



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

05-124377

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

NUEVOS BIOISOSTEROS DE ACTINONINA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 31/16 A61P 19/00

71. SOLICITANTE

MORPHOCHEM AKTIENGESELLSCHAFT FÜR KOMBINATORISCHE CHEMIE

DOMICILIO

Munich, República Federal de Alemania.

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquén.

22. BOGOTÁ, D. C.,

8

SS

15-12-05 (5)

20-01-06 (16)


Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 05124/77 modificado

Folios: 68

Fecha (VNI): 2005-12-07 17:22:48

Trámite : 011 PCT-PATENT 378 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencias: 2629 DIVISION DE MARCAS Y DISEÑOS

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 03-12-2005

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

 Nombre: **MORPHOCHEM
AKTIENGESELLSCHAFT FÜR
KOMBINATORISCHE CHEMIE**
sociedad constituida y existente bajo las leyes
de la República Federal de Alemania.

 Dirección: Gmunder Strasse 37-37a,
Munich 81379
República Federal de Alemania.

 Domicilio: Munich
República Federal de Alemania.

IDENTIFICACIÓN

 C.C. ☐ NIT ☐

 C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

 Nombre: **EMILIO FERRERO**
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@camyp.com.
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

 C.C. ☒ NIT ☐

 C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

 Número 438.019 T.P 31.929

4

INVENTOR (ES)
(72)

 1. **Michael THORMANN**
Einsteinstrasse 5
Martinsried 82152
República Federal de Alemania.

 2. **Michael ALMSTETTER**
Wittelsbacher Str. 29
Ingolstadt 85051
República Federal de Alemania.

5

PCT (86)

 Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/004902

 Fecha: 7 de mayo de 2004

 Publicación Internacional No. WO 2004/099124

 Fecha: 18 de noviembre de 2004

6

Título (54)
NUEVOS BIOISOSTEROS DE ACTINONINA

7

Clasificación Internacional (51) CO7C 259/000

A61K 31/16 A61P 19/00

8

Prioridad

 SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

DE

(32) Fecha

8 de mayo de 2003

(31) Número de Solicitud

103 20 453.9

9

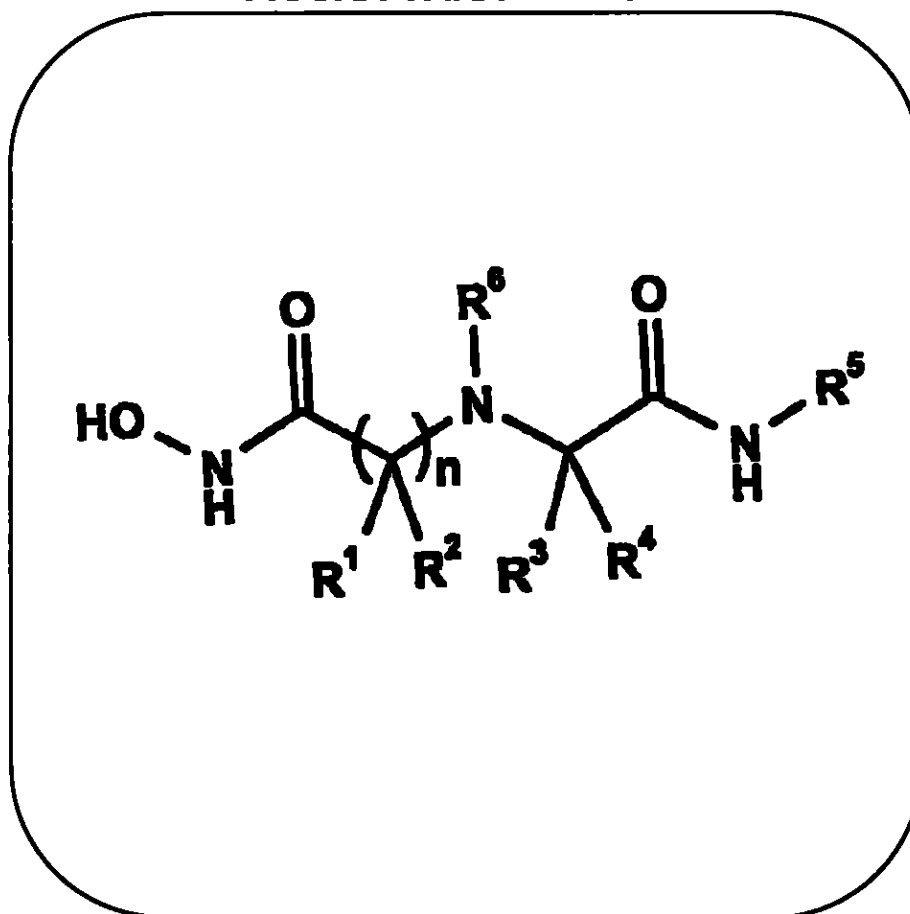
Comprobante de pago No.: 05-90.787
Fecha: 28 de noviembre de 2005

10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 443.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar 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.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ 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, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERREROFIRMA: *Emilio Ferrero*

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ **Publicación Internacional WO 2004/099124 A2**

Descripción:

Páginas 19 en el idioma original

Páginas 22 en español

Reivindicaciones: Número (s) 11

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.**
3. ☒ **Extracto de publicación.**

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
18. November 2004 (18.11.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/099124 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07C 259/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/004902

(22) Internationales Anmeldedatum:
7. Mai 2004 (07.05.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
103 20 453.9 8. Mai 2003 (08.05.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): MORPHOCHEM AKTIENGESELLSCHAFT
FÜR KOMBINATORISCHE CHEMIE [DE/DE];
Gmunder Strasse 37-37a, 81379 München (DE).

(72) Erfinder; und

(73) Erfinder/Anmelder (nur für US): THORMANN,
Michael [DE/DE]; Einsteinstrasse 5, 82152 Martinsried
(DE). ALMSTETTER, Michael [DE/DE]; Wittelsbacher
Str. 29, 85051 Ingolstadt (DE).

(74) Anwälte: FORSTMAYER, Dietmar usw.; Boosters &
Lieck, Bereiteranger 15, 81541 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NA, 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) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

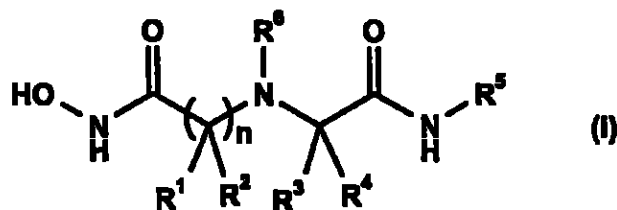
Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-
öffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: NOVEL BIOISOSTERES OF ACTINONIN

(54) Bezeichnung: NEUE BIOISOSTERE VON ACTINONIN



(57) Abstract: The invention relates to novel bioisosteres
of the antibiotic actinonin of general formula (I). Said novel
compounds are of particular interest when used as inhibitors
of metalloproteinases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung
betrifft neue Bioisostere des Antibiotikums Actinonin der
allgemeinen Formel (I). Diese neuen Verbindungen sind
insbesondere als Inhibitoren von Metalloproteinasen von

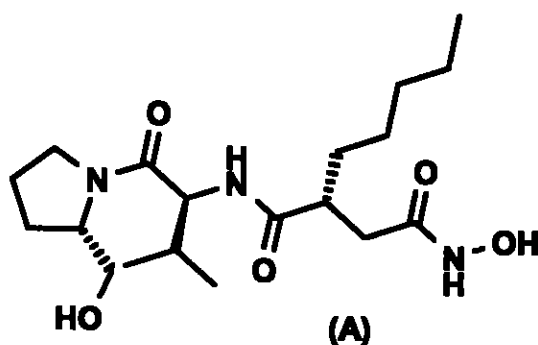
Interesse.

WO 2004/099124 A2

Novel bioisosteres of actinonin

5 The present invention relates to novel bioisosteres of the antibiotic actinonin. The novel compounds are of particular interest as inhibitors of metalloproteinases.

Actinonin (A) is an antibiotic having antibacterial activity
10 that is obtained by fermentation of an actinomycetes strain (US 3,240,787).

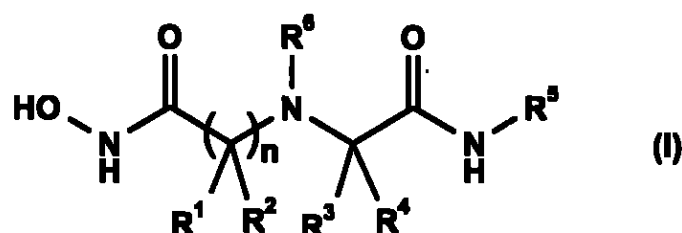


Actinonin inhibits numerous enzymes, such as, for example,
15 peptidases, metalloproteinases, enkephalinase and ACE. It has recently been described that actinonin inhibits peptide deformylase (PDF) (C. Giglione, T. Meinnel, Emerging Therapeutic Targets 2001, 5(1), 41-57).

20 The aim of the present invention was to provide novel analogues of actinonin that are synthetically accessible by a simple route. The compounds are of great interest especially as inhibitors of metalloproteinases (especially of PDF).

25

The present invention relates to compounds of the formula (I)



5 wherein

R¹ is a hydrogen atom or an alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, alkylcycloalkyl, heteroalkylcycloalkyl, heterocycloalkyl, aralkyl or heteroaralkyl radical;

R² is a hydrogen atom or an alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, alkylcycloalkyl, heteroalkylcycloalkyl, heterocycloalkyl, aralkyl or heteroaralkyl radical;

R³ is a hydrogen atom or an alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, alkylcycloalkyl, heteroalkylcycloalkyl, heterocycloalkyl, aralkyl or heteroaralkyl radical;

R⁴ is a hydrogen atom or an alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, alkylcycloalkyl, heteroalkylcycloalkyl, heterocycloalkyl, aralkyl or heteroaralkyl radical;

R⁵ is a hydrogen atom or an alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, alkylcycloalkyl,

heteroalkylcycloalkyl, heterocycloalkyl, aralkyl or heteroaralkyl radical;

5 R⁶ is a hydrogen atom or an alkyl, alkenyl, alkynyl, hetero-alkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, alkylcycloalkyl, heteroalkylcycloalkyl, heterocycloalkyl, aralkyl or hetero-aralkyl radical;

10 or two of the radicals R¹, R², R³, R⁴ and R⁶ together are part of an optionally substituted cycloalkyl or heterocycloalkyl ring and

n is 1, 2 or 3,

15 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate or a pharmaceutically acceptable formulation thereof.

20 The term alkyl refers to a saturated, straight-chain or branched hydrocarbon group having from 1 to 20 carbon atoms, preferably from 1 to 12 carbon atoms, especially from 1 to 6 carbon atoms, for example the methyl, ethyl, propyl, isopropyl, isobutyl, tert-butyl, n-hexyl, 2,2-dimethylbutyl or n-octyl group.

25 The terms alkenyl and alkynyl refer to at least partially unsaturated, straight-chain or branched hydrocarbon groups having from 2 to 20 carbon atoms, preferably from 2 to 12 carbon atoms, especially from 2 to 6 carbon atoms, for example the ethenyl, allyl, acetylenyl, propargyl, isoprenyl
30 and hex-2-enyl groups. Preferably, alkenyl groups have one or two (especially one) double bond(s) and alkynyl groups have one or two (especially one) triple bond(s).

Furthermore, the terms alkyl, alkenyl and alkynyl refer to groups in which one or more hydrogen atoms have been replaced by a halogen atom (preferably F or Cl), such as, for example, the 2,2,2-trichloroethyl group and the tri-
 5 fluoromethyl group.

The term heteroalkyl refers to an alkyl, alkenyl or alkynyl group in which one or more (preferably 1, 2 or 3) carbon atoms have been replaced by an oxygen, nitrogen, phosphorus, boron, selenium, silicon or sulphur atom (preferably oxygen, sulphur or nitrogen). The term heteroalkyl refers also to a carboxylic acid or a group derived from a carboxylic acid, such as, for example, acyl, acylalkyl, alkoxycarbonyl, acyloxy, acyloxyalkyl, carboxyalkylamide or alkoxycarbonyl-
 10 oxy.
 15

Examples of heteroalkyl groups are groups of the formulae
 R^a-O-Y^a- , R^a-S-Y^a- , $R^a-N(R^b)-Y^a-$, R^a-CO-Y^a- , $R^a-O-CO-Y^a-$,
 $R^a-CO-O-Y^a-$, $R^a-CO-N(R^b)-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-CO-Y^a-$,
 20 $R^a-O-CO-N(R^b)-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-CO-O-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-CO-N(R^c)-Y^a-$,
 $R^a-O-CO-O-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-C(=NR^d)-N(R^c)-Y^a-$, R^a-CS-Y^a- ,
 $R^a-O-CS-Y^a-$, $R^a-CS-O-Y^a-$, $R^a-CS-N(R^b)-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-CS-Y^a-$,
 $R^a-O-CS-N(R^b)-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-CS-O-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-CS-N(R^c)-Y^a-$,
 $R^a-O-CS-O-Y^a-$, $R^a-S-CO-Y^a-$, $R^a-CO-S-Y^a-$, $R^a-S-CO-N(R^b)-Y^a-$,
 25 $R^a-N(R^b)-CO-S-Y^a-$, $R^a-S-CO-O-Y^a-$, $R^a-O-CO-S-Y^a-$, $R^a-S-CO-S-Y^a-$,
 $R^a-S-CS-Y^a-$, $R^a-CS-S-Y^a-$, $R^a-S-CS-N(R^b)-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-CS-S-Y^a-$,
 $R^a-S-CS-O-Y^a-$, $R^a-O-CS-S-Y^a-$, wherein R^a is a hydrogen atom or
 a C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl or C_2-C_6 alkynyl group; R^b is a
 hydrogen atom or a C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl or C_2-C_6 alkynyl
 30 group; R^c is a hydrogen atom or a C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl or
 C_2-C_6 alkynyl group; R^d is a hydrogen atom or a C_1-C_6 alkyl,
 C_2-C_6 alkenyl or C_2-C_6 alkynyl group; and Y^a is a direct bond or
 a C_1-C_6 alkylene, C_2-C_6 alkenylene or C_2-C_6 alkynylene group,

wherein each heteroalkyl group contains at least one carbon atom and one or more hydrogen atoms may have been replaced by fluorine or chlorine atoms. Specific examples of heteroalkyl groups are methoxy, trifluoromethoxy, ethoxy, n-propyloxy, isopropyloxy, tert-butoxy, methoxymethyl, ethoxymethyl, methoxyethyl, methylamino, ethylamino, dimethylamino, diethylamino, isopropylethylamino, methylaminomethyl, ethylaminomethyl, diisopropylaminoethyl, enol ether, dimethylaminomethyl, dimethylaminoethyl, acetyl, propionyl, butyryloxy, acetyloxy, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, N-ethyl-N-methylcarbamoyl and N-methylcarbamoyl. Further examples of heteroalkyl groups are nitrile, isonitrile, cyanate, thiocyanate, isocyanate, isothiocyanate and alkyl-nitrile groups.

