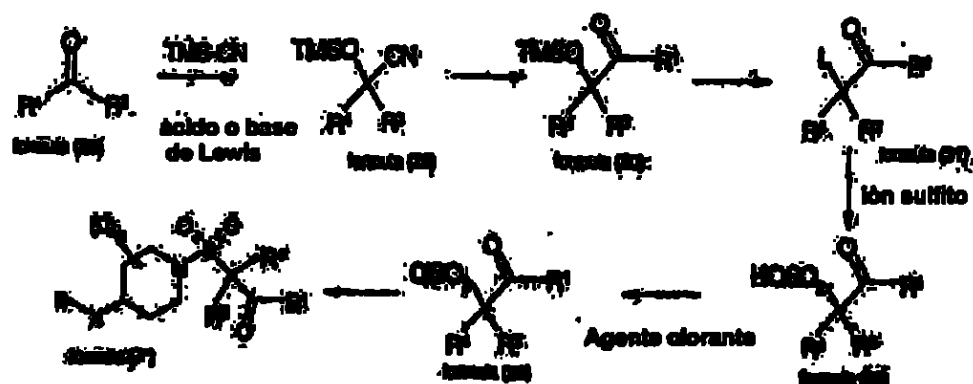
Un ejemplo específico de un compuesto de fórmula (6) es etilo 4-(pirimidina-2-yl)butanoato. Este compuesto es formado por la reacción de 2-bromopirimidina con bromuro de 4-etoxi-4-oxo-butilzinc en la presencia de cloruro de bis(acetonitrilo)paladio (II) (2.5 mmol) y trifenilfosfina en un solvente no protico y bajo una atmósfera inerte. La cantidad estequiométrica de la sal de zinc producida como un producto secundario puede ser removida de la mezcla de la reacción por medio de un lavado con una solución acuosa de sal etilenodiamina ácido tetraacético tetrasodio. Preferiblemente el solvente no protico es tetrahidrofurano. Preferiblemente la atmósfera inerte es una atmósfera de nitrógeno.

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

- cuando n es 0 (indicado como un compuesto de fórmula (2^{*}) puede comprender;
- c) i) reaccionar un compuesto de fórmula (4'') (ver esquema 13 para su preparación) con R¹COOR, R¹COCl o R¹COOR activado para producir una cetona de fórmula (7'') (donde R es C₁₋₂₀alquilo cada grupo como metilo, etilo o arilC₁₋₄alquilo cada grupo bencilo);
- ii) reduciendo la cetona de fórmula (7'') para producir un alcohol de (8'');
- iii) convirtiendo el grupo -OH del alcohol de fórmula (8'') en un grupo de salida (L) tal como un halido, mesilato, tosilato etc. (ver compuesto de fórmula (9''));
- iv) desplazando el grupo de salida con hidroxilamina acuosa para producir una hidroxilamina de fórmula (2^{*});



Una cetona de fórmula (7'') puede adicionalmente ser preparada por el proceso ilustrado en el esquema 6:

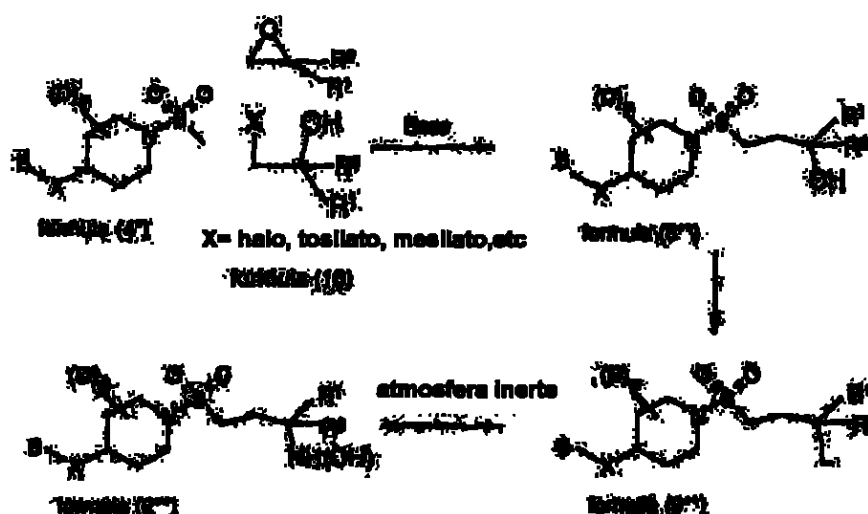


Esquema 6.

El grupo sililo presente en el compuesto de fórmula (30) puede ser removido mediante fluoruro de tetrabutilamonio. Grupos de salida apropiados (L) son halo, mesilo y tosilo. Un agente de cloración apropiado es POCl_3 . Un compuesto de fórmula (7'') es preparado en la última etapa por medio de la reacción del compuesto de fórmula (33) con el reactivo de piperidina apropiado.

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

- cuando n es 1 y R³ y R⁴ son juntos hidrógeno (indicado como un compuesto de fórmula (2**)) puede adicionalmente incluir:
 - d) i) reaccionar un compuesto de la fórmula (4**) con un compuesto de la fórmula (10) (un epóxido o equivalente) para producir un alcohol de la fórmula (8**);
 - ii) Convirtiendo el grupo -OH del alcohol de la fórmula (8**) en un grupo de salida como un halido, mesilato, tosilato etc. (ver compuesto de fórmula(9**));
 - iii) desplazando el grupo de salida con hidroxilamina acuosa para producir una hidroxilamina de fórmula(2**);

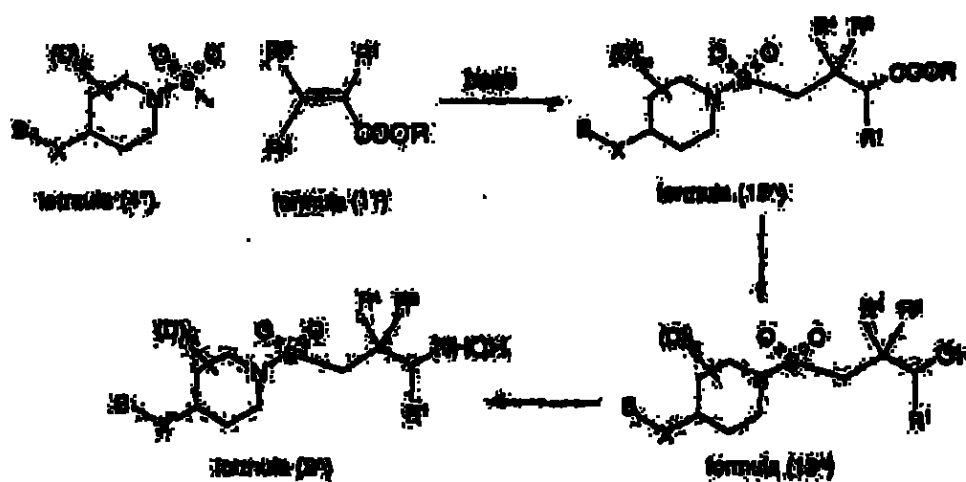


Bases apropiadas son litio bis(trimetilsilil)amida y litio diisopropilamida a temperaturas de -78°C a 0°C. Grupos de salida apropiados (L) son cloro, bromo, yodo, metanosulfonil y tosil y estos podrían ser formados del alcohol por medio de tratamiento con cloruro de metanosulfonil y piridina en diclorometano (mesilato), cloruro de tosil y piridina en diclorometano (tosilato), trifenilfosfina y también ser preparados de un mesilato o tosilato por adición de una fuente de

un halido apropiado, cada grupo 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 e fórmula (2):

- Cuando n es 1 y R⁶ es un hidrógeno, indicado como un compuesto de fórmula (2[^]); puede además comprender:
 - e) i) reaccionando un compuesto de fórmula (4[^]) con un compuesto de fórmula (11) para producir un éster de la fórmula (12[^]);
 - ii) Convirtiendo el éster de la fórmula (12[^]) en un alcohol de fórmula (13[^]);
 - iii) desplazando el grupo -OH con hidroxilamina acuosa para producir una hidroxilamina de la fórmula (2[^]);



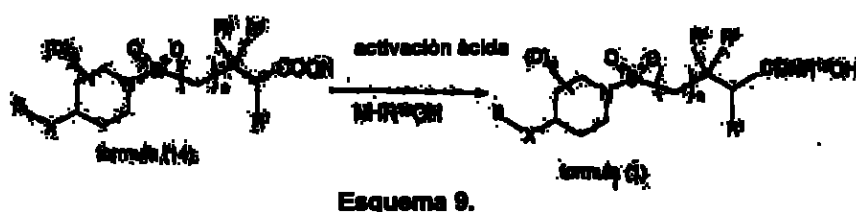
Esquema 8.

El grupo -COOR de la fórmula (12[^]) es representativa de un éster donde R puede ser C₁-2alquilo cada grupo metilo, etilo o arilC₁-4alquilo cada grupo bensilo y B es un grupo protector como trimetilsililo o terciariobutildimetilsililo. Las condiciones de reacción de Baeyer-Villigerr tales como un perácido ejemplo: m-CPBA (ácido meta-cloroperbenzoico) en diclorometano son

apropiados para la conversión del grupo éster en el grupo alcohol. Después de la reacción de Baeyer-Villiger será necesario remover el grupo protector, el cual es B en la fórmula(12^A) y reemplazarlo con un grupo B como se definió en relación a la fórmula (1) como es ilustrado aquí. Puede ser apropiado convertir el grupo alcohol en un grupo de salida como bromo, yodo, mesilo y tosilo, antes de su desplazamiento con hidroxilamina acuosa.

En otro aspecto la presente invención se provee un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptada o un éster hidrolisable *in vivo* donde Z es -CONR¹⁵OH, este proceso comprende:

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



Y después si es necesario:

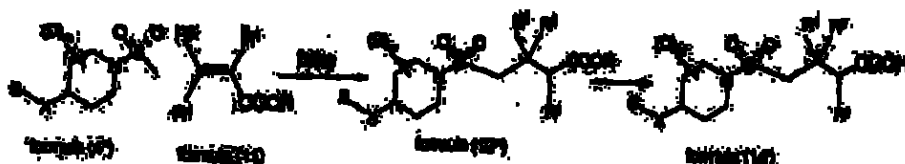
- i) convertir un compuesto de la fórmula (1) en otro compuesto de la fórmula (1);

- ii) Remover cualquier grupo protector;
- iii) Formar una sal farmacéuticamente aceptada o un éster hidrolizable *in vivo*.