The term cycloalkyl refers to a saturated or partially unsaturated (for example cycloalkenyl) cyclic group having one or more rings (preferably 1 or 2) that form a structure containing from 3 to 14 carbons atoms, preferably from 3 to 10 (especially 3, 4, 5, 6 or 7) carbon atoms. The term cycloalkyl refers also to groups in which one or more hydrogen atoms have been replaced by fluorine, chlorine, bromine or iodine atoms or OH, =O, SH, =S, NH₂, =NH or NO₂ groups, that is to say, for example, cyclic ketones, such as, for example, cyclohexanone, 2-cyclohexenone or cyclopentanone. Further specific examples of cycloalkyl groups are cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, spiro-[4,5]decanyl, norbornyl, cyclohexyl, cyclopentenyl, cyclohexadienyl, decaliny, cubanyl, bicyclo[4.3.0]nonyl, Tetralin, cyclopentylcyclohexyl, fluorocyclohexyl and cyclohex-2-enyl groups.

The term heterocycloalkyl refers to a cycloalkyl group as defined above wherein one or more (preferably 1, 2 or 3) ring carbon atoms have been replaced by an oxygen, nitrogen, silicon, selenium, phosphorus or sulphur atom (preferably oxygen, sulphur or nitrogen). A heterocycloalkyl group preferably has 1 or 2 rings with from 3 to 10 (especially 3, 4, 5, 6 or 7) ring atoms. The term heterocycloalkyl refers also to groups in which one or more hydrogen atoms have been replaced by fluorine, chlorine, bromine or iodine atoms or OH, =O, SH, =S, NH₂, =NH or NO₂ groups. Examples are the piperidyl, morpholinyl, urotropinyl, pyrrolidinyl, tetrahydrothiophenyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuryl, oxacyclopentyl, azacyclopentyl and 2-pyrazolyl groups, as well as lactams, lactones, cyclic imides and cyclic anhydrides.

The term alkylcycloalkyl refers to groups that in accordance with the above definitions contain both cycloalkyl and alkyl, alkenyl or alkynyl groups, for example alkylcycloalkyl, alkylcycloalkenyl, alkenylcycloalkyl and alkynylcycloalkyl groups. An alkylcycloalkyl group preferably contains a cycloalkyl group having one or two ring systems that form a structure containing from 3 to 10 (especially 3, 4, 5, 6 or 7) carbon atoms and one or two alkyl, alkenyl or alkynyl groups having from 1 or 2 to 6 carbon atoms.

The term heteroalkylcycloalkyl refers to alkylcycloalkyl groups, as defined above, in which one or more (preferably 1, 2 or 3) carbon atoms have been replaced by an oxygen, nitrogen, silicon, selenium, phosphorus or sulphur atom (preferably oxygen, sulphur or nitrogen). A heteroalkylcycloalkyl group preferably has 1 or 2 ring systems with from 3 to 10 (especially 3, 4, 5, 6 or 7) ring atoms and one

or two alkyl, alkenyl, alkynyl or heteroalkyl groups having from 1 or 2 to 6 carbon atoms. Examples of such groups are alkyl-heterocycloalkyl, alkyl-heterocycloalkenyl, alkenyl-heterocycloalkyl, alkynyl-heterocycloalkyl, heteroalkyl-cycloalkyl, heteroalkyl-heterocycloalkyl and heteroalkyl-heterocycloalkenyl, the cyclic groups being saturated or mono-, di- or tri-unsaturated.

The term aryl or Ar refers to an aromatic group that has one or more rings and is formed by a structure containing from 6 to 14 carbon atoms, preferably from 6 to 10 (especially 6) carbon atoms. The term aryl (or Ar) refers also to groups in which one or more hydrogen atoms have been replaced by fluorine, chlorine, bromine or iodine atoms or OH, SH, NH₂ or NO₂ groups. Examples are phenyl, naphthyl, biphenyl, 2-fluorophenyl, anilinyll, 3-nitrophenyl and 4-hydroxyphenyl groups.

The term heteroaryl refers to an aromatic group that has one or more rings and is formed by a structure containing from 5 to 14 ring atoms, preferably from 5 to 10 (especially 5 or 6) ring atoms and one or more (preferably 1, 2, 3 or 4) oxygen, nitrogen, phosphorus or sulphur ring atoms (preferably O, S or N). The term heteroaryl refers also to groups in which one or more hydrogen atoms have been replaced by fluorine, chlorine, bromine or iodine atoms or OH, SH, NH₂ or NO₂ groups. Examples are 4-pyridyl, 2-imidazolyl, 3-phenyl-pyrrolyl, thiazolyl, oxazolyl, triazolyl, tetrazolyl, isoxazolyl, indazolyl, indolyl, benzimidazolyl, pyridazinyl, quinolinyl, purinyl, carbazolyl, acridinyl, pyrimidyl, 2,3'-bifuryl, 3-pyrazolyl and isoquinolinyl groups.

The term aralkyl refers to groups that in accordance with the above definitions contain both aryl and alkyl, alkenyl, alkynyl and/or cycloalkyl groups, such as, for example, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, arylcycloalkyl, aryl-
5 cycloalkenyl, alkylaryl cycloalkyl and alkylaryl cycloalkenyl groups. Specific examples of aralkyls are toluene, xylene, mesitylene, styrene, benzyl chloride, o-fluorotoluene, 1H-indene, Tetralin, dihydronaphthalenes, indanone, phenyl-
cyclopentyl, cumene, cyclohexylphenyl, fluorene and indane.

10 An aralkyl group preferably contains one or two aromatic ring systems (1 or 2 rings) with from 6 to 10 carbon atoms and one or two alkyl, alkenyl and/or alkynyl groups having from 1 or 2 to 6 carbon atoms and/or a cycloalkyl group having 5 or 6 ring carbon atoms.

15 The term heteroaralkyl refers to an aralkyl group as defined above, in which one or more (preferably 1, 2, 3 or 4) carbon atoms have been replaced by an oxygen, nitrogen, silicon, selenium, phosphorus, boron or sulphur atom (preferably
20 oxygen, sulphur or nitrogen), that is to say groups that in accordance with the above definitions contain both aryl or heteroaryl and alkyl, alkenyl, alkynyl and/or heteroalkyl and/or cycloalkyl and/or heterocycloalkyl groups. A hetero-
aralkyl group preferably contains one or two aromatic ring
25 systems (1 or 2 rings) with from 5 or 6 to 10 carbon atoms and one or two alkyl, alkenyl and/or alkynyl groups having from 1 or 2 to 6 carbon atoms and/or a cycloalkyl group having 5 or 6 ring carbon atoms, with 1, 2, 3 or 4 of those carbon atoms having been replaced by oxygen, sulphur or
30 nitrogen atoms.

Examples are aryl-heteroalkyl, aryl-heterocycloalkyl, aryl-heterocycloalkenyl, arylalkyl-heterocycloalkyl, arylalkenyl-

heterocycloalkyl, arylalkynyl-heterocycloalkyl, arylalkyl-
heterocycloalkenyl, heteroarylalkyl, heteroarylalkenyl,
heteroarylalkynyl, heteroaryl-heteroalkyl, heteroarylcyclo-
alkyl, heteroarylcycloalkenyl, heteroaryl-heterocycloalkyl,
5 heteroaryl-heterocycloalkenyl, heteroarylalkylcycloalkyl,
heteroarylalkyl-heterocycloalkenyl, heteroaryl-heteroalkyl-
cycloalkyl, heteroaryl-heteroalkylcycloalkenyl and hetero-
aryl-heteroalkyl-heterocycloalkyl groups, the cyclic groups
being saturated or mono-, di- or tri-unsaturated. Specific
10 examples are the tetrahydroisoquinoliny, benzoyl, 2- or 3-
ethylindolyl, 4-methylpyridino, 2-, 3- or 4-methoxyphenyl,
4-ethoxyphenyl and 2-, 3- or 4-carboxylphenylalkyl groups.

The terms cycloalkyl, heterocycloalkyl, alkylcycloalkyl,
15 heteroalkylcycloalkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl and hetero-
aralkyl also refer to groups in which one or more hydrogen
atoms of such groups have been replaced by fluorine,
chlorine, bromine or iodine atoms or OH, =O, SH, =S, NH₂, =NH
or NO₂ groups.

20 The expression "optionally substituted" refers to groups in
which one or more hydrogen atoms have been replaced by
fluorine, chlorine, bromine or iodine atoms or OH, =O, SH,
=S, NH₂, =NH or NO₂ groups. The expression refers also to
25 groups substituted by unsubstituted C₁-C₆alkyl, C₂-C₆alkenyl,
C₂-C₆alkynyl, C₁-C₆heteroalkyl, C₃-C₁₀cycloalkyl, C₂-C₉hetero-
cycloalkyl, C₆-C₁₀aryl, C₁-C₉heteroaryl, C₇-C₁₂aralkyl or
C₂-C₁₁heteroaralkyl groups.

30 Compounds of the formula (I) may by virtue of their substit-
ution contain one or more centres of chirality. The present
invention therefore includes all pure enantiomers and all
pure diastereoisomers as well as mixtures thereof in any

14
mixing ratio. The present invention also includes all
cis/trans isomers of the compounds of the general formula
(I) as well as mixtures thereof. The present invention also
includes all tautomeric forms of the compounds of the
5 formula (I).

Preference is given to compounds of the formula (I) wherein
 R^1 is a hydrogen atom.

10 Preference is also given to compounds of the formula (I)
wherein R^2 is a hydrogen atom.

Preference is in turn given to compounds of the formula (I)
wherein n is 1.

15

Also preferred are compounds of the formula (I) wherein R^3 is
a hydrogen atom.

Preference is in turn given to compounds of the formula (I)
20 wherein R^6 is a hydrogen atom.

Examples of pharmacologically acceptable salts of compounds
of the formula (I) are salts of physiologically acceptable
mineral acids, such as hydrochloric acid, sulphuric acid and
25 phosphoric acid; or salts of organic acids, such as methane-
sulphonic acid, p-toluenesulphonic acid, lactic acid, formic
acid, acetic acid, trifluoroacetic acid, citric acid,
succinic acid, fumaric acid, maleic acid and salicylic acid.
Compounds of the formula (I) may be in solvated form,
30 especially in hydrated form. Hydrate formation can occur,
for example, during the preparation process or as a
consequence of the hygroscopic nature of the initially
anhydrous compounds of the formula (I).

The pharmaceutical compositions according to the present invention comprise at least one compound of the formula (I) as active ingredient and optionally carriers and/or adjuvants.

The pro-drugs (for example R.B. Silverman, Medizinische Chemie, VCH Weinheim, 1995, Chapter 8, page 361 ff), to which the present invention also relates, consist of a compound of the formula (I) or (II) and at least one pharmacologically acceptable protecting group that is removed under physiological conditions, for example a hydroxy, alkoxy, aralkyloxy, acyl or acyloxy group, such as, for example, a methoxy, ethoxy, benzyloxy, acetyl or acetyloxy group.

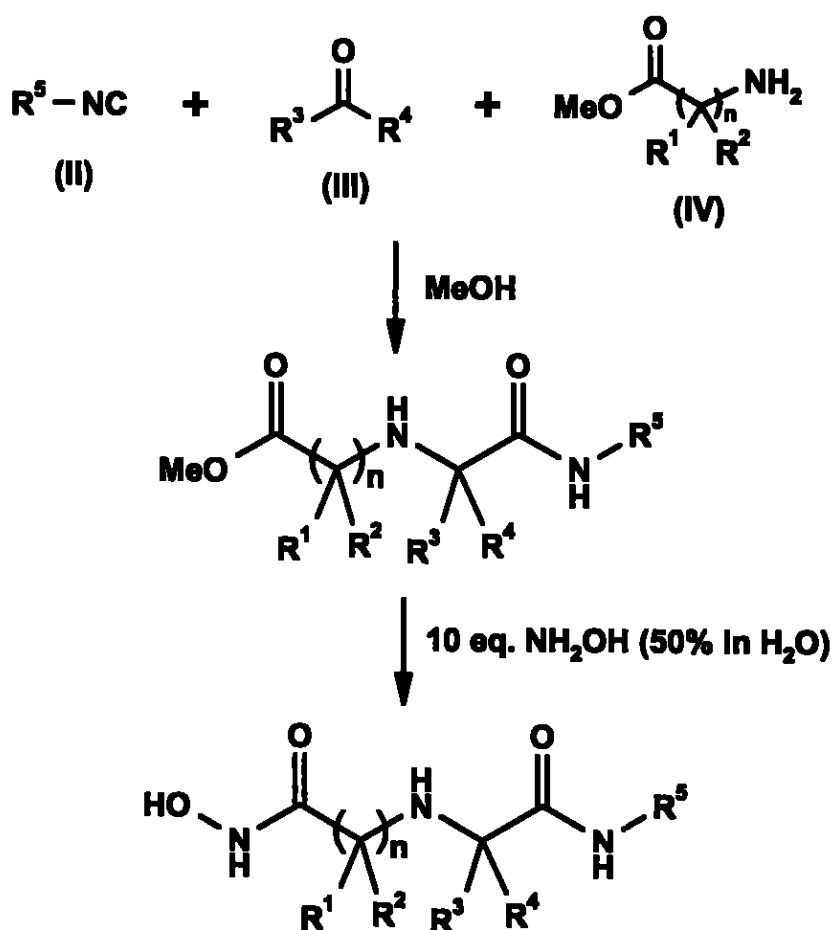
The present invention relates also to the therapeutic use of the compounds of the formula (I), their pharmacologically acceptable salts and solvates and hydrates as well as formulations and pharmaceutical compositions.

The present invention relates also to the use of those active ingredients in the production of medicaments for preventing and/or treating diseases, especially those diseases mediated by PDF. Compounds of the formula (I) are generally administered using the known and acceptable methods, either on their own or in combination with any desired other therapeutic agent. Administration can be effected, for example, by one of the following methods: orally, for example in the form of dragées, coated tablets, pills, semi-solid preparations, soft or hard capsules, solutions, emulsions or suspensions; parenterally, for example in the form of an injectable solution; rectally in

16

the form of suppositories; by inhalation, for example in the form of a powder formulation or spray; transdermally or intranasally. For the production of such tablets, pills, semi-solid preparations, coated tablets, dragées and hard gelatin capsules, the therapeutically acceptable product can be mixed with pharmacologically inert, inorganic or organic pharmaceutical carrier substances, for example with lactose, sucrose, glucose, gelatin, malt, silica gel, starch or derivatives thereof, talcum, stearic acid or salts thereof, skimmed milk powder and the like. For the production of soft capsules, pharmaceutical carriers such as, for example, vegetable oils, petroleum, animal or synthetic oils, wax, fat and polyols can be used. For the production of liquid solutions and syrups, pharmaceutical carriers such as, for example, water, alcohols, aqueous saline solution, aqueous dextrose, polyols, glycerol, vegetable oils, petroleum and animal or synthetic oils can be used. For suppositories, pharmaceutical carriers such as, for example, vegetable oils, petroleum, animal or synthetic oils, wax, fat and polyols can be used. For aerosol formulations, compressed gases suitable for that purpose can be used, such as, for example, oxygen, nitrogen and carbon dioxide. The pharmaceutically acceptable preparations can also comprise additives for preserving, stabilising, emulsifiers, sweeteners, flavourings, salts for altering the osmotic pressure, buffers, coating additives and anti-oxidants.

Compounds of the formula (I) can be prepared by means of an Ugi 3-component reaction (for example A. Dömling, I. Ugi, Angew. Chem. 2000, 112, 3300-3344) with subsequent conversion of the ester used into the hydroxamic acid:



Examples

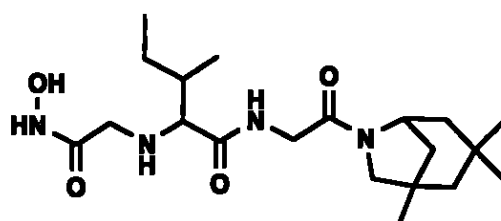
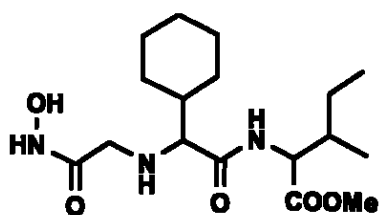
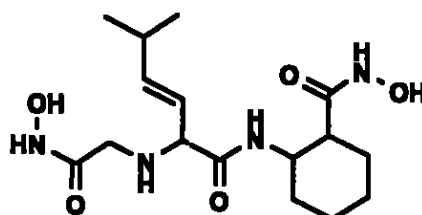
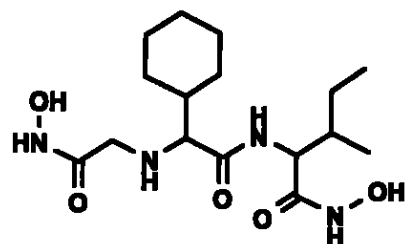
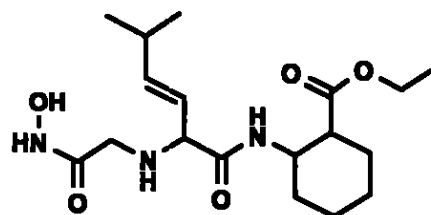
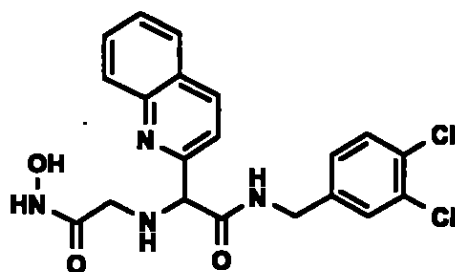
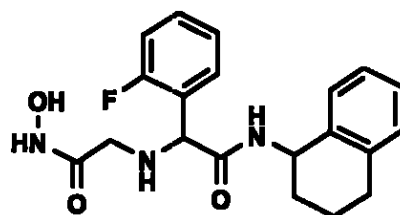
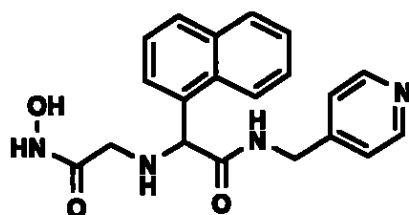
5

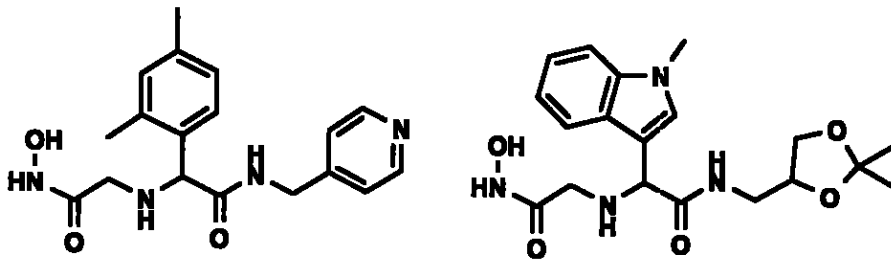
General procedure:

1 mmol of isonitrile (II), 1 mmol of carbonyl compound (III) and 1 mmol of amino acid derivative (IV) are dissolved in 5 ml of methanol and stirred at room temperature for 24 hours. If desired, the reaction may be carried out in the presence of a catalyst, such as, for example, p-toluene-sulphonic acid or $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Then 10 equivalents of hydroxylamine (50 % in H_2O) are added and stirring is carried out for a further 12 hours. After removal of the solvent,

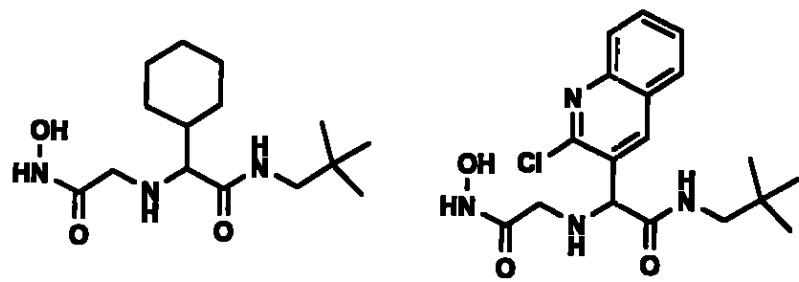
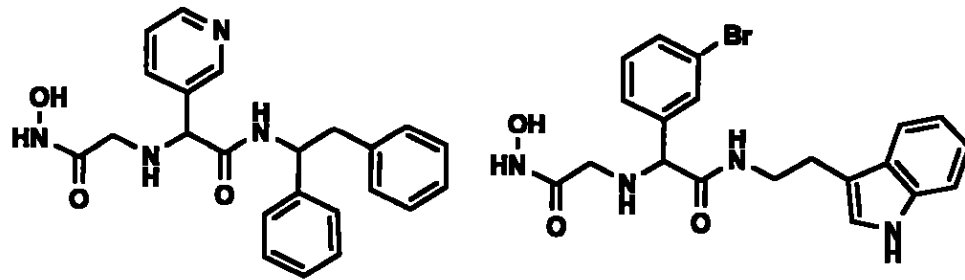
any protecting groups present are removed and the desired product is then purified by means of HPLC.

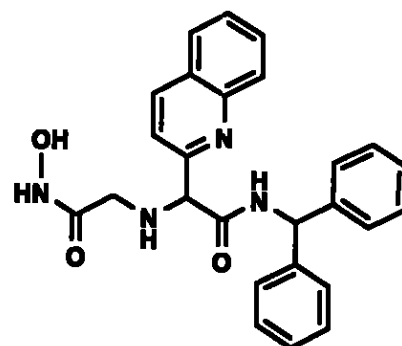
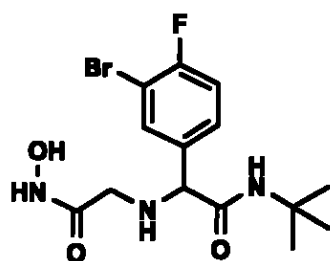
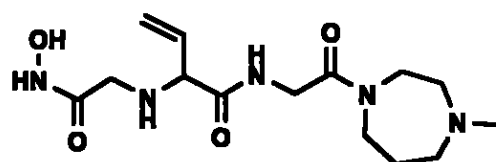
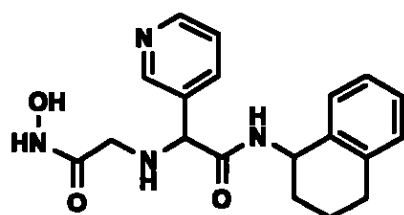
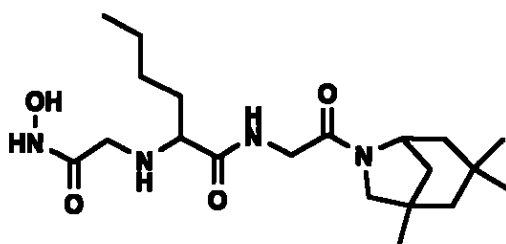
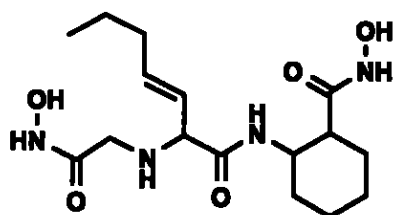
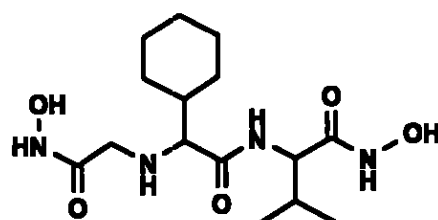
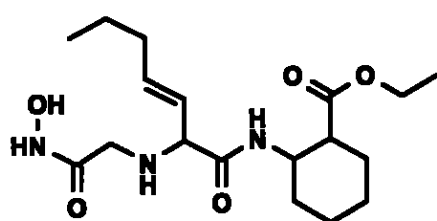
The following compounds were prepared in accordance with the
5 general procedure and characterised by means of HPLC-MS and
LCMS-CLND.

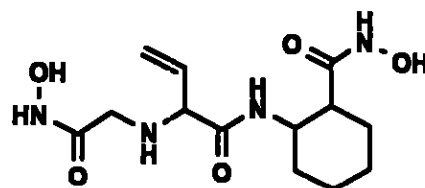
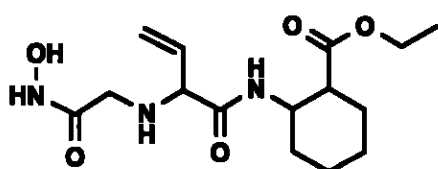
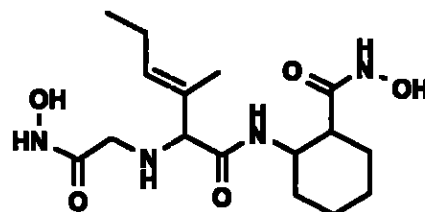
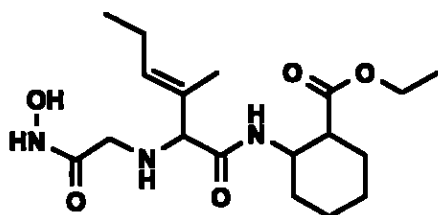
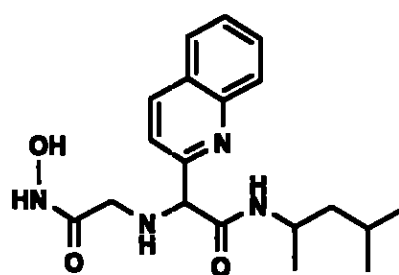
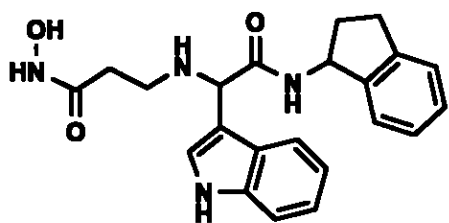




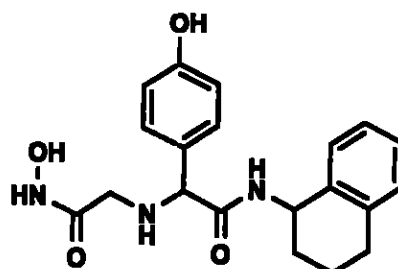
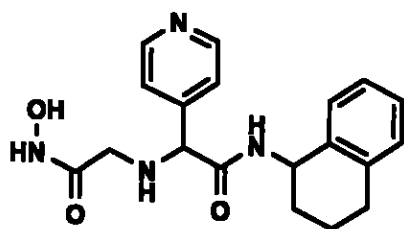
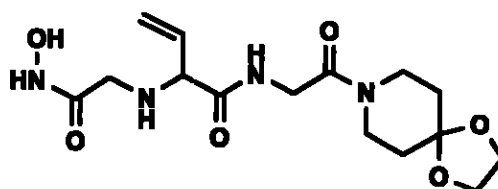
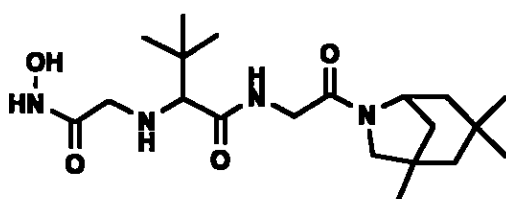
5