El ácido de la fórmula (14) puede ser activado apropiadamente por conversión a un ácido haluro, tal como el ácido cloruro o a un éster activado usando carbonildiimidazole, una carbodiimida o un éster pentafluorfenilo. Alternativamente, cuando el ácido de la fórmula (14) es un éster, cada grupo el metilo o etilo éster puede ser convertido directamente a un compuesto de fórmula (1) por reacción con NHR^{15}OH .

También se proporciona un proceso para la preparación de un ácido de fórmula (14) el cual comprende;

- b) Reaccionando un compuesto de fórmula (4'') con un alqueno de fórmula (11) para producir un éster de fórmula (12^A) el cual es hidrolizado a un ácido de fórmula (14') donde un ácido de fórmula (14') es un ácido de fórmula 14 donde n es 1;



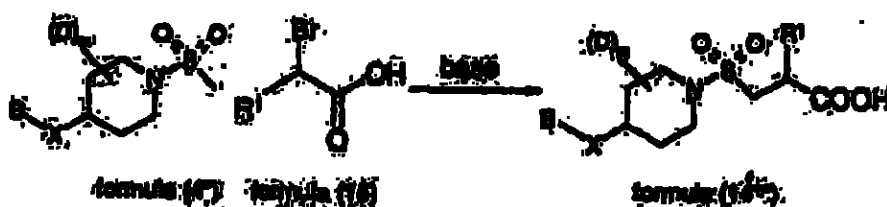
Esquema 10.

Bases apropiadas capaces de deprotonar un compuesto de fórmula (4') son butilitio, litio, disopropilamina de litio y litio bis(trimetisilil) amida seguido por la adición de una sal de cobre cada grupo un complejo de bromuro de cobre

bimetilsulfuro, yoduro de cobre, en solventes como dimetilsulfuro, eter tetrahidrofurano a temperaturas de -78°C a temperatura ambiente.

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

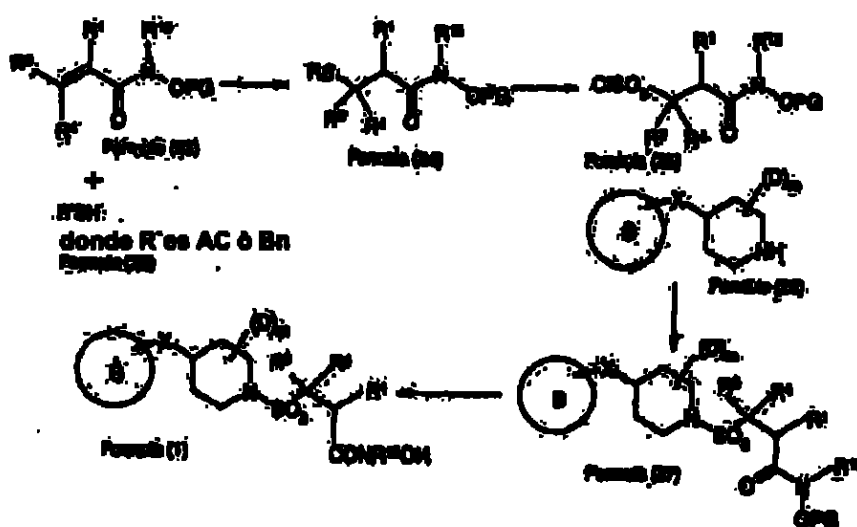
- c) reaccionando un compuesto de fórmula (4'') con un compuesto de fórmula (15) para producir un ácido de fórmula (14'') el cual es un ácido de fórmula (14'') donde n es 0, R^3 es hidrógeno y R^4 es hidrógeno.



Esquema 11.

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

En otro aspecto la presente invención provee un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster hidrolizable *in vivo*, donde Z es $-\text{CONR}^{15}\text{OH}$, R^8 es hidrógeno y n es 0, el cual su proceso comprende los pasos como son descritos en el esquema 12.



Esquema 12.

El proceso del esquema 12 comprende los pasos de:

- reaccionar un tiol de fórmula (22) con un acrilato de fórmula (23) a temperaturas de 0°C a 70°C para producir un tioéter de fórmula (24);
- oxidar el tioéter de fórmula (24) a un cloruro de sulfonilo de fórmula (25) por medio de burbujeo de gas de cloro sobre una solución de el tioéter en ácido acético a temperaturas de 0°C a temperatura ambiente;
- reaccionar el cloruro de sulfonilo de la fórmula (25) con una piperidina de fórmula (26) bajo condiciones estándares de sulfonamida (cada grupo trietilamina en diclorometano a temperaturas de 0°C a 50°C) para producir un compuesto de fórmula (27);
- remover el grupo protector para producir un compuesto de fórmula (1).

El grupo protector (PG) puede ser 2,4-dimetoxibencilo el cual puede ser removido con ácido moderado (ver Tetrahedron Letters, 1998,39(43), 7865). El proceso del esquema 12 puede además comprender, si es necesario:

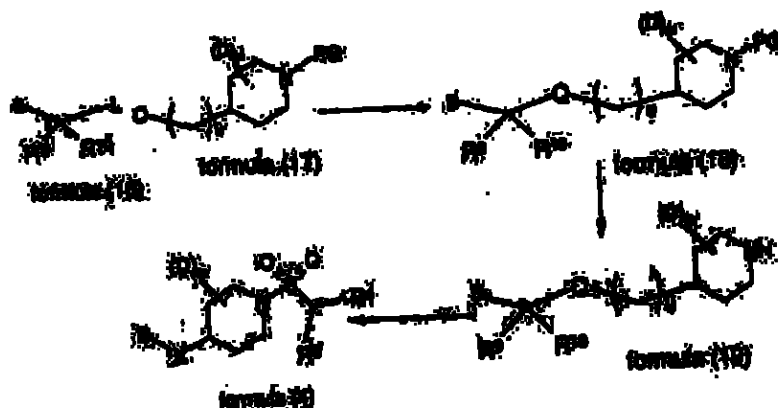
- i) convertir un compuesto de la fórmula (1) a otro compuesto de la fórmula (1)
- ii) remover cualquier otro grupo protector;
- iii) formar una sal farmacéuticamente aceptable o un éster hidrolizable *in vivo*.

En otro aspecto de la invención, se provee un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (4), fórmula (4') y fórmula (4''), el cual comprende;

- a) reaccionar un compuesto de fórmula (16) con un compuesto de fórmula (17) (donde Q es O o S) en la presencia de una base para deprotonar el compuesto de fórmula (17), para producir un compuesto de fórmula (18);
- b) remover el grupo de protección (PG) del compuesto de fórmula (18) para producir un compuesto de fórmula (19);
- c) reaccionar el compuesto de fórmula (19) con un reactivo apropiado para producir un compuesto de fórmula (4) donde X es $-(CR^9R^{10})-Q-(CR^{11}R^{12})_n$; y
- d) oxidar Q, donde Q es S como es requerido.

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

producido

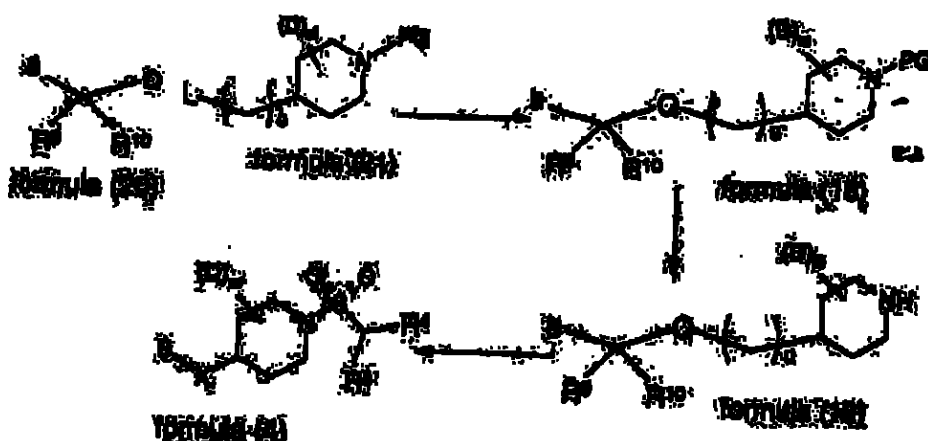


Esquema 13.

Compuestos de fórmula (4), fórmula (4') y fórmula (4'') también pueden ser preparados por un proceso el cual comprende;

- reaccionar un compuesto de fórmula (20) (donde Q es O o S) con un compuesto de fórmula (21) en la presencia de una base para producir un compuesto de fórmula (18);
- remover el grupo protector (PG) del compuesto de fórmula (18) para producir un compuesto de fórmula (19);
- reaccionar el compuesto de fórmula (19) con un reactivo apropiado para producir un compuesto de fórmula (4) donde X es $-(CR^9R^{10})-Q-(CR^{11}R^{12})_u$; y
- oxidar Q donde Q es S como requerido.

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



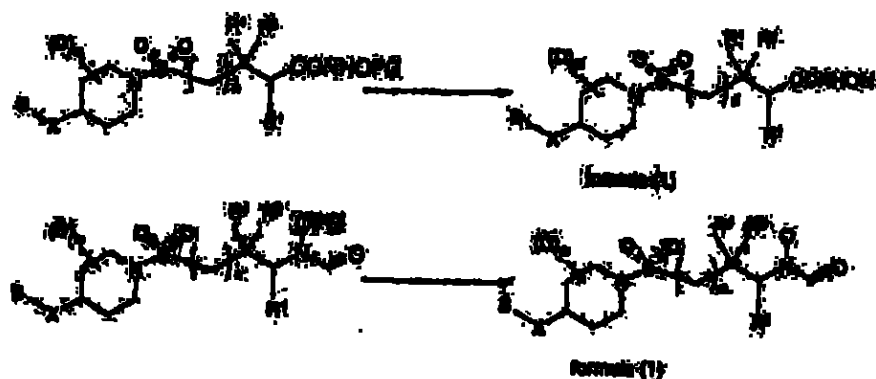
Esquema 14.