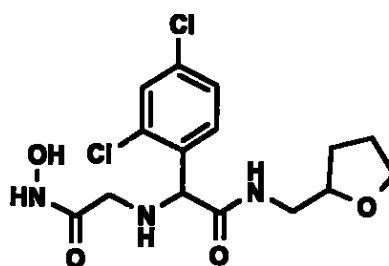
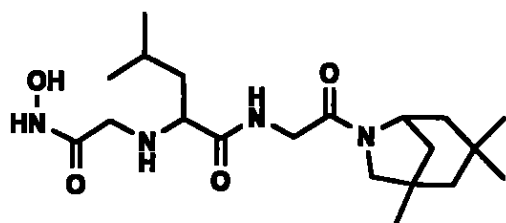
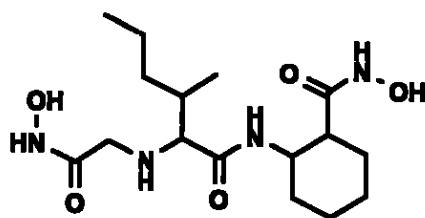
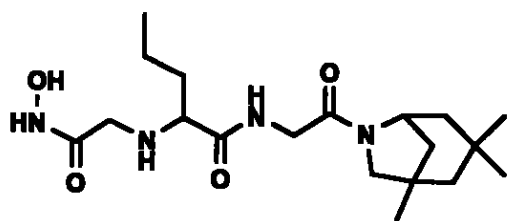
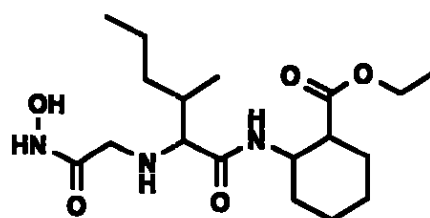
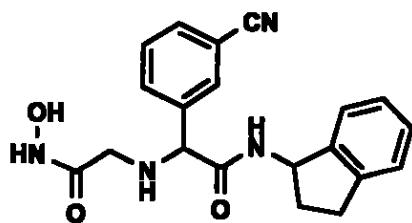
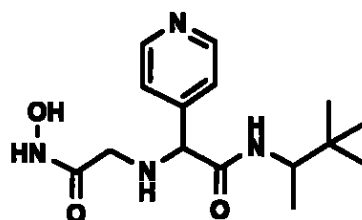
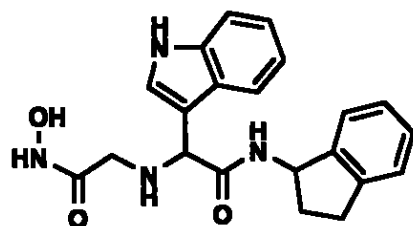
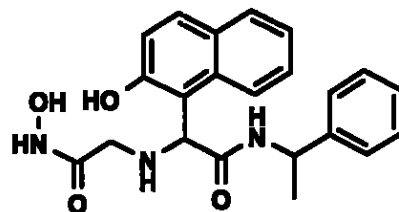
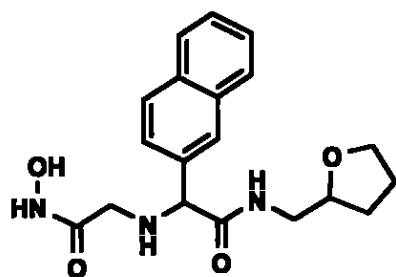


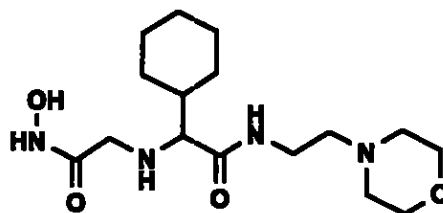
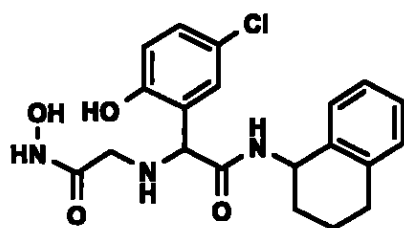
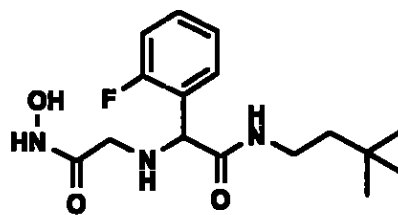
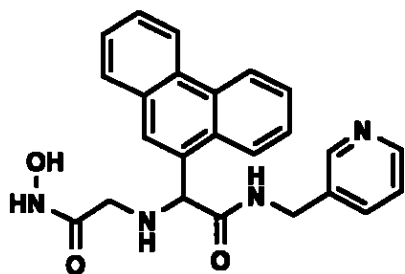


5



10

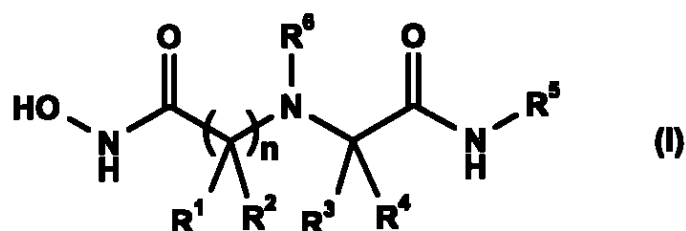




24

Patent claims

1. Compounds of the formula (I)



5

wherein

10 R^1 is a hydrogen atom or an alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, alkylcycloalkyl, heteroalkylcycloalkyl, heterocycloalkyl, aralkyl or heteroaralkyl radical;

15 R^2 is a hydrogen atom or an alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, alkylcycloalkyl, heteroalkylcycloalkyl, heterocycloalkyl, aralkyl or heteroaralkyl radical;

20 R^3 is a hydrogen atom or an alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, alkylcycloalkyl, heteroalkylcycloalkyl, heterocycloalkyl, aralkyl or heteroaralkyl radical;

25 R^4 is a hydrogen atom or an alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, alkylcycloalkyl, heteroalkylcycloalkyl, heterocycloalkyl, aralkyl or heteroaralkyl radical;

R^5 is a hydrogen atom or an alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, alkylcyclo-

25

alkyl, heteroalkylcycloalkyl, heterocycloalkyl, aralkyl or heteroaralkyl radical;

5 R⁶ is a hydrogen atom or an alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, alkylcycloalkyl, heteroalkylcycloalkyl, heterocycloalkyl, aralkyl or heteroaralkyl radical;

10 or two of the radicals R¹, R², R³, R⁴ and R⁶ together are part of an optionally substituted cycloalkyl or heterocycloalkyl ring and

n is 1, 2 or 3,

15 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate or hydrate or a pharmaceutically acceptable formulation thereof.

20 2. Compounds according to claim 1, wherein R¹ is a hydrogen atom.

3. Compounds according to claim 2, wherein R² is a hydrogen atom.

25 4. Compounds according to any one of claims 1 to 3, wherein n is 1.

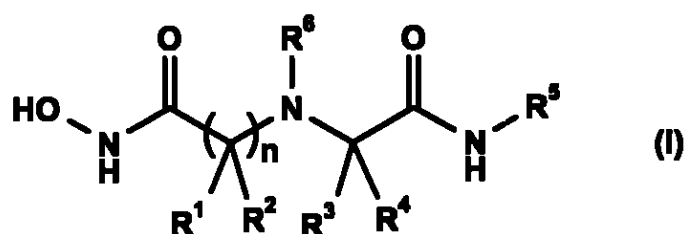
5. Compounds according to any one of claims 1 to 4, wherein R³ is a hydrogen atom.

30 6. Compounds according to any one of claims 1 to 5, wherein R⁶ is a hydrogen atom.

7. Pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of claims 1 to 6 and optionally carriers and/or adjuvants.
- 5 8. Use of a compound or a pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 8 in the inhibition of metalloproteinases.
- 10 9. Use of a compound or a pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 8 in the inhibition of peptide deformylase (PDF).
- 15 10. Use of a compound or a pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 8 in the treatment and/or prevention of diseases mediated by metalloproteinase activity.
- 20 11. Use of a compound or a pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 8 in the treatment and/or prevention of diseases mediated by peptide deformylase (PDF) activity.

Abstract

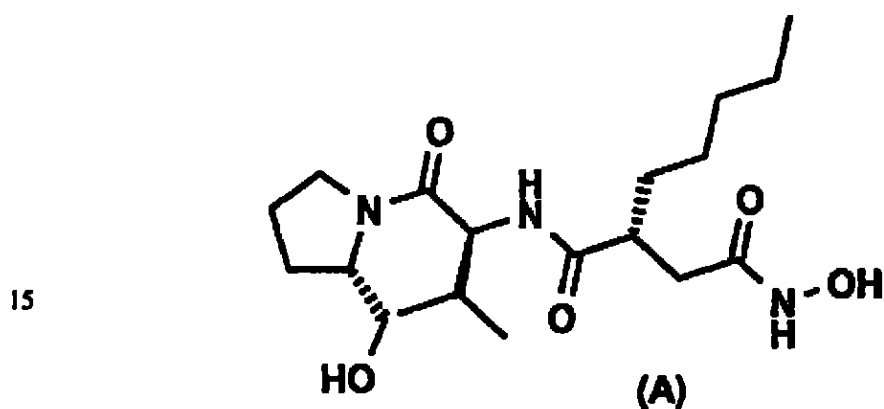
The present invention relates to novel bioisosteres of the antibiotic actinonin of the general formula (I). The novel
5 compounds are of particular interest as inhibitors of metalloproteinases.



NUEVOS BIOISÓSTEROS DE ACTINONINA
DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con nuevos
5 bioisósteros de antibiótico actinonina. Estos nuevos
compuestos son de interés particularmente como inhibidores
de metaloproteinasas.

Actinonina (A) es un antibiótico con actividad
antibacteriana que se obtiene mediante fermentación de una
10 cepa de actinomicetas (US 3,240,787).

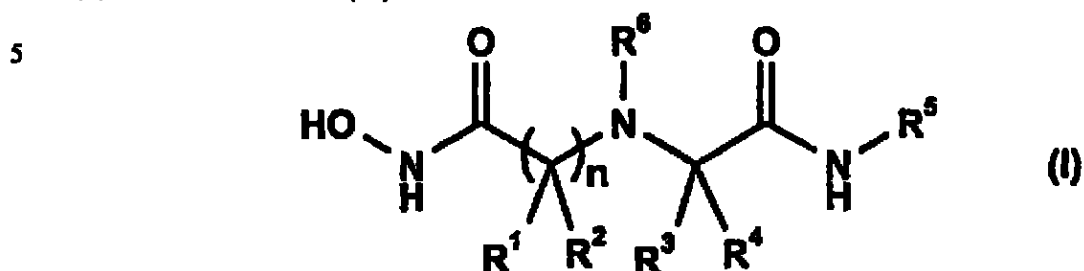


Actinonina inhibe una gran cantidad de enzimas
como, por ejemplo, peptidasas, metaloproteinasas,
20 encefalinasa y ACE. Hace poco se describió que actinonina
inhibe la péptido deformilasa (PDF) (C. Giglione, T.
Meinzel, Emerging Therapeutic Targets 2001, 5 (1), 41-57).

El objetivo de la presente invención era ofrecer
nuevos análogos de actinonina que se pueden producir
25 sintéticamente de manera sencilla. Estos compuestos son de

gran interés sobre todo como inhibidores de metaloproteinasas (particularmente de PDF).

La presente invención se relaciona con compuestos de la fórmula (I)



siendo que R^1 es un átomo de hidrógeno, un
 10 radical de alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, heteroalquilocicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo o heteroaralquilo.

R^2 es un átomo de hidrógeno, un radical de
 15 alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, heteroalquilocicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo o heteroaralquilo.

R^3 es un átomo de hidrógeno, un radical de
 20 alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, heteroalquilocicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo o heteroaralquilo.

R^4 es un átomo de hidrógeno, un radical de
 25 alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, arilo,

heteroarilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, heteroalquilocicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo o heteroaralquilo.

5 R^5 es un átomo de hidrógeno, un radical de alquilo, alquenoilo, alquinoilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, heteroalquilocicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo o heteroaralquilo.

10 R^6 es un átomo de hidrógeno, un radical de alquilo, alquenoilo, alquinoilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, heteroalquilocicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo o heteroaralquilo

15 o dos de los radicales R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^6 forman juntos parte de un anillo de cicloalquilo o heterocicloalquilo eventualmente sustituido y

n es igual a 1, 2 o 3,

o una sal, un solvato, un hidrato farmacéuticamente compatibles o una formulación 20 farmacéuticamente compatibles de lo anterior.

La expresión alquilo se refiere a un grupo hidrocarburo saturado de cadena recta o ramificada que tiene 1 a 20 átomos de carbono, preferentemente 1 a 12 átomos de carbono, de forma particularmente preferente 1, a 25 6 átomos de carbono, por ejemplo, el grupo metilo, etilo,

propilo, isopropilo, isobutilo, terc-butilo, n-hexilo, 2,2-dimetilbutilo o n-octilo.

Las expresiones alquenilo y alquinilo se refieren a grupos de hidrocarburos de cadena recta o ramificada al menos parcialmente insaturados, que tienen 2 a 20 átomos de carbono, preferentemente 2 a 12 átomos de carbono, de forma particularmente preferente 2 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, el grupo etenilo, alilo, acetilenilo, propargilo, isoprenilo o hex-2-enilo. Preferentemente los grupos de alquenilo tienen uno o dos (particularmente preferido un) enlace doble respectivamente los grupos de alquinilo uno o dos (particularmente preferido un) enlace triple.

Adicionalmente, los términos alquilo, alquenilo y alquinilo se refieren a grupos en los que uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno están sustituidos con un átomo de halógeno (preferentemente F o Cl) como, por ejemplo, el grupo 2,2,2-tricloroetilo o trifluormetilo.

La expresión heteroalquilo se refiere a un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo donde uno o varios (preferentemente 1, 2 o 3) átomos de carbón están sustituidos con un átomo de oxígeno, nitrógeno, fósforo, selenio, silicio y/o azufre (preferentemente oxígeno, azufre o nitrógeno). La expresión heteroalquilo se refiere adicionalmente a un ácido carboxílico o un grupo derivado de un ácido carboxílico como, por ejemplo, acilo,

acilalquilo, alcoxicarbonilo, aciloxi, aciloxialquilo, carboxialquilamida o alcoxicarboniloxi.

Ejemplos para grupos de heteroalquilos son grupos de la fórmula R^a-O-Y^a- , R^a-S-Y^a- , $R^a-N(R^b)-Y^a-$, R^a-CO-Y^a- , R^a-
 5 $O-CO-Y^a-$, $R^a-CO-O-Y^a-$, $R^a-CO-N(R^b)-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-CO-Y^a-$, R^a-O-
 $CO-N(R^b)-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-CO-O-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-CO-N(R^c)-Y^a-$, R^a-O-
 $CO-O-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-C(=NR^d)-Y^a-$, R^a-CS-Y^a- , $R^a-O-CS-Y^a-$, R^a-CS-
 $O-Y^a-$, $R^a-CS-N(R^b)-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-CS-Y^a-$, $R^a-O-CS-N(R^b)-Y^a-$, R^a-
 $N(R^b)-CS-O-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-CS-N(R^c)-Y^a-$, $R^a-O-CS-O-Y^a-$, $R^a-S-CO-$
 10 Y^a- , $R^a-CO-S-Y^a-$, $R^a-S-CO-N(R^b)-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-CO-S-Y^a-$, R^a-S-
 $CO-O-Y^a-$, $R^a-O-CO-S-Y^a-$, $R^a-S-CO-S-Y^a-$, $R^a-S-CS-Y^a-$, $R^a-CS-S-$
 Y^a- , $R^a-S-CS-N(R^b)-Y^a-$, $R^a-N(R^b)-CS-S-Y^a-$, $R^a-S-CS-O-Y^a-$, R^a-
 $O-CS-S-Y^a-$, siendo que R^a es un átomo de hidrógeno, un grupo C_1-C_6 -alquilo, C_2-C_6 -alquenilo o C_2-C_6 -alquinilo; R^b un átomo
 15 de hidrógeno, un grupo C_1-C_6 -alquilo, C_2-C_6 -alquenilo o C_2-
 C_6 -alquinilo; R^c un átomo de hidrógeno o un grupo C_1-C_6 -
 alquilo, C_2-C_6 -alquenilo o C_2-C_6 -alquinilo; R^d un átomo de
 hidrógeno o un grupo C_1-C_6 -alquilo, C_2-C_6 -alquenilo o C_2-C_6 -
 alquinilo y Y^a un enlace directo, un grupo C_1-C_6 -alquilo,
 20 C_2-C_6 -alquenilo o C_2-C_6 -alquinilo, siendo que cada grupo
 heteroalquilo contiene al menos un átomo de carbono y uno o
 varios átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos con
 átomos de flúor o cloro. Ejemplos concretos para grupos de
 heteroalquilos son metoxi, trifluormetoxi, etoxi, n-
 25 propiloxi, iso-propiloxi, terc-butiloxi, metoximetilo,

etoximetilo, metoxietilo, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, isopropiletilamino, metilaminometilo, etilaminometilo, diiso-propilamino, éter enólico, dimetilaminometilo, dimetilaminoetil, acetilo, propionilo, butiriloxi, acetiloxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, N-etil-N-metilcarbamoilo o N-metilcarbamoilo. Otros ejemplos para grupos de heteroalquilos son grupos de nitrilo, isonitrilo, cianato, tiocianato, isocianato, isotiocianato y alquilnitrilo.

10 La expresión cicloalquilo se refiere a un grupo cíclico saturado o parcialmente insaturado (por ejemplo, cicloalquenilo) que tiene uno o varios ciclos (preferentemente 1 o 2), que forman una estructura que contiene en 3 a 14 átomos de carbono, preferentemente 3 a 15 10 (particularmente 3, 4, 5, 6 o 7) átomos de carbono. La expresión cicloalquilo se refiere adicionalmente a grupos donde uno o más átomos de hidrógeno están sustituidos con átomos de flúor, cloro, bromo o yodo o grupos de OH, =O, SH, =S, NH₂, =NH o NO₂, es decir por ejemplo, cetonas 20 cíclicas como, por ejemplo, ciclohexanona, 2-ciclohexenona o ciclopentanona. Otros ejemplos concretos para grupos de cicloalquilos son el grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, spiro[4,5]decanilo, de norborny, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclohexadienilo, decalinilo, cubanilo, 25 biciclo[4.3.0]nonilo, tetralino, ciclopentil-ciclohexilo,

fluorciclohexilo o ciclohex-2-enilo.

La expresión heterocicloalquilo se refiere a un grupo cicloalquilo tal como se define precedentemente en el que uno o varios (preferentemente 1, 2 o 3) átomos de carbono cíclico están sustituidos con un átomo de oxígeno, nitrógeno, silicio, selenio, fósforo o azufre (preferentemente oxígeno, azufre o nitrógeno). Preferentemente, un grupo de heterocicloalquilo tiene 1 o 2 ciclos con 3 a 10 (particularmente 3, 4, 5, 6 o 7) átomos cíclicos. La expresión heterocicloalquilo se refiere adicionalmente a grupos donde uno o varios átomos de hidrógeno están sustituidos con átomos de flúor, cloro, bromo o yodo o grupos de OH, =O, SH, =S, NH₂, =NH o NO₂. Ejemplos son el grupo piperidilo, morfolinilo, urotropinilo, pirrolidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidropiraniilo, tetrahidrofurilo, oxaciclopropilo, azaciclopropilo o 2-pirazolinol, así como lactamas, lactonas, imidas cíclicas y anhídridos cíclicos.

La expresión alquilocicloalquilo se refiere a grupos que correspondientemente a las definiciones precedentes contienen tanto grupos de cicloalquilos como alquilo, alqueniilo o alquiniilos, por ejemplo, grupos de alquilocicloalquilo, alquilocicloalqueniilo, alqueniilocicloalquilo y alquiniilocicloalquilo. Preferentemente, un grupo alquilocicloalquilo contiene un grupo cicloalquilo que tiene

un o dos sistemas cíclicos que forman una estructura que contiene respectivamente 3 a 10 (particularmente 3, 4, 5, 6 o 7) átomos de carbono y uno o dos grupos de alquilo, alquenilo o alquinilo con 1 o 2 a 6 átomos de carbono.

5 La expresión heteroalquilcicloalquilo se relaciona con grupos de alquilcicloalquilo, tal como se definen en lo precedente, en que un o varios (preferentemente 1, 2 o 3) átomos de carbono están sustituidos con un átomo de oxígeno, nitrógeno, silicio,
10 selenio, fósforo o azufre (preferentemente oxígeno, azufre o nitrógeno). Preferentemente, un grupo de heteroalquilcicloalquilo tiene 1 o 2 ciclos con 3 a 10 (particularmente 3, 4, 5, 6 o 7) átomos cíclicos y un o dos grupos de alquilo, alquenilo, alquinilo o heteroalquilo con
15 1 o 2 a 6 átomos de carbono. Ejemplos para semejantes grupos son alquilheterocicloalquilo, alquilheterocicloalquenilo, alqunilheterocicloalquilo, alqunilheterocicloalquilo, heteroalquilcicloalquilo, heteroalquilheterocicloalquilo y heteroalquilheterocicloalquenilo, siendo que
20 los grupos cíclicos son saturados o una, dos o tres veces insaturados.

La expresión arilo respectivamente Ar se refiere a un grupo aromático que tiene uno o varios ciclos, y que es formado por una estructura que contiene 6 a 14 átomos de
25 carbono cíclicos, preferentemente 6 a 10 (particularmente

6) átomos de carbono cíclicos. La expresión arilo (respectivamente Ar) se refiere adicionalmente a grupos correspondientes donde uno o varios átomos de hidrógeno están sustituidos con átomos de flúor, cloro, bromo o yodo
5 o grupos de OH, SH, NH₂ o NO₂. Ejemplos son el grupo fenilo, naftilo, bifenilo, 2-fluorfenilo, anilino, 3-nitrofenilo o 4-hidroxifenilo.

La expresión heteroarilo se refiere a un grupo aromático que tiene uno o varios ciclos, y que es formado
10 por una estructura que tienen 5 a 14 átomos cíclicos, preferentemente 5 a 10 (particularmente 5 o 6) átomos cíclicos, y que contiene un o varios (preferentemente 1, 2, 3 o 4) átomos cíclicos de oxígeno, nitrógeno, fósforo o azufre (preferentemente O, S o N). La expresión heteroarilo
15 se refiere adicionalmente a grupos en que uno o varios átomos de hidrógeno están sustituidos con átomos de flúor, cloro, bromo o yodo o grupos de OH, SH, NH₂, o NO₂. Ejemplos son grupos de 4-piridilo, 2-imidazolilo, 3-fenilpirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo,
20 indazolilo, indolilo, bencimidazolilo, piridacinilo, quinolinilo, purinilo, carbazolilo, acridinilo, pirimidilo, 2,3'-bifurilo, 3-pirazolilo e isoquinolinilo.

La expresión aralquilo se refiere a grupos que contienen, según las definiciones precedentes, tanto grupos
25 arilos como también alquilos, alquénilos, alquínilos y/o

cicloalquilos como, por ejemplo, arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilcicloalquilo, arilcicloalquenilo, alquilaril-cicloalquilo, alquilaril-cicloalquenilo. Ejemplos concretos para aralquilos son
5 tolueno, tritilo, xilol, mesitileno, estiril, bencilcloruro, o-fluortolueno, 1H-indeno, tetralino, dihidro-naftalina, indanona, fenilciclopentilo, cumol, ciclohexilfenilo, fluoreno e indano. Preferentemente, un grupo aralquilo contiene un o dos sistemas cíclicos
10 aromáticos (1 o 2 ciclos) con 6 a 10 átomos de carbono y uno o dos grupos alquilos, alquenilos y/o alquinilos con respectivamente 1 o 2 a 6 átomos de carbono y/o un grupo cicloalquilo con 5 o 6 átomos de carbono cíclicos.

La expresión heteroaralquilo se relaciona con un
15 grupo aralquilo tal como se define en lo precedente, donde uno o varios (preferentemente 1, 2, 3 o 4) átomos de carbono están sustituidos con un átomo de oxígeno, nitrógeno, silicio, selenio, fósforo, boro o azufre (preferentemente oxígeno, azufre o nitrógeno), es decir,
20 con grupos que contienen, según las definiciones precedentes, tanto grupos arilos respectivamente heteroarilos como también alquilos, alquenilos o alquinilos y/o heteroalquilos y/o cicloalquilos y/o heterocicloalquilos. Preferentemente, un grupo
25 heteroaralquilo contiene un o dos sistemas cíclicos

aromáticos (con respectivamente 1 o 2 ciclos) con 5 o 6 a 10 átomos de carbono y uno o dos grupos alquilos, alquenilo y/o alquinilos y uno o dos grupos alquilos, alquenilos y/o alquinilos con 1 o 2 a 6 átomos de carbono y/o un grupo
 5 cicloalquilo con 5 o 6 átomos de carbono cíclicos, siendo que 1, 2, 3 o 4 de estos átomos de carbono están sustituidos con átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno.

Ejemplos son grupos de arilheteroalquilo, arilheterocicloalquilo, arilheterocicloalquenilo, arilalquil-
 10 heterocicloalquilo, arilalquenilheterocicloalquilo, arilalquinilheterocicloalquilo, arilalquilheterocicloalquenilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, heteroarilheteroalquilo, heteroarilcicloalquilo, heteroarilcicloalquenilo, heteroarilhetero-
 15 cicloalquilo, heteroarilheterocicloalquenilo, heteroarilalquilcicloalquilo, heteroarilalquilheterocicloalquenilo, heteroarilheteroalquilcicloalquilo, heteroarilheteroalquilcicloalquenilo y heteroarilheteroalquilheterocicloalquilo, siendo que los grupos cíclicos son saturados o
 20 una, dos o tres veces insaturados. Ejemplos concretos son el grupo tetrahidroisoquinolinilo, benzoilo, 2- o 3-etilindolilo, 4-metilpiridino, 2-, 3- o 4-metoxifenilo, 4-etoxifenilo, 2-, 3-, o 4-carboxi fenilalquilo.

Las expresiones cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilcicloalquilo, heteroalquilcicloalquilo, arilo,

heteroarilo, aralquilo y heteroaralquilo se refieren también a grupos donde uno o varios átomos de hidrógeno de semejantes grupos están sustituidos con átomos de flúor, cloro, bromo o yodo o grupos de OH, =O, SH, =S, NH₂, =NH o
5 NO₂.

La expresión "eventualmente sustituido" se refiere a grupos donde uno, dos o más átomos de hidrógeno están sustituidos con flúor, cloro, bromo o yodo o grupos de OH, =O, SH, =S, NH₂, =NH o NO₂. Esta expresión se refiere
10 adicionalmente a grupos que están sustituidos con grupos insustituidos C₁-C₆ alquilo, C₂-C₆ alquenilo, C₂-C₆ alquinilo, C₁-C₆ heteroalquilo, C₃-C₁₀ cicloalquilo, C₂-C₉ heterocicloalquilo, C₆-C₁₀ arilo, C₁-C₉ heteroarilo, C₇-C₁₂ aralquilo o C₂-C₁₁ heteroaralquilo.

15 Compuestos de la fórmula (I) pueden contener debido a su sustitución uno o varios centros quirales. La presente invención comprende por lo tanto todos los enantiómeros puros y todos los diastereómeros puros, al igual como sus mezclas en cualquier proporción de mezcla.
20 Además, la presente invención comprende también todos los isómeros cis/trans de compuestos de la fórmula general (I), así como sus mezclas. Además, la presente invención comprende todas las formas tautómeras de los compuestos de la fórmula (I).

25 Se prefieren compuestos de la fórmula (I) en que

R^1 es un átomo de hidrógeno.

Se prefieren además compuestos de la fórmula (I) en que R^2 es un átomo de hidrógeno.

Se prefieren también compuestos de la fórmula (I) en que n es igual a 1.

Se prefieren además compuestos de la fórmula (I) en que R^3 es un átomo de hidrógeno.

Se prefieren también compuestos de la fórmula (I) en que R^6 es un átomo de hidrógeno.