,

En juntos esquemas 13 y 14; L es un grupo apropiado de salida como halo (cloro, bromo, yodo), mesilo, tosilo; bases apropiadas para deprotonar compuestos de fórmula (17) y fórmula (20) incluye hidruro de sodio, disopropilamida de litio, butillitio y litio bis(trimetilsilil)amida; condiciones de reacción apropiadas para a) son temperaturas en un rango de -78°C a 70°C y un solvente aprotico, cada grupo tetrahydrofurano bajo argon; grupos de protección apropiados (PG) incluye Boc (t-butoxicarbonilo), grupos CBz (carboniloxibencilo) y mesil u otro alquilsulfonilo. En el caso donde PG es alquilsulfonilo, reacción de la fórmula (16) y (17) y fórmula (20) y fórmula (21) directamente produce un compuesto de fórmula (4). Un compuesto de fórmula (18) puede ser convertido a fórmula (19) mediante tratamiento de ácido (Boc) boron trifluoruro dietilo eterato en diclorometano en la presencia de dimetilsulfuro (CBz). Un compuesto de la fórmula (19) puede ser convertido a un compuesto de la fórmula (4) por medio de un tratamiento con un cloruro de alquilsulfonilo en la presencia de una base tal como piridina en un solvente como diclorometano.

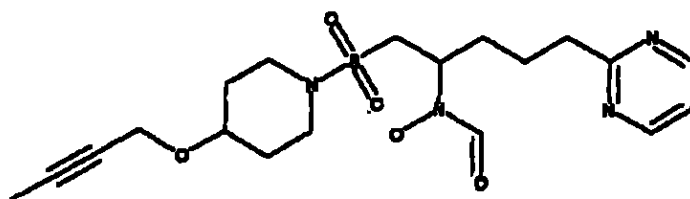
Un compuesto de fórmula (1) puede ser preparado por remoción de un grupo protector en el grupo enlazador de zinc directamente. El grupo protector

(PG) puede ser 2,4-dimetoxibencilo el cual puede ser removido por un ácido moderado (ver Tetrahedron Letters, 1998, 39(43), 7865). El ácido hidroxámico protegido requerido o hidroxamato invertido puede ser obtenido usando un protector apropiado de hidroxilamina tempranamente en la síntesis.



Como es descrito aquí, compuestos que inhiben metaloproteinasas y en particular TACE, son de gran importancia y es entonces aparente que cualquier intermediario (y proceso para su producción) involucrado en la elaboración de tal compuesto será de valor comercial.

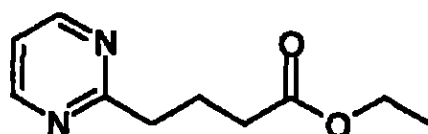
Un inhibidor de metaloproteinasas y un inhibidor de TACE, divulgado aquí, es (R/S)-1-([4-(but-2-inoxi)piperidin-1-il]sulfonil)metil-4-pirimidin-2-ilbutil(hidroxi)formamida:



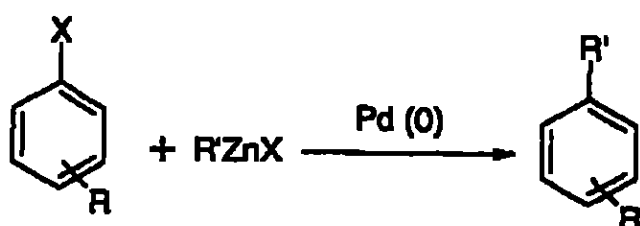
Este compuesto puede ser elaborado por un proceso que comprende los siguientes pasos:

- a) reaccionando 4-hidroxipiperidina con cloruro de metanosulfonilo en la presencia de una base para producir 4-hidroxi-1-(metanosulfonil)piperidina;
- b) añadiendo una solución de 4-hidroxi-1-(metanosulfonil)piperidina a hidruro de sodio, seguido por la adición de 1-bromobut-2-ino para producir 4-(but-2-inilo)-1-(metanosulfonil)piperidina;
- c) añadiendo litio bis(trimetilsilil)amida a una solución de 4-(but-2-inilo)-1-(metanosulfonil)piperidina seguida por etilo 4-(pirimidin-2-il)butanoato para producir 1-([4-(but-2-inilo)piperidinil]sulfonil)-5-(pirimidin-2-il)pentan-2-uno;
- d) reduciendo 1-([4-(but-2-inilo)piperidinil]sulfonil)-5-(pirimidin-2-il)pentan-2-uno con un reactivo como lo es borohidruro de sodio para producir (R/S)-1-([4-(but-2-inilo)piperidinil]sulfonil)-5-(pirimidin-2-il)pentan-2-ol;
- e) deshidratando (R/S)-1-([4-(but-2-inilo)piperidinil]sulfonil)-5-(pirimidin-2-il)pentan-2-ol usando cloruro de metanosulfonilo para producir E-1-([4-(but-2-inilo)piperidinil]sulfonil)-5-(pirimidin-2-il)pent-1-eno;
- f) reaccionando una solución de E-1-([4-(but-2-inilo)piperidinil]sulfonil)-5-(pirimidin-2-il)pent-1-eno con hidroxilamina para producir (R/S)-1-([4-(but-2-inilo)piperidin-1-il]sulfonil)metil-4-pirimidin-2-ilbutilhidroxilamina; y
- g) adicionando una mezcla de anhídrido acético y ácido fórmico a una solución de (R/S)-1-([4-(but-2-inilo)piperidin-1-il]sulfonil)metil-4-pirimidin-2-ilbutilhidroxilamina para producir (R/S)-1-([4-(but-2-inilo)piperidin-1-il]sulfonil)metil-4-pirimidin-2-ilbutil(hidroxil)formamida.

Una incorporación más de la invención provee entonces etilo 4-(pirimidin-2-il)butanoato, el cual es un intermediario usado en la síntesis de (R/S)-1-([4-(but-2-inilo)piperidin-1-il]sulfonil)metil-4-pirimidin-2-ilbutil(hidroxil)formamida (ver parte c) del proceso presente)



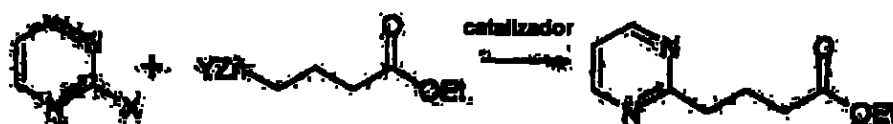
También se provee un proceso para la preparación de etilo 4-(pirimidin-2-il)butanoato. Este proceso usa enlazamiento de Negishi. El enlazamiento de Negishi involucra pareamiento cruzado de un reactivo organozinc con un arilo halido para formar enlaces carbono-carbono (Baba S., Negishi E., *J. Am. Chem. Soc.*, 1976, 98, 6729-6731; Negishi E., King A., Okukado N., *J. Org. Chem.*, 1977, 42, 1821-1823).



El enlazamiento de Negishi tiene varias ventajas sobre otros métodos de enlazamiento que emplean reactivos organometales distintos a reactivos organozinc. Primeramente este permite enlaces directos de un centro de sp^3 con un grupo arilo. En segunda instancia, el reactivo organozinc puede ser fácilmente preparado de su organohalido correspondiente, y finalmente, la moderada naturaleza de los reactivos organozinc significa que los grupos funcionales sensibles como los ésteres, cetonas, nitrilos y halidos pueden ser tolerados. Para más detalles del enlazamiento de Negishi y otras reacciones catalizadas de pareamiento cruzado de metales de transición, el lector puede dirigirse a Yamamoto Y., Negishi E., *J. Organomet. Chem.*, 1999, 576, 1-317 y referencias

citadas aquí, y Tsuji J., *Palladium reactivos y Catalizadores*, Wiley, New York (1995) y referencias citadas aquí.

Este proceso de la invención comprende la reacción de 2-halopirimidina, 2-tosilpirimidina, 2-pirimidinilo triflato o 2-pirimidinilo mesilato con bromuro de 4-etoxi-4-oxo-butilzinc o yoduro de 4-etoxi-4-oxo-butilzinc en la presencia de un catalizador;



donde X es halo, triflato o mesilato y Y es bromuro o yoduro.

El proceso consta además del paso de remoción de los productos secundarios de las sales de zinc lavando el producto crudo resultante con una solución acuosa de la sal de tetrasodio de ácido etilenodiamino tetraacético. Este paso remueve >99.9% de los productos secundarios de las sales de zinc.

Es preferido que la reacción se lleve a cabo bajo una atmósfera inerte para asegurar actividad catalítica consistente. Es también preferido que la reacción se lleve a cabo en un solvente no-protico. Preferiblemente el solvente no-protico es tetrahidrofurano, dietilo eter o dimetoxietilglicol dimetileter y preferentemente, el solvente es tetrahidrofurano.

Preferiblemente la atmósfera inerte es una atmósfera de nitrógeno.

Los catalizadores apropiados para ser usados en el proceso incluyen catalizadores de base de níquel y base de paladio (0). Sin embargo, es preferible que el catalizador de base paladio (0) sea usado. Preferiblemente, el catalizador

de base paladio (0) es generado por la acción de un promotor como trifenilfosfina en un compuesto de base de paladio (II). Es aun más preferible que el catalizador sea generado por dicloruro de bis(acetonitrilo)paladio (II) y trifenilfosfina.

Un aspecto más de la invención es el uso de un pro catalizador conteniendo dicloruro de bis(acetonitrilo)paladio (II) y trifenilfosfina en una reacción de enlazamiento de Nigishi.

2-Halopirimidina, 2-tosilpirimidina, 2-pirimidinilo triflato y 2-pirimidinilo mesilato se encuentran con facilidad o pueden ser fácilmente procesados por una persona hábil en el arte.

Bromuro de 4-Etoxi-4-oxo-butilzinc se encuentra con facilidad y puede, por ejemplo, ser adquirido en Rieke Metals Inc. quienes son conocidos por usar una reducción de cianuro de zinc (II) con litio y naftalina para la preparación de sus reactivos (WO 93/15086). Alternativamente, bromuro de 4-etoxy-4-oxo-butilzinc puede ser preparado por 4-bromobutirato con dietilzinc y un sistema de catalizador manganeso (II) / cobre (I) en DMPU (1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona) (I. Klement, P Knochel, *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35, 1177 - los contenidos de los cuales están incorporados aquí para referencia). Yoduro de 4-Etoxi-4-oxo-butilzinc puede ser preparado similarmente, pero también puede ser preparado por medio del uso de la reacción de activación doble zinc/cobre con clorotrimetilsilano/1,2-dibromoetano (P. Knochel, M.C.P. Yeh, S.C. Berk. J. Talbert; *J. Org. Chem.* 1998, 53, 2392) o el uso de sonicacion (E. Erdik, *Tetrahedron*, 1987, 43, 2203).