10 Ejemplo para sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) son sales de ácidos minerales fisiológicamente aceptables como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico; o sales de ácidos orgánicos como ácido metansulfónico, ácido p-
15 toluénico, ácido láctico, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoracético, ácido cítrico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido málico y ácido salicílico. Compuestos de la fórmula (I) pueden estar solvatizados, particularmente hidratados. La hidratación puede, por
20 ejemplo, presentarse durante el procedimiento de producción o como consecuencia de la naturaleza higroscópica de los compuestos inicialmente libres de agua de la fórmula (I).

Las composiciones farmacéuticas según la presente invención contienen al menos un compuesto de la fórmula (I)
25 como sustancia activa y facultativamente vehículos y/o

complementos.

Los Pro-Drugs (por ejemplo, R. B. Silvermann, Medizinische Chemie, VCH Weinheim, 1995, capítulo 8, p. 361 siguientes), que también son objeto de la presente
5 invención, consisten de un compuesto de la fórmula (I) y al menos un grupo de protección farmacéuticamente aceptable, que se separa en condiciones fisiológicas, por ejemplo, un grupo hidroxilo, alcoxi, aralquilo, acilo o aciloxi como, por ejemplo, un grupo de metoxi, etoxi, benciloxi, acetilo
10 o acetiloxi.

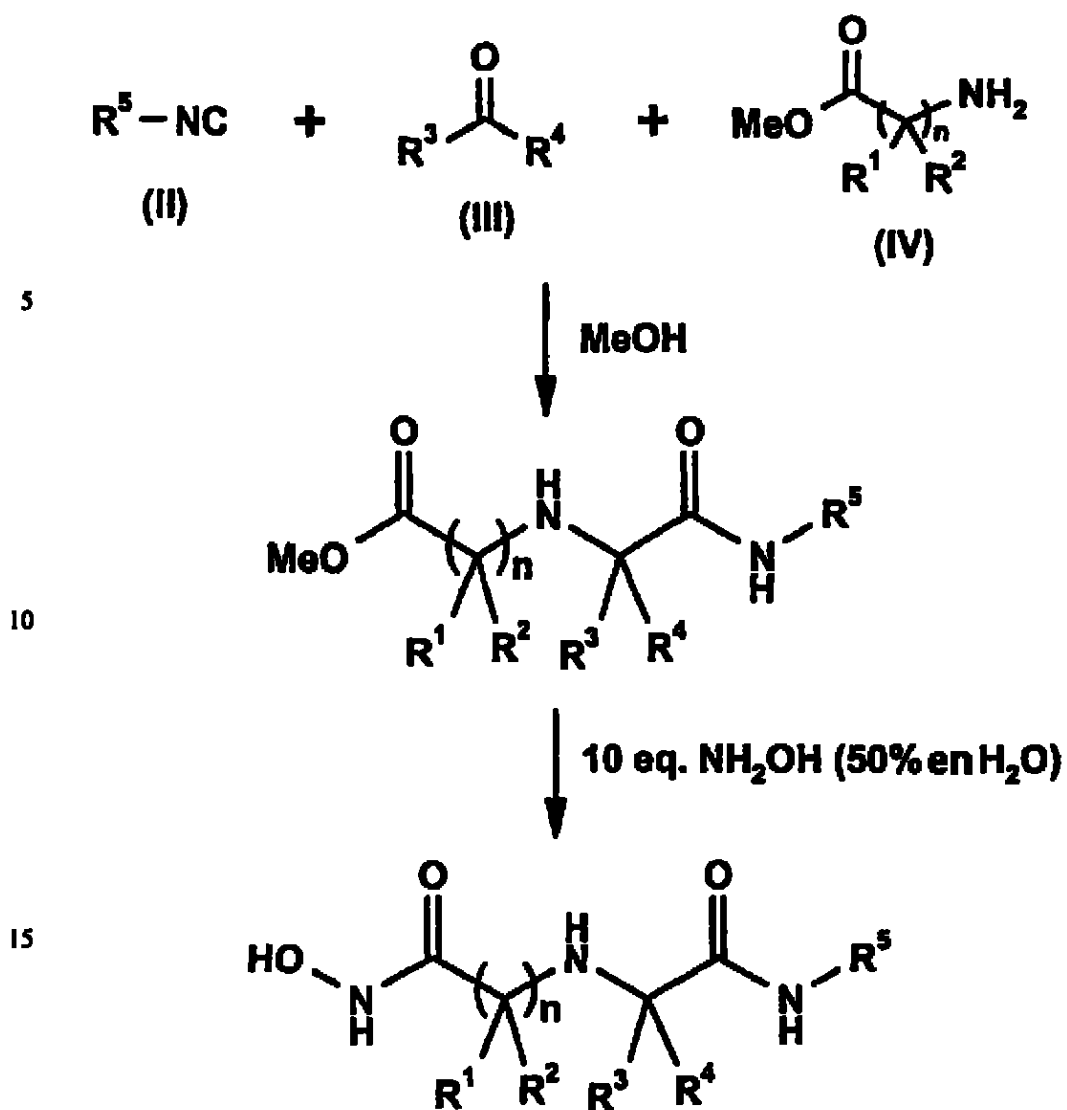
El uso terapéutico de los compuestos de la fórmula (I), sus sales respectivamente solvatos e hidratos farmacológicamente aceptables, así como formulaciones y composiciones farmacéuticas son también objeto de la
15 presente invención.

También el uso de estas sustancias activas para la producción de fármacos para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades, en particular aquellas que son mediadas por PDF, es objeto de la presente invención. En
20 general se administran los compuestos de la fórmula (I) aplicando las modalidades conocidas y aceptables, ya sea en forma individual o en combinación con otro medio terapéutico discrecional. La administración puede, por ejemplo, realizarse por una de las vías siguientes: oral,
25 por ejemplo, como grageas, comprimidos recubiertos,

píldoras, sustancias semisólidas, cápsulas blandas o duras, soluciones, emulsiones o suspensiones; parenteral, por ejemplo, como solución inyectable; rectal como supositorios; mediante inhalación, por ejemplo, como
5 formulación en polvo o spray, transdermal o intranasal. Para la producción de estos comprimidos, píldoras, sustancias semisólidas, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina duras, el producto aplicable terapéuticamente puede mezclarse con sustancias
10 farmacéuticamente inertes, vehículos medicinales inorgánicos y orgánicos, por ejemplo, con lactosa, sucrosa, glucosa, gelatina, malta, silicio gelatinoso, almidón o derivados de estos, talco, ácido esteárico o sus sales, leche descremada en polvo y similares. Para la producción
15 de cápsulas blandas pueden emplearse vehículos medicinales como, por ejemplo, aceites vegetales, petróleo, aceites animales y sintéticos, ceras, grasa, polioles. Para la preparación de soluciones líquidas y jarabes pueden usarse vehículos medicinales como, por ejemplo, agua, alcoholes,
20 soluciones salinas acuosas, dextrosa acuosa, polioles, glicerina, aceites vegetales, petróleo, aceites animales o sintéticos. Para supositorios pueden usarse vehículos medicinales como, por ejemplo, aceites vegetales, petróleo, aceites animales o sintéticos, ceras, grasa y polioles.
25 Para formulaciones de aerosol pueden emplearse gases

comprimidos convenientes para este fin como, por ejemplo, oxígeno, nitrógeno y bióxido de carbono. Los medios farmacéuticos utilizables pueden contener también sustancias adicionales para la conservación, estabilización, emulsión, edulcorantes, aromas, sales para modificar la presión osmótica, tampones, sustancias adicionales de envoltura y antioxidantes.

Compuestos de la fórmula (I) pueden producirse mediante una reacción de componentes Ugi-3 (por ejemplo, A. Dömling, I. Ugi, Angew. Chem. 2000, 112, 3300-3344) seguido por transformación de éster usado al ácido hidroxámico:



Ejemplos

20 Instrucción de trabajo general:

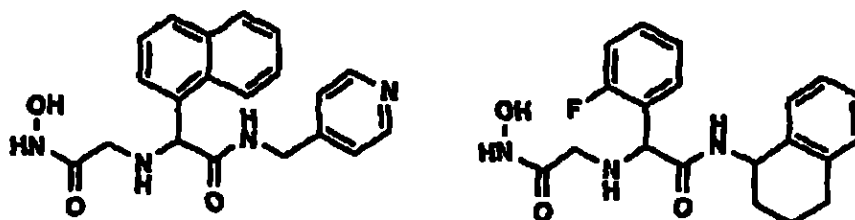
1 mmol de isonitrilo (II), 1 mmol de compuesto carbonílico (III) y 1 mmol de derivado de aminoácido (IV) se disueltos en 5 ml de metanol y se agitan durante 24 h a temperatura ambiente. La reacción puede llevarse a cabo
 25 eventualmente en presencia de un catalizador, por ejemplo,

✓

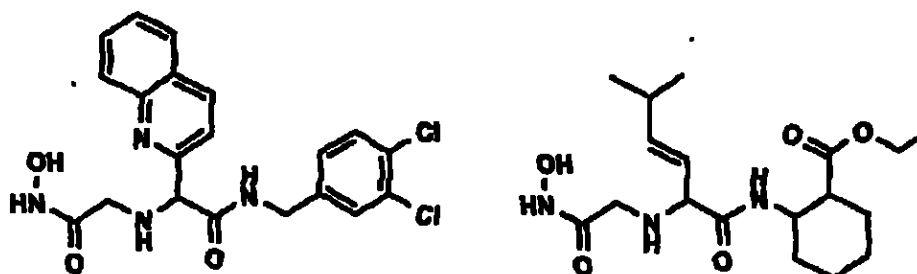
ácido p-toluénico o $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2$. A continuación se adicionan 10 equivalentes de hidroxilamina (50% en H_2O) y se agita nuevamente durante 12 horas. Después de eliminar el solvente se separan grupos de protección eventualmente presentes y se purifica el producto deseable a continuación mediante HPLC.

Los siguientes compuestos se produjeron mediante la instrucción de trabajo general y se caracterizaron mediante HPLC-MS respectivamente LCMS-CLND.

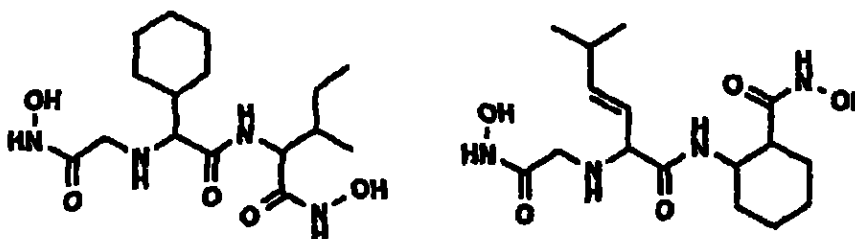
10



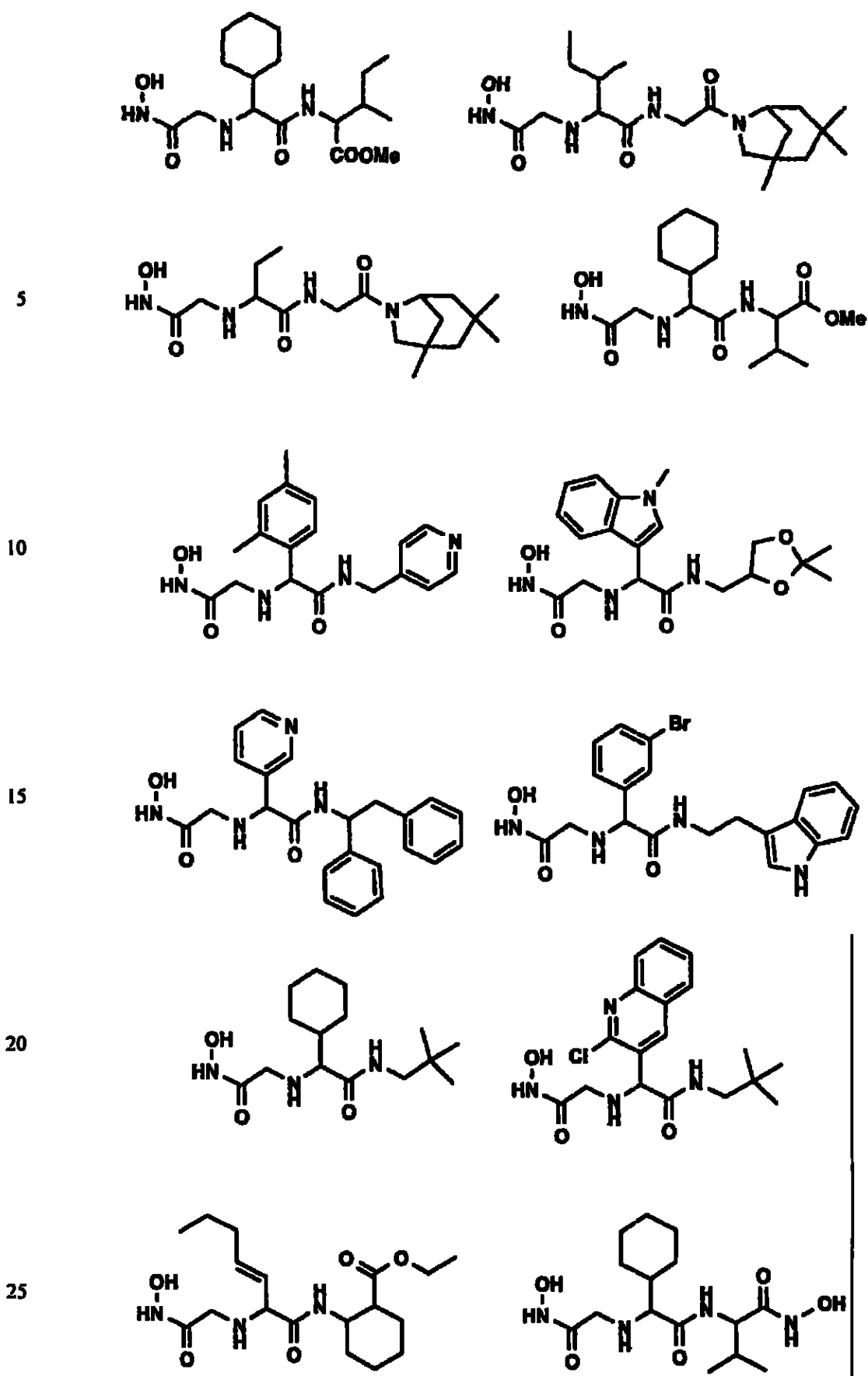
15

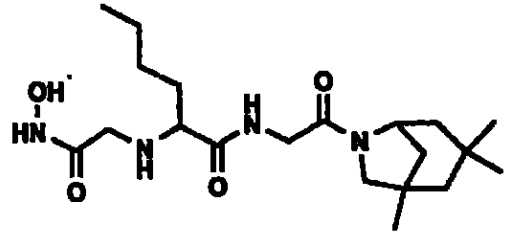
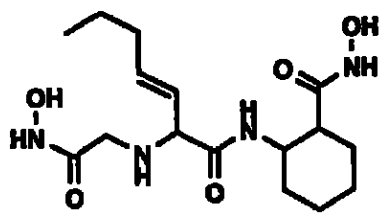