Sería apreciado que algunos de los varios anillos sustituyentes en los compuestos de la presente invención, puedan ser introducidos por reacciones estándares de sustitución aromática o generados por modificaciones

convencionales de grupos funcionales, antes o inmediatamente después de los procesos mencionados anteriormente, y como tal sean incluidos en el proceso de la invención. Tales modificaciones y reacciones incluyen, por ejemplo, la introducción de un sustituto por medio de una reacción de sustitución aromática, reducción de sustitutos, alquilación y oxidación de sustitutos. Los reactivos y las condiciones de la reacción para tales procedimientos son bien conocidos en el arte de la química. Ejemplos particulares de reacciones de sustitución aromática incluyen la introducción de un grupo nitro usando ácido nítrico concentrado, la introducción de un grupo acilo usando, por ejemplo, un acilo halido y ácido Lewis (como por ejemplo tricloruro de aluminio) bajo condiciones de Friedel Craft; la introducción de un grupo alquilo usando un alquilo halido y ácido Lewis (como tricloruro de aluminio) bajo condiciones de Friedel Craft; y la introducción de un grupo halógeno. Ejemplos particulares de modificaciones incluyen la reducción de un grupo nitro a un grupo amino, como por ejemplo, hidrogenación catalítica con níquel como catalizador o tratamiento con hierro en la presencia de ácido hidroclorehídrico con calentamiento; oxidación de alquiltio a alquilsulfinilo o alquilsulfonilo.

Sería también valorado que en algunas de las reacciones mencionadas aquí sea necesario y/o deseado proteger cualquier grupo sensible en los compuestos. Las instancias para cuando la protección sea necesaria o deseada y los métodos apropiados para la protección son conocidos por aquellos hábiles en el arte. Grupos protectores convencionales pueden ser usados en concordancia con prácticas estándares (para ilustraciones ver T. W. Green, *Protective Groups In Organic Sintesis*, John Wiley and Sons, 1991). Entonces, si

los reactivos incluyen grupos como amino, carboxi o hidroxí puede ser deseado proteger el grupo en algunas de las reacciones mencionadas aquí.

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

Un grupo protector apropiado para un grupo hidroxí es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanilo como lo es acetilo, un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo, o un grupo arilmetilo, por ejemplo bencilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores mencionados anteriormente variaran

necesariamente con la elección del grupo protector. Entonces, por ejemplo, un grupo acilo como lo es un alcanilo o un grupo aroilo puede ser removido, por ejemplo por hidrólisis con una base apropiada como un hidróxido de un metal alcali, por ejemplo hidróxido de litio o de sodio. Alternativamente, un grupo arilmetil como lo es un grupo bencilo puede ser removido, por ejemplo, por hidrogenación sobre un catalizador como paladio-en-carbono.

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

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

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

Ensayo de Enzimas Aisladas

Familia de las Metaloproteinasas de Matriz Incluyendo por ejemplo MMP13

El recombinante humano proMMP13 puede ser expresado y purificado como lo describió Knauper *et al.* [V. Knauper *et al.*, (1996) The Biochemical Journal

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

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

Familia de la Adamalísina incluyendo por ejemplo TNF convertasa

La habilidad de los compuestos para inhibir la enzima proTNF α convertasa (TACE) puede ser evaluada usando un ensayo de enzima parcialmente purificado, aislado, la enzima siendo obtenida de las membranas de THP-1 como es descrito por K. M. Mohler *et al.*, (1994) Nature 370:218-220. La actividad de la enzima purificada y la del inhibidor por lo tanto es determinada por la incubación de la enzima parcialmente purificada en la presencia o ausencia de compuestos de prueba usando el sustrato 4',5'-Dimetoxi-fluoresceinilo Ser.Pro.Leu.Ala.Gln.Ala.Val.Arg.Ser.Ser.Ser.Arg.Cys(4-(3-succinimid-1-il)-fluoresceina)-NH₂ en bufer de prueba (50mM Tris HCl, pH 7.4 conteniendo 0.1%

(w/v) Triton X-100 y 2mM CaCl₂), a 26°C por 4 horas. La cantidad de inhibición es determinada en cuanto a MMP13 excepto que λ_{ex} 485nm y λ_{em} 538nm, fueron usadas. El sustrato fue sintetizado de la siguiente manera. La parte peptídica del sustrato fue ensamblado en resina de Fmoc-NH-Rink-MBHA-polistyreno manualmente o en un sintetizador péptido automático por métodos estándares involucrando el uso de aminoácidos Fmoc y O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HBTU) como agente de acople con al menos un exceso de doblaje 4- o 5- de Fmoc-amino ácido y HBTU. Ser1 y Pro2 fueron doblemente emparejados. La siguiente estrategia de protección de cadena secundaria fue utilizada; Ser1(But), Gln5(Tritilo), Arg8,12(Pmc o Pbf), Ser9,10,11(Tritilo), Cys13(Tritilo). Continuando con el ensamblaje, el N-terminal Fmoc-grupo protector fue removido tratando la resina Fmoc-peptidilo con DMF. La resina amino-peptidilo obtenida fue acidificada por medio de un tratamiento de 1.5-2 horas a 70°C con 1.5-2 equivalentes de 4',5'-dimetoxi-fluoresceína-4(5)-ácido carbocíclico [Khanna & Ullman, (1980) Anal. Biochem. 108:156-161) el cual había sido preactivado con diisopropilcarbodiimida y 1-hidroxibenzotriazole en DMF]. El dimetoxifluorescenilo-péptido fue luego simultáneamente desprotegido y separado de la resina por medio de tratamiento con ácido trifluoracético conteniendo 5% de agua y 5% de trietilsilano. El dimetoxifluoresceinilo-péptido fue aislado por medio de evaporación, trituración con dietil eter y filtración. El péptido aislado fue reaccionado con 4-(N-maleimido)-fluoresceína en DMF el cual contenía diisopropiletilamina, el producto fue purificado por RP-HPLC y finalmente aislado por secado de congelamiento de ácido acético acuoso. El producto fue caracterizado por MALDI-TOF MS y análisis de aminoácidos.

Ha sido descubierto que los compuestos de la invención son activos contra TACE de 0.1nM a 50µM, y en particular, 10µM del compuesto 1 proporcionó 72% de inhibición, y 10µM del compuesto 3 proporcionó 72% de inhibición.

Sustratos Naturales

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

Inhibición de la actividad metaloproteínasa basada en la actividad en células/tejidos

Prueba como un agente para inhibir sedasas de membrana tal como TNF convertasa

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

Prueba como un agente para inhibir la invasión mediada por células

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

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

La habilidad de los compuestos de esta invención para inhibir la producción de TNF α es evaluada en un ensayo completo de sangre humana donde LPS es usado para simular la liberación de TNF α . 160 μ l de sangre humana heparinizada (10 Unidades/ml) obtenida de voluntarios, fue añadida al plato e incubada con 20 μ l del compuesto de prueba (duplicados), en RPMI1640 + bicarbonato, penicilina, estreptomycin, glutamina y 1% DMSO, por 30 minutos a 37°C en un incubador húmedo (5%CO₂/95%aire), antes de la adición de 20 μ l LPS (E. coli. 0111:B4; concentración final 10 μ l/ml). Cada ensayo incluye controles de sangre pura incubada únicamente con medio o LPS (6 pozos/plato de cada uno). Los platos son luego incubados durante 6 horas a 37°C (incubador húmedo), centrifugados)2000rpm por 10 min; 4°C), el plasma recuperado (50-100 μ l) y guardado en 96 pozos platos a -70°C antes del análisis siguiente para la concentración de TNF α 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 componentes de "aggrecan" o colágeno puede ser evaluada esencialmente como es descrito por 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 *in vivo* de TNF α es analizada en ratas. Brevemente, grupos de ratas hembras (5 ratas) del Parque Wistar Alderley (AP) (90-100g) son dosificadas con el compuesto o el transportador de la droga por la ruta apropiada, por ejemplo vía oral (v.o), intraperitoneal (i.p), subcutánea (s.c.) 1 hora antes de la carga lipopolisacárido (LPS) (30 μ g/rata i.v.). Seis minutos después de la carga de LPS las ratas son anestesiadas y es tomada una muestra terminal de sangre vía vena cava posterior. Se permite coagular la sangre a temperatura ambiente durante 2 horas y muestras de suero son obtenidas. Estas son colocadas a -20°C para TNF α ELISA y análisis de concentración de los compuestos.

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

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

Prueba como un agente anti-artrítico

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

Composiciones farmacéuticas

De conformidad con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica la cual comprende un compuesto de

fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptada o un éster hidrolizable de la misma *en vivo*, como fue definido aquí anteriormente, en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

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

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

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

La forma de unidades de dosificación típicamente contendrán alrededor de 1mg a 500mg de un compuesto de esta invención.

Por lo tanto, en un aspecto adicional de la presente invención, está provisto un compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aprobada o un éster hidrolizable del mismo, *en vivo*, como fue definido anteriormente, para el uso

en un método de tratamiento de una condición de enfermedad mediada por una o más enzimas metaloproteinasas y en una condición patológica en particular mediada por TNF α .

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

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

También se provee un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aprobada o un éster hidrolizable *en vivo*, como fue definido anteriormente, para uso como medicamento en el tratamiento de una condición de

enfermedad mediada por una o más enzimas metaloproteinasas y en particular la condición de enfermedad mediada por $\text{TNF}\alpha$.

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

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

También proporcionado es el uso de un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptada o un éster hidrolizable del mismo, *en vivo*,

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

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

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

De acuerdo con esta característica adicional de este aspecto de la invención se ha proporcionado un método para tratar una enfermedad

autoinmune, enfermedad alérgica/atópica, rechazo de trasplante, enfermedad de injerto contra anfitrión, enfermedad cardiovascular, lesión por reperfusión y malignidad en un animal de sangre caliente, como el hombre, en necesidad de tal tratamiento, el cual comprende la administración a dicho animal de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (1).

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

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

En lo anterior, otra composición farmacéutica, proceso, método, uso y características de producción de medicamentos, la alternativa e incorporación preferidas de los compuestos de la invención descritos aquí, también aplican.

Ejemplos

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(ix) el espectro de masa (MS) fue trabajado con una energía electrónica de 70 electrón voltios en el método de la ionización química (APCI) usando una prueba de exposición directa; donde la ionización indicada fue efectuada por electro rociador (ES); donde son suministrados los valores para m/z , generalmente únicamente los iones que indican la masa padre son reportados, y al menos que se indique diferente, la masa de ion citada es la masa ion positiva $-(M+H)^+$;

(x) la caracterización LCMS fue realizada usando un par de bombas Gilson 306 con muestras Gilson 233 XL y espectrómetro de masa Waters ZMD4000. El LC constaba de una columna 4.6x50 simetría de agua, C18 con partícula de 5 micrones. Los eluentes fueron: A, agua con 0.05% ácido fórmico y B, acetonitrilo con 0.05% ácido fórmico. El gradiente del eluyente fue de 95% A a 95% B en 6 minutos. Donde se indica ionización, esta fue efectuada por electro rociador (ES); donde se dan los valores para m/z , generalmente son reportados únicamente los

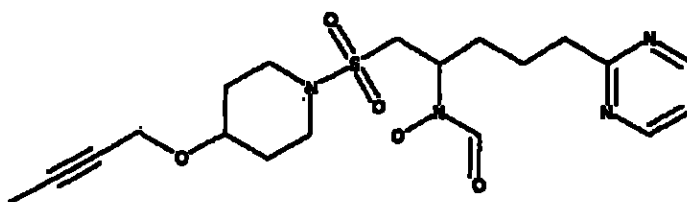
iones que indican la masa padre, y al menos que se indique diferente, la masa de ion citada es la masa ion positiva $-(M+H)^+$; y

(xi) las siguientes abreviaciones son usadas:

DMSO	dimetilo sulfoxide
DMF	N-dimetiloformamida
DMC	diclorometano
NMP	N-metilopirrolidinona
DIAD	Di-isopropiloazodicarboxilato
LHMDS o LiHMDS	Litio bis(trimetilosililo)amida
MeOH	Metanol
RT	Temperatura ambiente
TFA	ácido trifluoroacetico
EtOH	Etanol
EtOAc	Etilo acetato
EDTA	ácido etilenodiaminatetraacetico
THF	tetrahidrofurano
TBDMS	terciariobutilodimetilosililo
DIPEA	diisopropiloetiloamina
MTBE	metiloterciariobutiloeter

EJEMPLO 1

(R/S)-1-({[4-But-2-iniloxi]piperidin-1-il]sulfonil}metil)-4-pirimidin-2-ilbutil(hidroxi)formamida



A una solución agitada de (R/S)-[1-({[4-(4-but-2-iniloxi)piperidin-1-il]sulfonil]metil)-4-pirimidin-2-ilbuil]hidroxilamina (170mg, 0.43mmol) en THF (5.0ml), se le agregó un mezcla ya preparada de anhídrido acético (200microl, 2.1mmol) y ácido fórmico (0.75ml). La mezcla fue agitada a RT (temperatura ambiente) durante 23 horas. Los solventes fueron removidos por evaporación rotatoria, EtOAc (15ml) seguido por saturación de carbonato de sodio-hidrógeno fue agregado y la mezcla de reacción fue agitada por 4 horas. La mezcla fue diluida con EtOAc (15ml) y lavada con salmuera (10ml), secada (Na_2SO_4) y evaporada para dar una película incolora. La capa acuosa fue re-extraída con DCM (3x10ml), secada (Na_2SO_4) y combinada con el producto anterior. Este residuo fue purificado por cromatografía (Flashmáster II, eluente 0 10% MeOH/DMC) para dar una mezcla. La mezcla fue redisuelta en MeOH (5ml) y K_2CO_3 fue agregado. Después de 16 horas la solución fue concentrada, separada entre DCM y salmuera, la capa orgánica fue secada (Na_2CO_3) y concentrada para dar el compuesto titulado como un aceite puro (84mg, 46%). NMR (CDCl_3): 8.69 (d, 2H), 8.22 & 7.90 (br s, 1H), 7.3 (t, 1H), 4.1 (q, 2H), 3.58 (m, 1H), 3.3 (m, 4H), 3.02 (m, 2H), 2.83 (m, 2H) y 1.8-1.47 (m, 11H); MS: 425.

El material de partida (R/S)-[1-({[4-(4-but-2-iniloxi)piperidin-1-il]sulfonil]metil)-4-pirimidin-2-ilbuil]hidroxilamina fue preparado de la siguiente manera:

- i) A una solución de 4-hidroxipiperidina (20g, 198mmol) en 2M hidróxido de sodio acuoso (350ml) se le agregó cloruro de metanosulfonilo (25ml, 323mmol)

por más de 10 minutos. La solución fue agitada a RT por una hora más. La mezcla reactiva fue agregada a EtOAc (300ml) y la fase orgánica separada. La fase acuosa fue extraída con EtOAc (2 x 300ml). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas (Na_2SO_4) y filtradas. El filtrado fue tratado con resina SCX-2 (20g) por 15 minutos antes de la filtración y evaporación para dar 4-hidroxi-1-(metanosulfonyl)piperidina como un sólido blanco, (6.62g, 19%). NMR (CDCl_3): 3.95 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.70 (m, 2H).

ii) A una suspensión de hidruro de sodio (60% dispersión, 1.5g, 37.5 mmol) en DMF (350ml) se le agregó una solución de 4-hidroxi-1-(metanosulfonyl)piperidina (6.4g, 35.7mmol) en DMF (50ml). Después de 20 minutos a RT, 1-bromobut-2-ino (3.0ml, 34.3mmol) fue agregado rápidamente. Después de 4 horas, a RT agua (5ml) fue añadida y la mezcla dejada en reposo durante 16 horas. El solvente fue concentrado y el aceite café resultante fue separado entre salmuera (200ml) y EtOAc (200ml). La fase acuosa fue extraída con EtOAc (2x200ml) y las capas orgánicas combinadas. Los extractos combinados fueron secados (Na_2SO_4) y concentrados para dar un aceite café el cual fue purificado por cromatografía (Flashmaster II, 70g columna de sílice, eluido con 0 100% EtOAc / gradiente iso-hexano) para producir 4-(but-2-iniloxy)-1-metanosulfonylpiperidina (1.8g, 22%Producto). NMR (CDCl_3): 4.14 (q, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 1.90 (m, 2H), 1.85 (t, 3H), 1.82 (m, 2H).

iii) A una solución agitada del 4-(but-2-iniloxy)-1-metanosulfonylpiperidina (461mg, 2mmol) en THF (15ml) a -15°C se le agregó LiHMDS (4.4ml, 1.0M solución en THF, 4.4mmol). La solución fue luego agitada a esta temperatura durante 30 minutos. Una solución de etil 4-(pirimidin-2-il)butanoato§ (400mg,

2.1mmol) en THF (1ml) fue luego añadida gota a gota. La reacción fue lentamente calentada a 50°C, luego después de 20 minutos, agua (2ml) fue agregada. La solución fue separada entre salmuera (20ml) y EtOAc (10ml), luego la capa acuosa fue re-extraída con EtOAc (10ml), Los extractos orgánicos combinados fueron secados (Na_2SO_4), filtrados y concentrados al vacío. Cromatografía de flash (sílice gel, 50% EtOAc en hexano) dio 1-[[4-(but-2-iniloxi)piperidinil]sulfonil]-5-(pirimidin-2-il)pentan-2-ona como un aceite amarillo (286mg, 38%). NMR (CDCl_3): 8.67 (d, 2H), 7.13 (t, 2H), 4.13 (q, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.47 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.0 (t, 2H), 2.84 (t, 2H), 2.16 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.85 (t, 3H), 1.76 (m, 2H); MS: 380.

iv) A una solución agitada de 1-[[4-(but-2-iniloxi)piperidinil]sulfonil]-5-(pirimidin-2-il)pentan-2-ona (286mg, 0.75mmol) en EtOH (5ml) se le agregó boro hidruro de sodio (15mg) y la mezcla fue agitada a RT. Después de 25 minutos la mezcla reactiva fue concentrada y EtOAc (20ml) fue agregado. La fase orgánica fue lavada con salmuera (20ml) y la fracción acuosa fue re-extraída con EtOAc (20ml). Los orgánicos combinados fueron secados (Na_2SO_4) y evaporados para dar (R/S)-1-[[4-(but-2-iniloxi)piperidinil]sulfonil]-5-(pirimidin-2-il)pentan-2-ol (286mg, 100% producto). NMR: 8.67 (d, 2H), 7.14 (t, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.13 (q, 2H), 3.74 (m, 1H), 3.56 (br s, 1H), 3.42 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.02 (m, 4H), 1.85 (t, 3H), 1.81 (m, 8H), MS: 382.

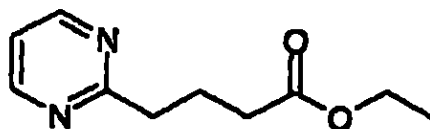
v) A una solución agitada de (R/S)-1-[[4-(but-2-iniloxi)piperidinil]sulfonil]-5-(pirimidin-2-il)pentan-2-ol (286mg, 0.75mmol) en DCM (5ml) se le agregó trietilamina (260µl, 1.9mmol) seguido por cloruro de metanosulfonil (65µl, 0.83mmol) y la mezcla agitada a RT. Luego de 21 horas la mezcla reactiva fue puesta sobre salmuera, diluida con DCM (20ml) y separada. La fase orgánica fue

secada (Na_2SO_4), evaporada y purificada por cromatografía (Flashmáster II, 10g columna de sílice, 0 100% hexano a EtOAc) para dar E-1-([4-(but-2-inilo) piperidini]sulfonil)-5-(pirimidin-2-il)pent-1-eno (158mg, 58% Producto). NMR: 8.68 (d, 2H), 7.15 (t, 1H), 6.76 (dt, 1H), 6.12 (d, 1H), 4.12 (q, 2H), 3.68 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.05 (m, 4H), 2.35 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.84 (t, 3H), 1.76 (m, 2H); MS: 364.

vi) A una solución agitada de E-1-([4-(but-2-inilo) piperidini]sulfonil)-5-(pirimidin-2-il)pent-1-eno (158mg, 0.43mmol) en THF (5ml) bajo argón se le agregó hidroxilamina (50% solución en agua, 450 μ l) y la mezcla fue agitada durante la noche. La mezcla fue puesta en agua (5ml) y EtOAc (15ml) y las capas orgánicas separadas fueron lavadas con salmuera (5ml), secadas (Na_2SO_4) y concentradas para dar (R/S)-[1-([4-(4-but-2-inilo) piperidin-1-il]sulfonil)metil]-4-pirimidin-2-ilbutil]hidroxilamina (170mg, 100%), esto fue utilizado inmediatamente en el paso final.

§Etil 4-(pirimidin-2-il)butanoato fue preparado de la siguiente manera:

Etil 4-(pirimidin-2-il)butanoato

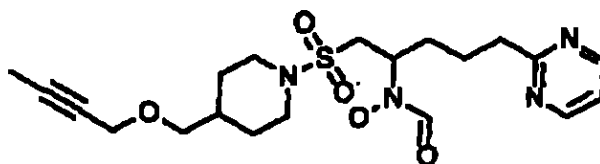


2-Bromopirimidina (80g, 500mmol) fue convertida en pulpa en THF (400ml). Una atmósfera inerte fue creada por desplazamiento de la atmósfera de aire con nitrógeno, seguido por degasificación de la pulpa mediante purga de nitrógeno. Cloruro de bis(acetonitrilo)paladio (II) (2.5mmol) y trifenilfosfina (7.5mmol) fueron cargados, seguidos por bromuro de 4-etoxi-4-oxo-butilzinc (0.5M en THF, aproximadamente 600mmol) en 9 porciones. La mezcla fue agitada hasta que la

reacción fue completa, punto en el cual agua fue agregada y la solución, evaporada rotatoriamente, produjo un aceite. DCM fue agregado y esta solución fue lavada con 1M EDTA sal tetrasodio, agua y salmuera. La solución DCM fue luego evaporada rotatoriamente a un aceite, causando la precipitación de una impureza. La mezcla fue disuelta en THF, filtrada para remover la impureza, luego el solvente removido en un evaporador rotatorio logrando el deseado etil 4-(pirimidin-2-il)butanoato como un aceite naranja (95.4g, 492mmol). ^1H NMR (400MHz): δ 8.73-8.72 (d, 2H), 7.35-7.33 (t, 1H), 4.07-4.02 (q, 2H), 2.91-2.88 (t, 2H), 2.38-2.34 (t, 2H), 2.05-1.97 (m, 2H), 1.20-1.16 (t, 3H).

Ejemplo 2

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



El procedimiento descrito en el Ejemplo 1 fue seguido, excepto que 4-(but-2-iniloximetil)-1-(metanosulfonyl)piperidina (360mg, 1.47mmol) fue usado (síntesis descrita posteriormente) en vez de 4-(but-2-iniloxi)-1-metanosulfonylpiperidina para dar (R/S)-1-[(4-[(but-2-iniloxi)metil]piperidin-1-il)sulfonyl]metil]-4-pirimidin-2-ilbutil(hidroxi)formamida (169mg, 0.38mmol). NMR: 8.68 (d, 2H), 8.48 (s, 0.5H), 8.04 (d, 0.5H), 7.23 (t, 0.5H), 7.19 (t, 0.5H), 4.08 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.3 (m, 4H), 3.06 (m, 4H), 2.78 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.85 (t, 3H), 1.7 (m, 7H); MS: 439.

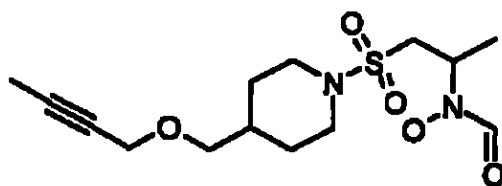
El 4-(but-2-iniloximetil)-1-(metanosulfonil)piperidina de partida, fue preparado de la siguiente manera:

i) A una solución agitada de piperidin-4-ilmetanol (2g, 17.4mmol) disuelta en DCM (250ml) se le agregó trietilamina (6ml, 43.5mmol) seguido por cloruro de metanosulfonil (3.0ml, 38.2mmol). Después de 2.5 horas a RT la mezcla de reacción fue diluida con EtOAc (500ml) y la capa organica fue lavada con 2M HCl (100ml), NaHCO₃ (100ml), salmuera (100ml), secada (Na₂SO₄) y evaporada para dar 4-(metanosulfoniloximetil)-1-metanosulfonilpiperidina como un solido blanco (4.5g, 96%). NMR (CDCl₃): 4.1 (d, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.67 (m, 2H), 1.89 (m, 3H), 1.43 (m, 2H).

ii) A una solución agitada de but-2-in-1-ol (550μl, 7.4mmol) en DMF (25ml) se le agregó hidruro de sodio (300mg, 8.1mmol). Después de 90 minutos una solución de 4-(metanosulfoniloximetil)-1-metanosulfonilpiperidina (2.0g, 7.4mmol) en DMF (30ml) fue agregada. Después de 2 horas agitando a RT agua (5ml) fue añadida y la mezcla concentrada a un aceite café. Esta fue separada entre EtOAc (100ml) y salmuera (150ml). Las capas acuosas fueron re-extraídas con EtOAc (2x50ml) y las fracciones orgánicas combinadas fueron secadas (Na₂SO₄), evaporadas y purificadas por cromatografía (Flashmáster II, 50g sílice, 50 100% hexano a EtOAc) para dar 4-(but-2-iniloximetil)-1-(metanosulfonil)piperidina (680mg, 2.8mmol, 37%). NMR (CDCl₃): 4.07 (q, 2H), 3.81 (br m, 2H), 3.35 (d, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.64 (m, 2H), 1.8 (m, 5H), 1.71 (m, 1H), 1.35 (m, 2H).

Ejemplo 3

(R/S)-2-({4-[(But-2-iniloxi)metil]piperidin-1-il}sulfonil)-1-metiletil(hidroxi)formamida



A una solución agitada de (R/S)-2-[[4-(but-2-iniloximetil)piperidin-1-il]sulfonil]-1-metiletilhidroxilamina (112mg, 0.37mmol) en THF (5.0ml), se le agregó una mezcla ya preparada de anhídrido acético (200μl, 2.1mmol) y ácido fórmico (0.75ml). La mezcla fue agitada a RT durante la noche. Los solventes fueron removidos por evaporación rotatoria, EtOAc (10ml) seguidos por carbonato saturado de sodio-hidrógeno y la mezcla de reacción fue agitada por 2 horas. La mezcla fue lavada con salmuera (10ml), secada (Na₂SO₄), y evaporada para dar un aceite amarillo pálido. Este residuo fue purificado por cromatografía (Flashmáster II, eluyente 0 60% EtOAc / DCM) para dar (R/S)-2-((4-[but-2-iniloxi]metil)piperidin-1-il)sulfonil)-1-metiletil(hidroxi)formamida (75mg, 0.22mmol). NMR(CDCl₃): 7.96 (s, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.08 (q, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.47 (dd, 1H), 3.34 (d, 2H), 2.90 (dd, 2H), 2.75 (m, 2H), 1.85 (t, 3H), 1.82 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.48 (d, 3H), 1.34 (m, 2H); MS: 333.

El material de partida (R/S)-2-[[4-(but-2-iniloximetil)piperidin-1-il]sulfonil]-1-metiletilhidroxilamina fue preparado de la siguiente manera:

i) A una solución agitada del 4-(but-2-iniloximetil)-1-metanosulfonilpiperidina (preparado antes) (320mg, 1.3mmol) en THF (10ml) a -17°C bajo argon se le agregó LiHMDS (2.8ml, 1.0M solución en THF, 2.8mmol). La solución fue luego agitada a esta temperatura durante 30 minutos. Una solución de dietilclorofosfato (190μl, 1.31mmol) fue agregada luego y la mezcla de reacción agitada a 0°C por 50 minutos más. Acetaldehído (100μl, 1.8mmol) fue luego

agregado. Después de 15 horas la reacción fue detenida con cloruro de amonio saturado (10ml). La fase orgánica fue separada y la capa acuosa extraída con EtOAc (30ml). Los orgánicos combinados fueron combinados, lavados con salmuera (10ml), secados (Na_2SO_4), concentrados y cromatografiados (Flashmáster II, 50g sílice, 50 100% hexano a EtOAc) para dar E/Z-{1-[4-(4-but-2-iniloximetil)piperidin-1-il]sulfonil}prop-1-eno como un aceite amarillo (100mg, 0.37mmol). MS: 272.

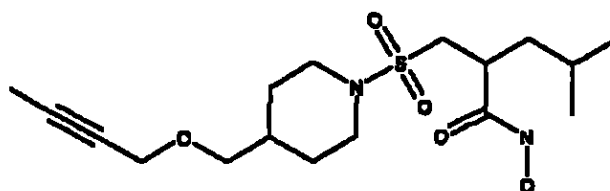
ii) A una solución agitada del E/Z-{1-[4-(4-but-2-iniloximetil)piperidin-1-il]sulfonil}prop-1-eno (100mg, 0.37mmol) en THF (5ml) bajo argón se le agregó hidroxilamina (50% solución en agua, 450 μ l) y la mezcla fue agitada durante el fin de semana. La mezcla fue agregada sobre agua (5ml) y EtOAc (15ml) y la capa orgánica separada fue lavada con salmuera (5ml), secada (Na_2SO_4) y concentrada para dar (R/S)-2-[[4-(but-2-iniloximetil)piperidin-1-il]sulfonil]-1-metiletilhidroxilamina (112mg, 0.37mmol). Esto fue usado inmediatamente en el paso final.

Ejemplo 4

2-(4-But-2-iniloximetilpiperidin-1-ilsulfonilmetil)-4-metil-ácido

pentanoico

hidroxilamida



A una solución agitada de 2-(4-but-2-iniloximetilpiperidin-1-ilsulfonilmetil)-4-metilácido pentanoico (350mg, 0.97mmol) en DCM (20ml) se le agregó DMF (2

gotas) y cloruro oxalil (0.1ml, 1.16mmol). La reacción fue agitada durante 1 hora a RT y luego evaporada hasta secarla a RT para dar un sólido amarillo. El sólido fue redisoluto en DCM (6ml) a añadido gota a gota, durante 5 minutos, a una solución de hidroxilamina (50% ac., 1.0ml) en THF (15ml). La solución resultante fue agitada a RT por 1 hora y luego evaporada bajo presión reducida. El producto crudo fue purificado por cromatografía (Flashmáster II, 20g eluto de enlace de sílice, eluente 50% a 80% EtOAc / isohexano) para dar el producto, como un sólido blanco (160mg, 0.43mmol). NMR (400MHz, CDCl₃): 0.91 (d, 3H), 0.93 (d, 3H), 1.34 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.85 (t, 3H), 2.71 (m, 2H), 2.83 (dd, 1H), 3.35 (d, 2H), 3.42 (dd, 1H), 3.72 (m, 2H), 4.08 (q, 2H); MS: 375.

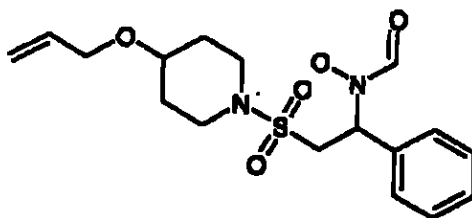
El material de partida 2-(4-but-2-iniloximetilpiperidin-1-ilsulfonilmetil)-4-metil-ácido pentanoico fue preparado de la siguiente manera:

i) A una solución de 4-but-2-iniloximetil-1-metanosulfonilpiperidina (520mg, 2.12mmol) en THF (7ml) enfriada a -16°C se le agregó LiHMDS (1.0M en THF, 2.2ml, 2.2mmol). La solución fue agitada a -16°C por 10 minutos. A esta solución se le agregó una solución de 3-isobutil-oxiran-2-ona en THF, gota a gota, a -16°C, (preparada por adición de LiHMDS (1.0M en THF, 2.3ml, 2.3mmol) a una solución de ácido 2-bromoisocaproico (431mg, 2.2mmol) en THF (7ml) a -16°C). La agitación continuó a RT por 1 hora. La reacción fue detenida con una solución de cloruro de amonio (saturada, acuosa, 5ml). 2M HCl (8ml) y EtOAc (20ml) fueron agregados. La fase orgánica fue separada. La fase acuosa extraída con EtOAc (20ml). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (20ml), secadas (Na₂SO₄), evaporadas y purificadas por cromatografía (Flashmáster II, 50g, eluente 50 80% EtOAc / isohexano) para dar 2-(4-but-2-

iniloximetilpiperidin-1-il-sulfonilmetil)-4-metil-ácido pentanoico (350mg, 0.97mmol) como un aceite amarillo. NMR (400MHz, CDCl₃): 0.94 (d, 3H), 0.97 (d, 3H), 1.30-1.74 (8H, m), 1.85 (t, 3H), 2.65 (td, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.90 (dd, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.45 (d, 1H), 3.78 (m, 2H), 4.08 (m, 2H); MS 360.

Ejemplo 5

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



A una solución de (R/S))-2-([4-[prop-2-eniloxy]piperidin-1-il]sulfonil)-1-feniletilhdroxilamina (descrita abajo) (0.75mmol) en DCM (1ml) se le agregó una premezcla de ácido fórmico (2ml) y anhídrido acético (1ml) y agitada a RT durante la noche. Metanol (5ml) fue agregado luego y, después de agitarla durante 30 minutos, la mezcla fue evaporada. El residuo fue redisuelto en metanol (2ml) y dejada a RT durante la noche. Después de su evaporación, la mezcla fue purificada por cromatografía BondElut (10g sílice) eluyendo con un gradiente de DCM a 5% metanol en DCM para dar (R/S)-2-[prop-2-eniloxy]piperidin-1-il]sulfonil)-1-feniletil(hidroxi)formamida (0.16mmol, 0.059g) como un sólido. MS: 369.

El (R/S)-2-([4-[prop-2-eniloxy]piperidin-1-il]sulfonil)-1-feniletilhdroxilamina fue preparado de la siguiente manera:

- i) Trietilamina (8.0g, 0.079mol) se agregó a una solución de cloruro de E-β-estirenosulfonil (12.0g, 0.059mol) y 4-hidroxipiperidina (8.0g, 0.079mol) en

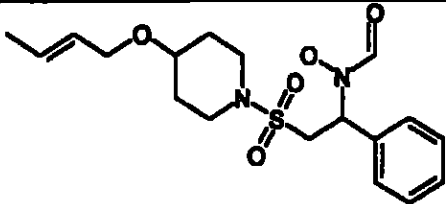
THF (100ml) a RT. La agitación continuó durante la noche y la mezcla de reacción fue reducida a un volumen bajo y separada entre EtOAc seguida de 1M HCl acuoso, NaHCO₃ saturado y salmuera. La fracción orgánica fue luego secada (Na₂SO₄) y evaporada para dar E-[4-hidroxipiperidin-1-ilsulfonil]-2-feniletano. (12.75g, 0.046mol); NMR(CDCI₃): 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.

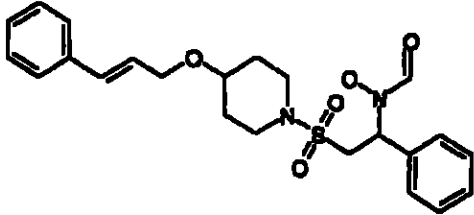
ii) E-[4-hidroxypiperidin-1-ilsulfonil]-2-feniletano (0.2g, 0.75mmol) fue disuelto en DMF (3ml) y agregado a bromuro alil (1.5mmol). Una cubierta de argon gaseoso fue introducida al tubo antes de agregar cuidadosamente hidruro de sodio sólido (0.1g, aceite incoloro), en tres porciones a la mezcla agitada. La agitación continuó durante la noche. Agua (5ml) fue agregada (inicialmente gota a gota) y la mezcla resultante extraída con EtOAc (5ml). La capa orgánica fue separada y la capa acuosa lavada otra vez con EtOAc (3ml). Los orgánicos combinados fueron evaporados, redissueltos en DCM (5ml) y aplicados a una columna de 10g sílice BondElut y eluidos con un gradiente de DCM a 2.5% MeOH en DCM para dar E-[4-[prop-2-eniloxi]piperidin-1-ilsulfonil]-2-feniletano el cual fue llevado al siguiente paso.

iii) E-[4-[prop-2-eniloxi]piperidin-1-ilsulfonil]-2-feniletano fue disuelto en THF (1ml) y el aire en los tubos excluido con argon antes de agregar hidroxilamina en agua (50% solución, 1ml), la mezcla fue agitada vigorosamente durante la noche. EtOAc (1ml) fue agregado y la capa acuosa separada. Las capas orgánicas fueron lavadas con salmuera y secadas (Na₂SO₄) y concentradas para dar (R/S)-2-[[4-[prop-2-eniloxi]piperidin-1-il]sulfonil]-1-feniletilhidroxilamina la cual fue llevada al paso final.

Ejemplos 6 y 7

El metodo descrito en el Ejemplo 5 fue seguido, excepto que el bromuro de alil fue remplazado con el halido apropiado para dar los productos mostrados a continuación.

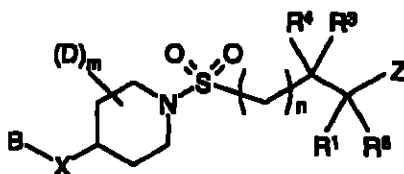
Numero del Ejemplo	Nombre y Estructura	Fenol de Partida	MR+
6	 (R/S)-2-((4-(but-2-en-1-yloxy)piperidin-1-yl)sulfonyl)-1-phenylethanol	1-bromo-but-2-eno	383

7	 (R/S)-2-((4-(3-phenylprop-2-en-1-yloxy)piperidin-1-yl)sulfonyl)-1-phenylethanol	1-bromo, 3-phenyl-prop-2-eno	439
---	---	------------------------------	-----

REIVINDICACIONES

Lo que nosotros reivindicamos es:

1. Un compuesto de fórmula (1):



formula (1)

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

R^{15} es hidrógeno o C_{1-3} alquil;

donde R^1 es hidrógeno o un grupo seleccionado de C_{1-6} alquil, C_2-6 alquenil, C_2-6 alquinil, C_3-7 cicloalquil, C_5-7 cicloalquenil, aril, heteroaril y heterociclil donde el grupo es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halo, nitro, ciano, trifluórmethyl, trifluórmethoxy, C_{1-4} alquil, C_{2-4} alquenil, C_{2-4} alquinil, C_3-6 cicloalquil (opcionalmente sustituido por uno o más R^{17}), aril (opcionalmente sustituido por uno o más R^{17}), heteroaril (opcionalmente sustituido por uno o más R^{17}), heterociclil, C_{1-4} alcoxycarbonil, $-\text{OR}^5$, $-\text{SR}^2$, $-\text{SOR}^2$, $-\text{SO}_2\text{R}^2$, $-\text{COR}^2$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^{16}\text{COR}^5$, $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$ y $\text{NR}^{16}\text{SO}_2\text{R}^2$;

R^{16} es hidrógeno o C_{1-3} alquil;

R^{17} es seleccionado de halo, C_{1-6} alquil, C_3-6 cicloalquil y C_{1-6} alcoxi;

R^2 es un grupo seleccionado de C_{1-6} alquil, C_3-6 cicloalquil, C_5-7 cicloalquenil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, aril C_{1-4} alquil y heteroaril C_{1-4} alquil donde el grupo es opcionalmente sustituido por uno o más halos;

R^5 es hidrógeno o un grupo seleccionado de C_1 -alquil, C_3 -cicloalquil, C_5 -7cicloalquenil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, aril C_{1-4} alquil y heteroaril C_{1-4} alquil, donde el grupo es opcionalmente sustituido por uno o más halos;

R^6 es hidrógeno, C_1 -alquil o C_3 -cicloalquil;

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

donde R^8 es hidrógeno o un grupo seleccionado de C_1 -alquil, C_3 -7cicloalquil y heterocicliil, donde el grupo es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de un halo, nitro, ciano, trifluórometil, trifluórometoxi y C_{1-4} alquil;

o R^1 y R^8 juntos forman un anillo carbocíclico o heterocíclico saturado de 3- a 6- miembros; donde R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno, C_1 -alquil, C_3 -cicloalquil, C_5 -7cicloalquenil, heterocicliil, aril, o heteroaril;

donde n es 0 o 1;

donde m es 0 o 1;

donde D es hidrógeno, C_{1-4} alquil, C_3 -cicloalquil o flúor;

donde X es $-(CR^9R^{10})_Q-(CR^{11}R^{12})_u$ -donde u es 0 o 1;

Q es O, S, SO o SO_2 ;

R^9 , R^{10} , R^{11} y R^{12} son independientemente seleccionados el hidrógeno, C_{1-4} alquil y C_3 -cicloalquil;

donde B es C_2 -alquenil o C_2 -alquinil, cada uno siendo opcionalmente independientemente sustituido por un grupo seleccionado de C_{1-4} alquil, C_3 -cicloalquil, heterocicloalquil, aril, heteroaril, heterocicliil, donde el grupo es opcionalmente sustituido por uno o más halo, nitro, ciano, trifluórometil,

trifluórometoxi, $-\text{CONHR}^{13}$, $-\text{CONHR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$, $-\text{SO}_2\text{NHR}^{13}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^{13}$, C_{1-4} alquil, y C_{1-4} alcoxi;

R^{13} y R^{14} son independientemente hidrógeno, C_{1-4} alquil o C_3 -cicloalquil;

o R^{13} y R^{14} juntos con el nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo heterocíclico de 4- a 7- miembros,

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

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde X es $-(\text{CH}_2)-\text{O}-$ o $-(\text{CH}_2)-\text{O}-(\text{CH}_2)-$.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde B es C_{2-4} alquenil o C_{2-4} alquinil, cada uno siendo opcionalmente independientemente sustituido por C_{1-4} alquil, C_3 -cicloalquil, aril, heteroaril, o heterocicloalquil.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 donde R^1 es hidrógeno, C_{1-4} alquil o aril, donde C_{1-4} alquil o aril son opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de C_{1-4} alquil, aril, (opcionalmente sustituido por R^{17}) y heteroaril (opcionalmente sustituido por R^{17}) y donde R^{17} es halo o C_{1-4} alquil.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para ser usado como medicamento.

6. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en la manufactura de un medicamento en el tratamiento de una enfermedad mediada por una o más enzimas metaloproteinasas.

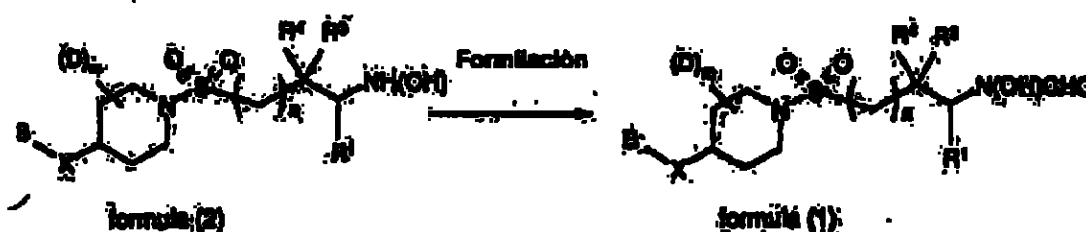
7. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en la manufactura de un medicamento en el tratamiento de una enfermedad mediada por $\text{TNF}\alpha$.

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

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4; y un diluyente o transportador farmacéuticamente aceptado.

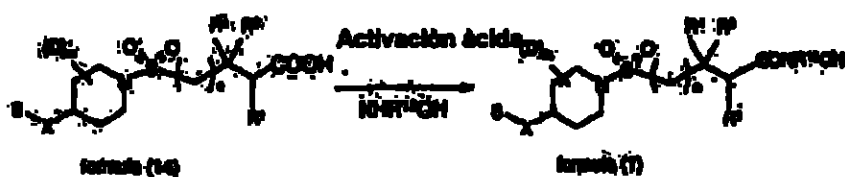
10. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende, cuando Z es $-N(OH)CHO$, el paso de:

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



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

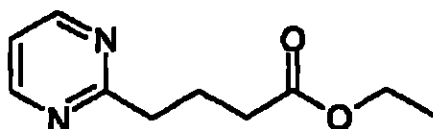
- b) Convertir un ácido de la fórmula (14) en un compuesto de la fórmula (1);



y después si es necesario:

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

11. Etil 4-(pirimidin-2-il)butanoato.



12. Un proceso que comprende la reacción de un 2-halopirimidina, 2-tosilpirimidina, 2-pirimidiniltriflato o 2-pirimidinilmesilato con bromuro de 4-etoxi-4-oxo-butilzinc o yoduro de 4-etoxi-4-oxo-butilzinc en la presencia de un catalizador;



donde X es halo, triflato o mesilato y Y es bromuro o yoduro.

13. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 11 donde el catalizador es generado a partir de dicloruro de bis(acetonitrilo)paladio (II) o trifenilfosfina.

14. El uso de dicloruro de bis(acetonitrilo)paladio (II) y trifenilfosfina en una reacción de pareamiento de Negishi.

108

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 453/04 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) **BROWN Simon, James**, (3) **TUCKER Howard** y (4) **PATEL Ian** domiciliados respectivamente en (1) AstraZeneca R&D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG, Gran Bretaña; (2) AstraZeneca R&D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG, Gran Bretaña; (3) AstraZeneca R&D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG, Gran Bretaña; y, Avlon Works, Seven Road, Hallen, Bristol, Avon BS10 7ZE, Gran Bretaña, quienes declaran ser los únicos y verdaderos inventores de **"DERIVADOS DE SULFONILPIPERIDINA QUE CONTIENEN UNA MITAD ALQUENILO O ALQUINILO 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, BROWN Simon, James, TUCKER Howard y PATEL Ian.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (INDIVIDUAL)

Legalización por parte del suscrito Notario de la firma de BURROWS Jeremy, Nicholas, BROWN Simon, James, TUCKER Howard y PATEL Ian a quien doy fe de conocer y me consta que son las personas descritas y firmantes del documento que antecede, declarando ante mi que otorgan el mismo para los fines y propósitos que en él expresan. Dado el 16 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 21 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 G586304
- 9. - Sello: Ministerio de Relaciones Exteriores y de Commonwealth



Indicador Oficial No.
EAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Interpreté Oficial
FRANCOIS - ESPANOL
Indicador Oficial No. 248071

453/04

142

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

302494
Jean Turpin
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 DIC 29 P 2:50
Los
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

10. - Firma de A. Walakira

Por el Secretario de Estado, firma ilegible.

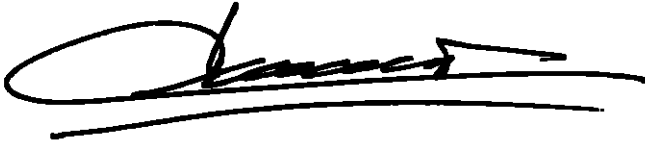
Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para confrontación y a la cual me remito.

Traducción oficial No. 453/04.

Traductor: Jean-Jacques Turpin.

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

Traducción Oficial No. 453/04
JEAN - JACQUES H. TURPIN
Traductor e Intérprete Oficial
FRANCOIS - ESPANOL
Res. Minjsticio No. 2680/01



ASSIGNMENT

The undersigned,

BURROWS, Jeremy, Nicholas

BROWN, Simon, James

all domiciled in

AstraZeneca R&D Alderley, Alderley Park,
Macclesfield, Cheshire SK10 4TG, GBAstraZeneca R&D Alderley, Alderley Park,
Macclesfield, Cheshire SK10 4TG, GBhereby state under oath to be the sole and true inventor
of

SULPHONYLPYPERIDINE DERIVATIVES CONTAINING AN ALKENYL OR ALKYNYL MOIETY FOR USE
AS MATRIX METALLOPROTEINASE INHIBITORS
ALQUENIL O ALQUINIL PARA USO COMO INHIBIDORES DE LA MATRIZ DE METALOPROTEINASA

We state as well that we assign, without reservations or
limitation, in favor of

AstraZeneca AB

a corporation organized and existing under the laws of
Sweden

domiciled in

SE-151 85 Södertälje, Sweden

all rights inherent to said invention, and that the above
mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its
name, for the corresponding patent in the Republic of
Colombia.

Jeremy Burrows
BURROWS, Jeremy, Nicholas

Simon Brown
BROWN, Simon, James

TRASPASO

abajo firmado

TUCKER, Howard

PATEL, Ian

domiciliado en

AstraZeneca R&D Alderley, Alderley Park,
Macclesfield, Cheshire SK10 4TG, GBAvlon Works, Severn Road, Hallen, Bristol, Avon
BS10 7ZE, GBdecla bajo juramento ser único y verdaderos inventores
de.

DERIVADOS DE SULFONILPIPERIDINA QUE CONTIENEN UNA MITAD
DE LA MATRIZ DE METALOPROTEINASA

Declaramos asimismo que cedemos y
transferimos sin reserva ni limitación, a favor de la
sociedad
AstraZeneca AB

organizada y existente de conformidad con la leyes de
Suecia

domiciliada en

SE-151 85 Södertälje, Suecia

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la
citada sociedad queda facultada para solicitar en su
nombre la patente correspondiente en la República de
Colombia.

Howard Tucker
TUCKER, Howard

Ian Patel
PATEL, Ian

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los 16 días del mes de Diciembre
2004, comparecí personalmente ante mí,
Notario Publico,

Jeremy Nicholas Burrows, Howard,
Tucker, Simon James Brown y
Ian Patel

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)

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

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

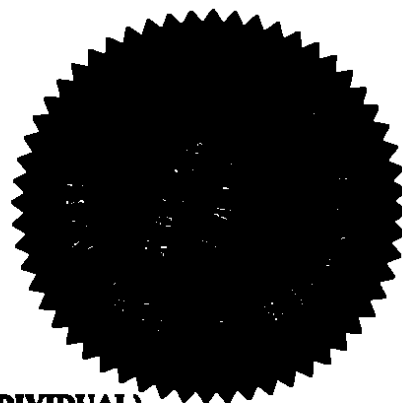
a quien doy fé de conocer y me consta que
la persona descrita y firmante
del documento que precede, declarado ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que
en él se expresan.

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

On this 16 day of December 2004
2004 personally appeared before me, a Notary Public,
Jeremy Nicholas Burrows,
Howard Tucker, Simon
James Brown and Ian Patel

to me known and known to me to be the person
described in and who executed the foregoing document,
and ~~them~~ duly acknowledged to me that
~~they~~ executed the same for the uses and purposes
therein expressed.

J. H. Husebyan
Notary Public
Wilmington
Cheshire
England



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.

APOSTILLE

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

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

This public document / Le présent acte public

2. **Has been signed by John Haig Ekserdjian**
n 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 21 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 G586304**

9. **Stamp:** **10. Signature: A. Walakira**
timbre:



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.

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°	05-1127
	Solicitud internacional	PCT/GB2003/002985
	Fecha inicio fase nacional	13/02/2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	1892
	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



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

116

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 05-001127

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

PCT FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL N° 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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

11X

RADICACIÓN: 5-1127

EDICTO No. 17682

**LA SECRETARÍA GENERAL AD-HOC
HACE SABER:**

Que esta Superintendencia profirió Resolución No. 28333 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

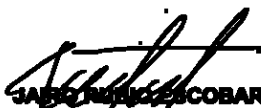
legal de Astrazeneca AB., entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra esta procede el recurso de reposición interpuesto ante el Superintendente de Industria y Comercio, al momento de la notificación o dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚPLASE

Dada en Bogotá, D.C., a los

30 OCT. 2006

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


JAIRO RUEDA 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. 17682

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