20

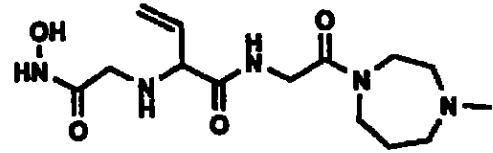
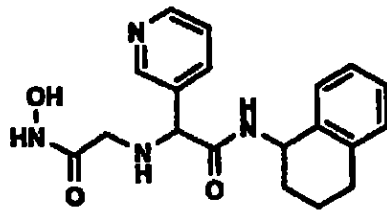


25

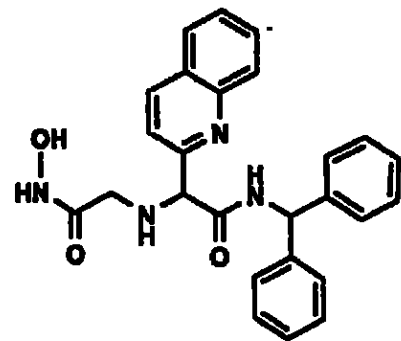
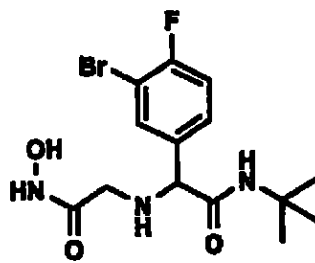




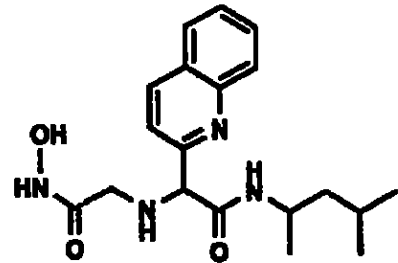
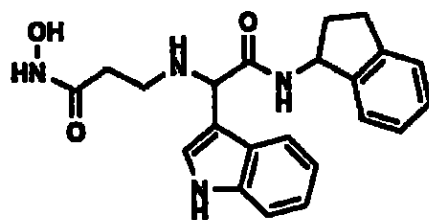
5



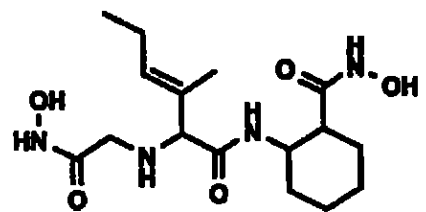
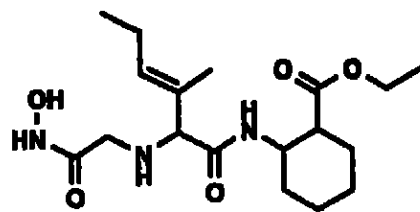
10



15

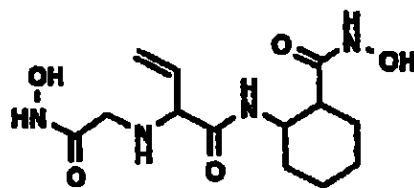
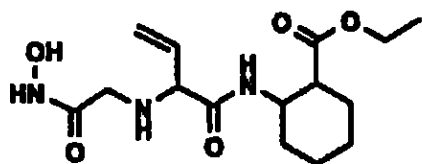


20

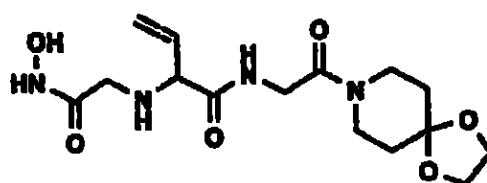
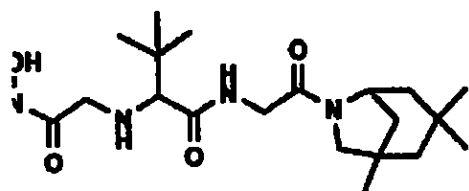


25

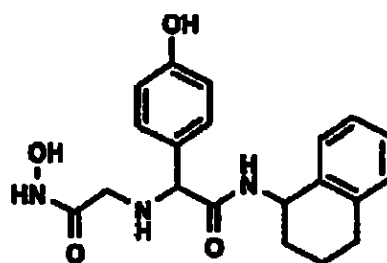
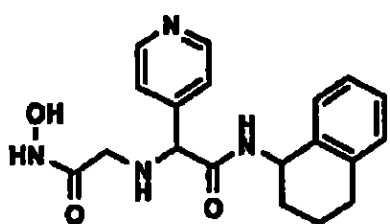
5



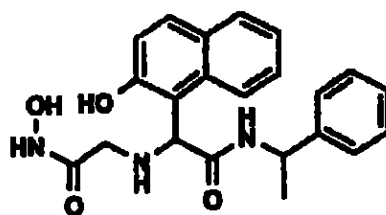
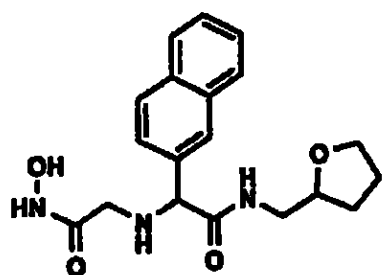
10



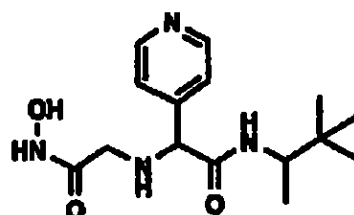
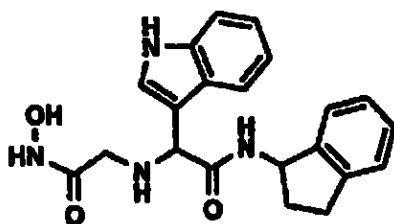
15



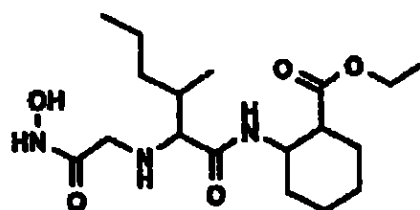
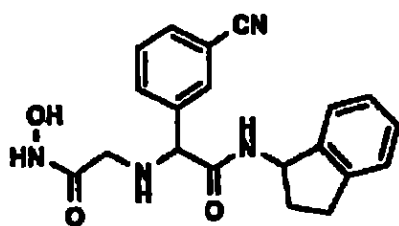
20



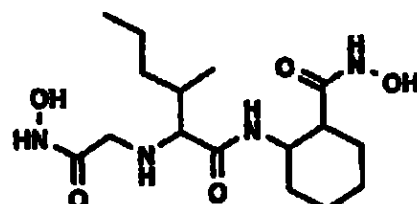
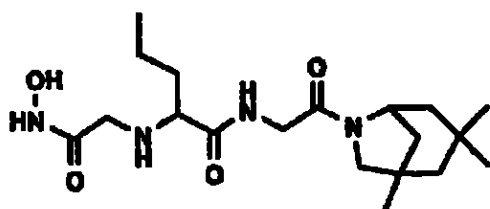
25



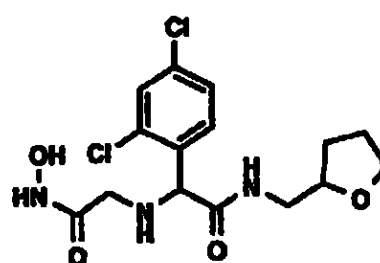
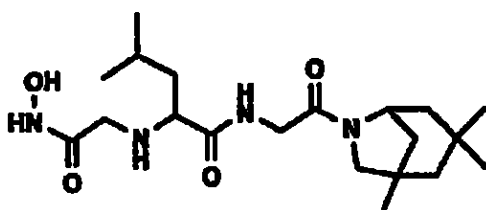
5



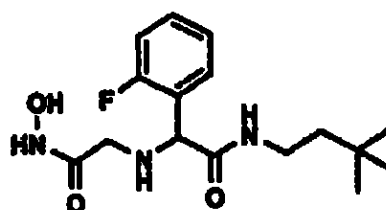
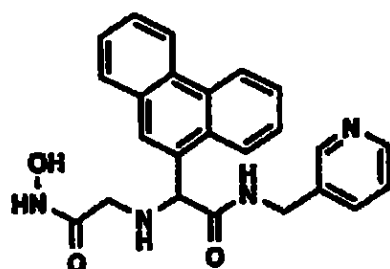
10



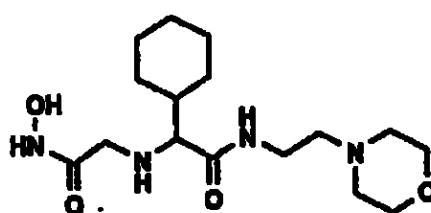
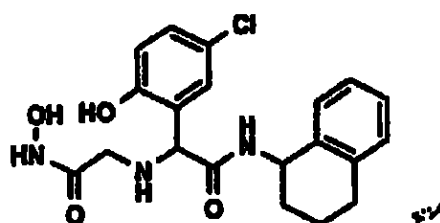
15



20

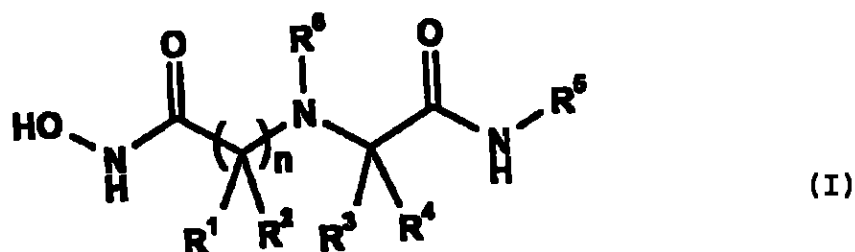


25



Reivindicaciones de Patente

1. Compuestos de la formula (I)



5

en donde

10

R¹ es un átomo de hidrógeno o un radical alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, aril, heteroaril, cicloalquil, alquilcicloalquil, heteroalquilocicloalquil, heterocicloalquil, aralquil o heteroalquil;

15

R² es un átomo de hidrógeno o un radical alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, aril, heteroaril, cicloalquil, alquilcicloalquil, heteroalquilocicloalquil, heterocicloalquil, aralquil o heteroalquil;

R³ es un átomo de hidrógeno o un radical alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, aril, heteroaril,

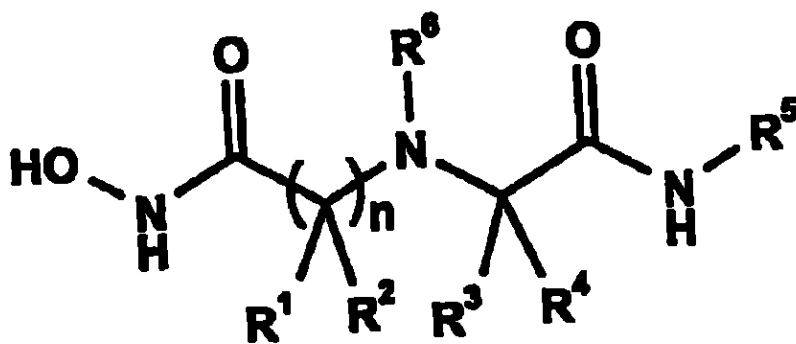
2. Compuestos según la reivindicación 1, en donde R^1 es un átomo de hidrógeno.
3. Compuestos según la reivindicación 2, en donde R^2 es un átomo de hidrógeno.
- 25 4. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde n es 1.
5. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R^3 es un átomo de hidrógeno.
- 30 6. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R^6 es un átomo de hidrógeno.
7. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y opcionalmente portadores y/o coadyuvantes.
- 5 8. Uso de un compuesto o una composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en la inhibición de metaloproteinasas.
9. Uso de un compuesto o una composición farmacéutica de
- 10 acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en la inhibición de péptido deformilasa (PDF).

10. Uso de un compuesto o una composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en el
- 15 tratamiento y/o prevención de enfermedades mediadas por actividad de metalproteínasa.
11. Uso de un compuesto o una composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en el
- 20 tratamiento y/o prevención de enfermedades mediadas por la actividad de péptido deformilasa (PDF).

DVZ//ID-000005/WPC15134/
COLO 15134 841 001 1

Resumen

La presente invención se refiere a nuevos bioisosteros del antibiótico actionina de la fórmula general (I). Los nuevos compuestos tienen particular interés como inhibidores de metaloproteinasas.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
EP/2004/004902

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C259/06 C07D213/04 C07D215/22 A61K31/16 A61P19/00
C07D471/08 C07C209/40

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 C07C C07D

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, INSPEC, COMPENDEX, 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.
A	WO 96/26918 A (BRITISH BIOTECH PHARM ; FLOYD CHRISTOPHER DAVID (GB); WHITTAKER MARK () 6 September 1996 (1996-09-06) the whole document	1-8,10
A	US 4 122 186 A (LAFON LOUIS) 24 October 1978 (1978-10-24) Verbindungen CRL 40513 und CRL 40517claims 1,7; examples 26,34	1-7
A	WO 02/28829 A (QUESTCOR PHARMACEUTICALS INC) 11 April 2002 (2002-04-11) the whole document	1-7,9,11
	— — — — — -/-	

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

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

Date of the actual completion of the international search

3 November 2004

Date of mailing of the international search report

16/11/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5518 Patentkan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 681 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seelmann, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP2004/004902

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C259/06 C07D213/04 C07D215/22 A61K31/16 A61P19/00
C07D471/08 C07C209/40

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 C07C C07D

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, INSPEC, COMPENDEX, 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.
A	WO 96/26918 A (BRITISH BIOTECH PHARM ; FLOYD CHRISTOPHER DAVID (GB); WHITTAKER MARK ()) 6 September 1996 (1996-09-06) the whole document	1-8,10
A	US 4 122 186 A (LAFON LOUIS) 24 October 1978 (1978-10-24) Verbindungen CRL 40513 und CRL 40517claims 1,7; examples 26,34	1-7
A	WO 02/28829 A (QUESTCOR PHARMACEUTICALS INC) 11 April 2002 (2002-04-11) the whole document	1-7,9,11
	-/-	

☒ 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

3 November 2004

Date of mailing of the international search report

16/11/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5518 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-8540, Tx. 31 651 ops nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seelmann, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
EP2004/004902

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	RAMADAN N ET AL: "ALPHA-AMINOACYL HYDROXAMATE ADSORBENTS - A NEW TYPE OF IM MOBILIZEDCHELATOR" JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V. AMSTERDAM, NL, vol. 321, no. 1, 1985, pages 81-91, XP000891524 ISSN: 0021-9673 Schema 2, Seite 84 page 82	1-6
X	AHUJA M ET AL: "Adsorption studies with some chelating ion exchange resins derived from guaran" CARBOHYDRATE POLYMERS, APPLIED SCIENCE PUBLISHERS, LTD. BARKING, GB, vol. 33, no. 1, 1 May 1997 (1997-05-01), pages 57-62, XP004083153 ISSN: 0144-8617 Schema 4	1-6
X	DATABASE CAPLUS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002303717 Database accession no. 1983:193948 abstract & R.A.MUMFORD ET AL.: "Inhibition of porcine kidney "enkephalinase" by substituted N-carboxymethyl dipeptides" BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, vol. 109, no. 4, 1982, pages 1303-1309,	1,2,4,6,7
X	DATABASE CAPLUS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002303718 Database accession no. 2001:22312 abstract & G.GREINER ET AL.: "Complexation of metal ions by pseudotripeptides with different functionalized N-alkyl residues" LETTERS IN PEPTIDE SCIENCE, vol. 7, no. 3, 2000, pages 133-141,	1-5
X	DATABASE CAPLUS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002303719 Database accession no. 1992:572069 abstract -/-	1-5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
POT/EP2004/004902

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	& A.EWENSON ET AL.: "Synthesis and biological activity of peptide hydroxamate inhibitors of degradation of substance P analogs" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 27, no. 3, 1992, pages 179-186, DATABASE CAPLUS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002303720 Database accession no. 1994:559657 abstract & S.BOHRA ET AL.: "Synthesis of new polymer supported chelating resins" JOURNAL OF POLYMER MATERIALS, vol. 9, no. 4, 1992, pages 319-320,	1-5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/004902

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9626918	A	06-09-1996	EP 0812312 A1 17-12-1997
			WO 9626918 A1 06-09-1996
			GB 2298423 A ,B 04-09-1996
			JP 11501025 T 26-01-1999
			US 5849951 A 15-12-1998
US 4122186	A	24-10-1978	GB 1574822 A 10-09-1980
			AT 356078 B 10-04-1980
			AT 193077 A 15-09-1979
			AT 374191 B 26-03-1984
			AT 501480 A 15-08-1983
			AT 361932 B 10-04-1981
			AT 839878 A 15-09-1980
			AT 358556 B 25-09-1980
			AT 839978 A 15-02-1980
			AT 362793 B 10-06-1981
			AT 840078 A 15-11-1980
			AU 516473 B2 04-06-1981
			AU 2334477 A 21-09-1978
			BE 852738 A1 22-09-1977
			BE 863947 A4 29-05-1978
			CA 1120928 A1 30-03-1982
			CA 1133920 A1 19-10-1982
			CA 1130301 A2 24-08-1982
			CH 630606 A5 30-06-1982
			CH 620894 A5 31-12-1980
			CS 200511 B2 15-09-1980
			DD 129645 A5 01-02-1978
			DE 2711451 A1 06-10-1977
			DE 2804576 A1 17-08-1978
			DK 126677 A 24-09-1977
			ES 457105 A1 16-10-1978
			ES 466887 A1 01-10-1978
			FI 770859 A ,B, 24-09-1977
			FI 821213 A ,B, 06-04-1982
			FI 821214 A ,B, 06-04-1982
			FI 821215 A ,B, 06-04-1982
			FR 2345430 A1 21-10-1977
			FR 2380256 A2 08-09-1978
			FR 2453148 A1 31-10-1980
			FR 2453133 A1 31-10-1980
			FR 2453158 A1 31-10-1980
			GR 58464 A1 12-10-1977
			HU 172677 B 28-11-1977
			IE 44721 B1 10-03-1982
			IL 51705 A 30-09-1982
			IT 1156441 B 04-02-1987
			JP 1401857 C 28-09-1987
			JP 53103430 A 08-09-1978
			JP 62007182 B 16-02-1987
			JP 1404487 C 09-10-1987
			JP 52144601 A 02-12-1977
			JP 62008424 B 23-02-1987
			LU 76989 A1 18-07-1977
			NL 7703168 A ,C 27-09-1977
			NO 771006 A ,B, 26-09-1977
WO 0228829	A	11-04-2002	AU 3038502 A 15-04-2002

60

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

01/EP2004/004902

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0228829 A		WO 0228829 A2	11-04-2002

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/004902

A. CLASIFICACION DEL MATERIAL:

IPC 7 C07C259/06 C07D213/04 CO7D215/22 A61K31/16 A61P19/00
C07D471/08 C07C209/40

De acuerdo con la clasificación de patentes internacional (IPC) o ambas clasificaciones nacional e IPC.

B. CAMPOS BUSCADOS.

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

IPC7 C07C C07D

Documentación buscada diferente a la documentación mínima al grado que esos documentos son incluidos en los campos buscados.

Base de datos electrónicos consultados durante la búsqueda internacional (nombre de base de datos y, cuando es practicable, términos usados en la búsqueda).

EPO-Interno, WPI Data, PAJ, INSPEC, COMPRENDEX, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTOS QUE SE HAN CONSIDERADO SON RELEVANTES.

Categoría	Cita de documentos, con indicación cuando esa apropiado, de los patentes la importantes.	Relevante a la cláusula No
A	WO 96/26918 A (BRITISH BIOTECH PHARM ; FLOYD CHRISTOPHER DAVID (GB); WHITTAKER MARK () 6 de Septiembre de 1996 (1996-09-06) todo el documento	1-8,10
A	US 4 122 186 A (LAFON LOUIS) 24 de Octubre de 1978 (1978-10-24) compuestos CRL 40513 y CRL 40517 reivindicaciones 1, 7; ejemplos 26, 34	1-7
A	WO 02/28829 A (QUESTCOR PHARMACEUTICALS INC) 11 de Abril de 2002 (2002-04-11) todo el documento	1-7, 9, 11

☒ Documentos adicionales están listados en la continuación del inciso C.

☒ Ver familia de patentes anexada.

* Categorías especiales de documentos citados :

- *A* Documento que define el estado general de la técnica que no se considera ser parte de relevancia particular.
- *E* Documentos anteriores publicados en o después de la fecha de presentación internacional.
- *L* Documento que puede arrojar dudas sobre la o las cláusulas de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra cita u otra razón especial (como especificación).
- *O* Documento que se refiere a una disposición oral, uso, exhibición u otro medio.
- *P* Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada.

- *T* Último documento presentado después de la fecha de presentación internacional o la fecha de prioridad y no en conflicto con la solicitud pero que se cita para entender el principio o teoría sub-yacente de la invención.
- *X* Documento de particular importancia; la invención reivindicada no se puede considerar novedosa o no se puede considerar que involucre una etapa inventiva cuando este documento se toma solo.
- *Y* Documento de particular importancia; la invención reivindicada no se puede considerar que involucre una etapa inventiva cuando el documento se combine con uno más de otros de esos documentos, esa combinación siendo obvia a una persona experta en la técnica.
- *Z* Documento miembro de la misma familia de patentes.

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

3 de Noviembre de 2004

Fecha de depósito en el correo del reporte de búsqueda internacional :

16/11/2004

Nombre y dirección de correo del ISA

OFICINA EUROPEA DE PATENTES, P.B. Patentaan 2
NL- 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-240, Tx 31 851 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado :

Seelmann, M

C. (Continuación) DOCUMENTOS QUE SE HAN CONSIDERADO SON RELEVANTES.

Categoría	Cita de documentos, con indicación cuando sea apropiado, de las partes la importantes.	Relevante a la cláusula No
X	RAMADAN N ET AL: "ALPHA-AMINOACYL HYDROXAMATE ADSORBENTS – A NEW TYPE OF IM MOBILIZEDCHELATOR" JOURNAL OF CHROMATOGRAPHY, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V. AMSTERDAM, NL, Vol. 321, No. 1, 1985, páginas 81-91, XP000891524 ISSN: 0021-9873 esquema 2, página 84	1-6
X	AHUJA M ET AL: "Adsorption studies with some chetating ion exchange resinse derived from guaran" CARBOHYDRATE POLYMERS, APPLIED SCIENCE PUBLISHERES, LTD. BARKING, GB, vol. 33, No. 1, 1 de Mayo de 1997 (1997-05-01), páginas 57-62, XP004083153 ISSN: 0144-8617 esquema 4	1-6
X	DATABASE CAPLUS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLMBUS, OHIO, US; XP002303717 Database accession no. 1983: 193948 resumen & R.A.MUMFORD ET AL.: "Inhibition of porcine kidney "enkaphalinas" by susbtituted N-carboxymethyl dipeptides" BIOCHEMICAL AN DBIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, vol. 109, no. 4, 1982, páginas 1303-1309,	1,2,4,6, 7
X	DATABASE CARPLUS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002303718 Database accession no. 2001:22312 resumen 6 G. GREINER ET AL.: "Complexation of metal ions by pseudotripeptides with diferente functionalized N-alkyl residues" LETTERS IN PEPTIDE SCIENCE, vol. 7, no. 3, 2000, páginas 133-141	1-5
X	DATABASE CARPLUS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002303719 Database accession no. 1992:572069 resumen	1-5

C. (Continuación) DOCUMENTOS QUE SE HAN CONSIDERADO SON RELEVANTES.

Categoría	Cita de documentos, con indicación cuando sea apropiada, de los pasajes lo importantes.	Relevante a la cláusula No
X	& A. EWENSON ET AL.: "Synthesis and biological activity of peptide hydroxamate inhibitors of degradation of substance P analogs" EURPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 27, no. 3, 1992, páginas 179-186 — DATABASE CARPLUS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002303720 Database accession no. 1994:559657 resumen & S. BOHRA ET AL.: "Synthesis of new polymer supported chelating resins" JOURNAL OF POLYMER MATERIALS vol. 9, no. 4, 1992, páginas 319 – 320	1-5

64

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informaciones sobre publicaciones que pertenecen a la misma familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/004902

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de familia de patentes	Fecha de publicación
WO 9626918 A	06-09-1996	EP 0812312 A1	17-12-1997
		WO 9626918 A1	06-09-1996
		GB 2298423 A ,B	04-09-1996
		JP 11501025 T	26-01-1999
		US 5849951 A	15-12-1998
US 4122186 A	24-10-1978	GB 1574822 A	10-09-1980
		AT 356078 B	10-04-1980
		AT 193077 A	15-09-1979
		AT 374191 B	26-03-1984
		AT 501480 A	15-08-1983
		AT 361932 B	10-04-1981
		AT 839878 A	15-09-1980
		AT 358556 B	25-09-1980
		AT 839978 A	15-02-1980
		AT 362793 B	10-06-1981
		AT 840078 A	15-11-1980
		AU 516473 B2	04-06-1981
		AU 2334477 A	21-09-1978
		BE 852738 A1	22-09-1977
		BE 863947 A4	29-05-1978
		CA 1120928 A1	30-03-1982
		CA 1133920 A1	19-10-1982
		CA 1130301 A2	24-08-1982
		CH 630606 A5	30-06-1982
		CH 620894 A5	31-12-1980
		CS 200511 B2	15-09-1980
		DD 129645 A5	01-02-1978
		DE 2711451 A1	06-10-1977
		DE 2804576 A1	17-08-1978
		DK 126677 A	24-09-1977
		ES 457105 A1	16-10-1978
		ES 466887 A1	01-10-1978
		FI 770859 A ,B,	24-09-1977
		FI 821213 A ,B,	06-04-1982
		FI 821214 A ,B,	06-04-1982
		FI 821215 A ,B,	06-04-1982
		FR 2345430 A1	21-10-1977
		FR 2380256 A2	08-09-1978
		FR 2453148 A1	31-10-1980
		FR 2453133 A1	31-10-1980
		FR 2453158 A1	31-10-1980
		GR 58464 A1	12-10-1977

REP RTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL Informaciones sobre publicaciones que pertenezcan a la misma familia de patentes

Solicitud Internacional No.
 PCT/EP2004/000245

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de familia de patentes	Fecha de publicación
		HU 172677 B	28-11-1977
		IE 44721 B1	10-03-1982
		IL 51705 A	30-09-1982
		IT 1156441 B	04-02-1987
		JP 1401857 C	28-09-1987
		JP 53103430 A	08-09-1978
		JP 62007182 B	16-02-1987
		JP 1404487 C	09-10-1987
		JP 52144601 A	02-12-1977
		JP 62008424 B	23-02-1987
		LU 76989 A1	18-07-1977
		NL 7703168 A ,C	27-09-1977
		NO 771006 A ,B,	26-09-1977
WO 0228829 A	11-04-2002	AU 3038502 A	15-04-2002
		WO 0228829 A2	11-04-2002

Folio 66 extracta
or



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS

Royal
Technologies S.A.
Desarrollo de Software y Servicios

66

Expediente No		05114577	No de Follo
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	/	1
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones: Sobre con arte final

68
67

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 05124377 00000000
Fecha (SPD): 2005-12-07 17:22:48
Tramite : 011 PL1-PATENT 376 FASE NACE 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 90,787
FECHA : NOVIEMBRE 28 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	44802236	28/11/2005	44,089,500.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Cdo 15134-841-001-1

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓	()	()
Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
Descripción de la invención.	()	()
Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:



Fecha: