

2 F.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE N°

06-23403

54 TITULO

"INHIBIDORES DE METALOPROTEINASA DE MATRIZ"

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07D 209/48, 239/54, 403/10, C03B 39/00
A61K 31/505

71 SOLICITANTE

GLAXO GROUP LIMITED

DOMICILIO

MIDDLESEX, INGLATERRA

74 REPRESENTANTE LEGAL

ALICIA LLORED A RICAURTE
T.P 53.215

22 BOGOTA, D C

8 MAR 2006

PETITORIO


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 06023483 00000000 folios: 97
Fecha (AMD): 2006-03-08 17:38:49 /
Trámite : 011 PCT-PATENT 378 FASE NACI 411 PRESENTE:
Dependencia: ONEB DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT**

ENTRADA EN FASE NACIONAL 13-04-06

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☒ Capítulo I.		☐ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: GLAXO GROUP LIMITED Dirección: Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Inglaterra Nacionalidad o Domicilio: Middlesex, Inglaterra Lugar de Constitución: Inglaterra y Gales Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com		IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ALICIA LLOREDICAURTE 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 <u>39.690.713</u> TP <u>53.215</u>
4 INVENTOR(ES) (72)	Nombre: GAINES, Simon; HOLMES, Ian, Peter; MARTIN, Stephen, Lewis Y WATSON, Stephen, Paul. Dirección: GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY. Nacionalidad o Domicilio: Inglaterra		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP2004/010319</u> Fecha: <u>10/09/04</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2005/026120 A1</u> Fecha: <u>24/03/05</u>			
6 Título (54): "INHIBIDORES DE METALOPROTEINASA DE MATRIZ"			
7 Clasificación Internacional (51) <u>C07D 209/48, 239/54, 405/10, A61K31/505, 31/4035, 31/506</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>GB</u>	(32) Fecha <u>13.09.03</u>	(31) Número de Solicitud <u>0321538.1</u>
9 Comprobante de Pago No. <u>06-14,346</u>		Fecha: <u>21 de Febrero de 2006</u>	

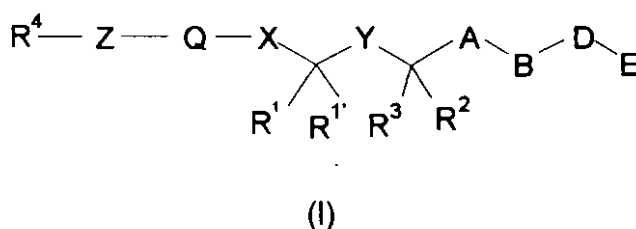
A61P29/05
C07B39/00

10

ANEXOS

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

11 FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

Alicia Lloreda Ricaurte

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicacion : 06023403 00000000 Folios: 97
 Fecha (AMD): 2006-03-08 17:38:49
 Tramite : 011 PCY-PATENT 378 FASE NACI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 14,346
 FECHA : FEBRERO 21 DE 2006

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	39309442	21/02/2006	13,533,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	\$ 463,000.00 /

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

3

ANEXO

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


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

3

PODÉR

Legalización de un Poder de Representación Legal, Documento escrito en inglés y en español.

Notarización del documento es español.

Hay un sello rojo sobre una cinta verde.

APOSTILLA

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

Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte

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

Este documento público

2. ha sido firmado por Martin E Buchner
3. actuando como Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de dicho Notario Público

CERTIFICADO

5. en Londres
6. el 26 de agosto de 2004
7. por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. Número G499865
9. Sello/Estampilla
10. Firma: (ilegible)
- Sello de la Oficina de Asuntos
- M. Monaghan
- 12 M

10. Firma: (ilegible)
M. Monaghan

TRANSLATOR OFFICIAL
RESOLUCION 2177

TABLO RENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

**SCRIVENER
NOTARIES**

DE PINNA
35 Piccadilly London W1J 0LJ
Telephone: +44 (0)20 7206 2000
Facsimile: +44 (0)20 7206 0068
DX No. 49521 Piccadilly 2

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

CO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

258650

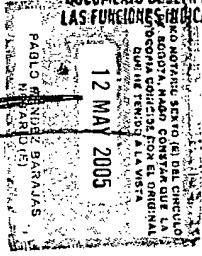
Anita Escobar

COYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPERA
LAS FUNCIONES INDICADAS

2004 SET -3 P 12:12

MES

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.



Exteriores y del Commonwealth

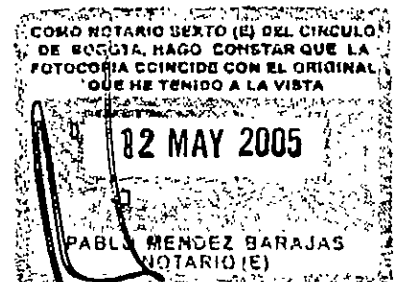
Por el Secretario de Estado

Si este documento se va a usar en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961, debe presentarse en la sección consular de la misión que representa a ese país. Una apostilla o certificado de legalización únicamente confirma que la firma, sello o estampilla sobre el documento es auténtica. No significa que los contenidos del documento sean correctos o que la Oficina de Asuntos Exteriores y del Commonwealth apruebe los contenidos.

Traducido a mi mejor saber y entender, este día 2 de septiembre de 2004, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



Yo, el infrascrito, **Martin Emil BUCHNER**, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

CERTIFICCO:

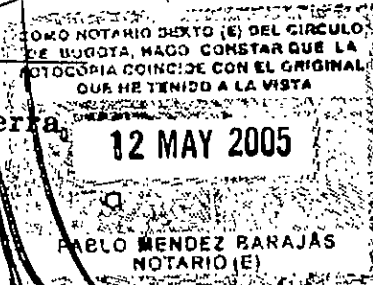
QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don **Peter John GIDDINGS**, cuya identidad me consta, Apoderado de la Sociedad inglesa denominada "**GLAXO GROUP LIMITED**", Sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Inglaterra, e inscrita en la Oficina de Registro de Sociedades bajo el número **305979**, con domicilio social en Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN, Inglaterra;

QUE el citado Señor Don **Peter John GIDDINGS** está debida y suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase, en virtud del Poder otorgado en su favor por la referida Sociedad fechado el 30 de enero de 2003, una copia del cual he tenido a la vista;

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE donde y como con venga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy veintiseis de agosto del año dos mil cuatro.


Martin Emil BUCHNER
Notario Público de Londres, Inglaterra.



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

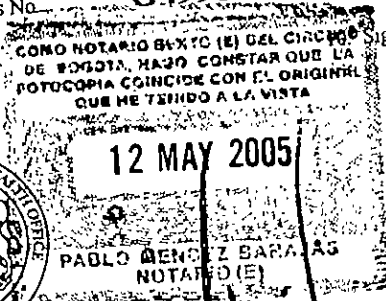
2. Has been signed by **Martin E Buchner**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté
6. the/le 26 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. **G499865**

9. Stamp:
timbre.



Signature: **M. Monaghan**

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.

Los abajo firmados, **GLAXO GROUP LIMITED**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Inglaterra y Gales..

con domicilio en **Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford Middlesex UB6 0NN
Inglaterra**

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

Los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, 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, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a arbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno tanto 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 licitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier otro que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

do y firmado

The undersigned, **GLAXO GROUP LIMITED**, a corporation organized and existing under the laws of England and Wales.

domiciled at **Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford Middlesex UB6 0NN
Great Britain**

hereby appoint, **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, of Bogotá, 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.

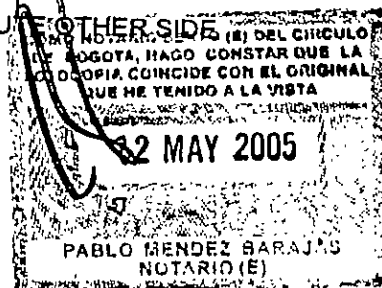
Doctors **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, 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, file oppositions; to 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 in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, 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 appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or 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 **23 AUG 2004**

Peter John GIDDINGS as Attorney and
Authorised Official

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE



~~Section 9 Publications~~
~~Section 10 Publications~~

Expediente No		06023403	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: Sobre con Arte Píxel

7

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente HKQ/PB60500	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/EP2004/010319	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 10/09/2004	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 13/09/2003
Solicitante GLAXO GROUP LIMITED		
Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de <u>4</u> hojas. ☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.		
1. Bases del reporte a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem. ☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)) b. ☐ Respecto a una secuencia de ácido nucleótido y/o amino revelado en la solicitud internacional, ver casilla I. 2. ☐ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Recuadro II). 3. ☐ Falta unidad de invención (ver Recuadro III). 4. Respecto al título, ☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante. ☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lea así. 5. Respecto al resumen, ☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante. ☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad. 6. Respecto a los dibujos, a. la figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No. _____ ☐ como lo sugirió el solicitante. ☐ como lo sugirió la Autoridad, porque el solicitante no sugirió una figura ☐ como lo sugirió la autoridad, porque esta figura caracteriza mejor a la invención- b. ☐ Ninguna de las figuras se publicará en el resumen.		

10 **REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/010319

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC7 C07D209/48 C07D239/54 C07D405/10 C07D403/10 A61K31/505
A61K31/4035 A61K31/506 A61P29/00

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

B. CAMPOS BUSCADOS

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

IPC7 C07D A61K

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

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

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

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	NATCHUS MICHAEL G ET AL: "Desarrollo de nuevos inhibidores de MMP basados en Acido carboxílico derivados de propargilglicinas funcionalizados" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 44, 2001, páginas 1060-1071, XP002213365 ISSN: 0022-2623 documento completo ----- --/--	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

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

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

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

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

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

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

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

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

8 de diciembre de 2004

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

21/12/2004

Nombre y dirección de correo de ISA

European Patent Office, 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

Scruton-Evans, I

1/ **REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/010319

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación N.º.
P,A	MORALES R ET AL : "Estructuras cristalinas de inhibidores quelantes diferentes de Zn novedosos enlazados a MMP-12" JOURNAL OF MOLECULAR BIOLOGY, LONDON, GB, vol. 341, no. 4, 20 de agosto de 2004 (2004-08-20), páginas 1063-1076, XP004523893 ISSN:0022-2836 ver compuesto PD0359601 -----	1-10
A	WO 02/083642 A (BOEHRINGER-INGELHEIM PHARMA) 24 de octubre de 2002 (2002-10-24) documento completo -----	1-10
P,A	WO 2004/012663 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO ; MADUSKUIE THOMAS P (US)) 12 de febrero de 2004 (2004-02-12) documento completo -----	1-10
A	WO 97/43238 A (BRITTELLI DAVID R; ZANDT MICHAEL VAN (US); DIXON BRIAN R (US); BAYER) 20 de noviembre 1997 (1997-11-20) ver fórmula general y (c) para r16 -----	1-10
A	H HASHIZUME: "Síntesis y actividad biológica de nuevos inhibidores de 3-hidroxi-3-metil glutaril-CoA-sintasa" CHEM PHARM BULL, vol. 42, no. 10,1994, páginas 2097-2107, XP001204353 ver compuesto 28c -----	1-10

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference HKQ/PB60500	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2004/010319	International filing date (day/month/year) 10/09/2004	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 13/09/2003
Applicant GLAXO GROUP LIMITED		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

b. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box II).

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box III).

4. With regard to the **title**,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regards to the **drawings**,

a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/010319

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D209/48 C07D239/54 C07D405/10 C07D403/10 A61K31/505
A61K31/4035 A61K31/506 A61P29/00

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

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, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
A	NATCHUS MICHAEL G ET AL: "Development of New Carboxylic Acid-Based MMP Inhibitors Derived from Functionalized Propargylglycines" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 44, 2001, pages 1060-1071, XP002213365 ISSN: 0022-2623 the whole document ----- -/--	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.
- *Δ* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 December 2004

Date of mailing of the international search report

21/12/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentleu 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Scruton-Evans, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/010319

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	MORALES R ET AL: "Crystal Structures of Novel Non-peptidic, Non-zinc Chelating Inhibitors Bound to MMP-12" JOURNAL OF MOLECULAR BIOLOGY, LONDON, GB, vol. 341, no. 4, 20 August 2004 (2004-08-20), pages 1063-1076, XP004523893 ISSN: 0022-2836 see compound PD0359601 -----	1-10
A	WO 02/083642 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 24 October 2002 (2002-10-24) the whole document -----	1-10
P,A	WO 2004/012663 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO ; MADUSKUIE THOMAS P (US)) 12 February 2004 (2004-02-12) the whole document -----	1-10
A	WO 97/43238 A (BRITTELLI DAVID R ; ZANDT MICHAEL VAN (US); DIXON BRIAN R (US); BAYER) 20 November 1997 (1997-11-20) see general formula and (c) for r16 -----	1-10
A	H HASHIZUME: "synthesis and biological activity of new 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA-synthase inhibitors" CHEM PHARM BULL, vol. 42, no. 10, 1994, pages 2097-2107, XP001204353 see compound 28c -----	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/010319

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02083642 A	24-10-2002	WO 02083642 A1 EP 1381594 A1	24-10-2002 21-01-2004
WO 2004012663 A	12-02-2004	WO 2004012663 A2 US 2004063698 A1	12-02-2004 01-04-2004
WO 9743238 A	20-11-1997	AU 727648 B2 AU 3121997 A CA 2253869 A1 CN 1225622 A EP 0912487 A1 HR 970246 A1 ID 20291 A JP 3417951 B2 JP 11509870 T TW 467892 B WO 9743238 A1 US 5932577 A ZA 9704032 A	21-12-2000 05-12-1997 20-11-1997 11-08-1999 06-05-1999 30-04-1998 19-11-1998 16-06-2003 31-08-1999 11-12-2001 20-11-1997 03-08-1999 19-02-1998

(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

24 de marzo de 2005 (24.03.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2005/026120 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 209/48,
2 39/54, 405/10, 403/10, A61K 31/505, 31/4035, 31/506,
A61P 29/00

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2004/010319

(22) Fecha de Registro Internacional: 10 de septiembre de 2004
(10.09.2004)

(81) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera, para toda clase de protección nacional requerida): 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.

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
0321538.1 13 de septiembre de 2003 (13.09.2003) GB

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto Estados Unidos): **GLAXO GROUP LIMITED** [GB/GB]; Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos solamente): **GAINES, Simon** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB). **HOLMES, Ian, Peter** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB). **MARTIN, Stephen, Lewis** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB). **WATSON, Stephen, Paul** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB).

(74) Agente: **QUILLIN, Helen**; GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property (CN925.1), 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS (GB).

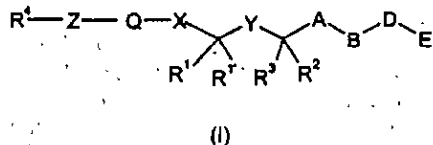
(84) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera, para toda clase de protección regional requerida): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, 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).

Publicado:

- con reporte de búsqueda internacional

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

(54) Título: : INHIBIDORES DE METALOPROTEINASA DE MATRIZ



TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

De la
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

19

Para:		PCT	
ver forma PCT/ISA/220		OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL (PCT Regla 43bis.1)	
		Fecha de envío por correo (día/mes/año) ver forma PCT/ISA/220 (segunda página)	
Registro de referencia del solicitante o agente ver forma PCT/ISA/220		PARA FUTURAS ACCIONES Ver el párrafo 2 a continuación	
Solicitud Internacional No.	Fecha de registro internacional (día/mes/año)	Fecha de prioridad (día/mes/año)	
PCT/EP2004/010319	10.09.2004	13.09.2003	
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D209/48, C07D239/54, C07D405/10, C07D403/10, A61K31/505, A61K31/4035, A61K31/506, A61P29/00			
Solicitante			
GLAXO GROUP LIMITED			
1. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: ☒ Casilla No. I Bases del Reporte ☒ Casilla No. II Prioridad ☒ Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. ☐ Casilla No. IV Falta de unidad de invención ☒ Casilla No. V Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación. ☒ Casilla No. VI Ciertos documentos citados ☐ Casilla No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional ☐ Casilla No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional			
2. ACCIONES FUTURAS Si se hace una demanda para examen preliminar internacional, esta opinión generalmente será considerada como una opinión escrita de la Autoridad Examinadora Preliminar ("IPEA"). Sin embargo, esto no aplica cuando el solicitante escoge una Autoridad diferente a ésta para que sea la IPEA y la IPEA escogida le ha notificado a la Oficina Internacional de conformidad con la Regla 66.1bis(b) que no se considerarán las opiniones escritas de esta Autoridad Examinadora Preliminar. Si esta opinión es, según se estipula anteriormente, considerada una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a presentar ante la IPEA una respuesta escrita junto, cuando sea apropiado, con modificaciones, antes de la fecha de expiración de tres meses desde la fecha de envío por correo de la Forma PCT/ISA/220 o antes de la fecha de expiración de 22 meses desde la fecha de prioridad, la que expire más tarde. Para opciones futuras, ver la Forma PCT/ISA/220			
3. Para detalles adicionales, ver las notas a la Forma PCT/ISA/220			
Nombre y dirección de correo de ISA:		Funcionario Autorizado	
European Patent Office D-80298 Munich Tel +49 89 2399-0 Tx:523656 epmu d Fax: +49 89 2399-4465		Scruton-Evans, I Teléfono No. +49 89 2399-8272	

Forma (PCT/ISA/237) (Carátula) (Enero de 2004)

22

Casilla No. I. Bases de la opinión

1. Respecto al idioma, esta opinión se ha establecido según la solicitud internacional en el idioma en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo bajo este ítem.

☐ Esta opinión se ha establecido según una traducción del idioma original al siguiente idioma, que es el idioma de una traducción proporcionada para la búsqueda internacional (bajo las Reglas 12.3 y 23.1(b))

2. Respecto a cualquier nucleótido y/o secuencia aminoácida revelada en la solicitud internacional y necesaria para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido según:

a. tipo de material:

- ☐ un listado de secuencia
☐ tabla(s) relacionada con el listado de secuencia

b. formato de material:

- ☐ en formato escrito
☐ en formato legible por computador

c. tiempo de presentación/suministro:

- ☐ contenido en la solicitud internacional según se registró
☐ registrada junto con la solicitud internacional en formato legible por computador
☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad para la búsqueda.

3. ☐ Además, en el caso en que más de una versión o copia de un listado de secuencia y/o tabla relacionada con ello se haya registrado o proporcionado, las declaraciones requeridas de que la información en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a aquella en la solicitud según se presentó o no va más allá de la solicitud según se registró, según lo apropiado, fueron suministradas.

4. Comentarios adicionales:

Casilla No. II Prioridad

1. ☒ No se ha presentado el siguiente documento:

☒ copia de la solicitud anterior cuya prioridad se ha reivindicado (Regla 43bis.1 y 66.7(a)).

☐ traducción de la solicitud anterior cuya prioridad se ha reivindicado (Regla 43bis.1 y 66.7(b)).

Por consiguiente, no ha sido posible considerar la validez de la reivindicación de prioridad. Sin embargo, se ha establecido esta opinión sobre el supuesto de que la fecha relevante es la fecha de la prioridad reivindicada.

2. ☐ Se ha establecido esta opinión como si no se hubiese reivindicado ninguna prioridad debido al hecho de que se ha encontrado que la reivindicación de prioridad es inválida (Reglas 43bis.1 y 64.1). Por consiguiente, para los fines de esta opinión, se considera que la fecha de registro internacional indicada anteriormente es la fecha relevante.

3. ☐ No ha sido posible considerar la validez de la reivindicación de la prioridad porque una copia del documento de la prioridad no había sido requerido por la ISA en el tiempo que la búsqueda fue conducida (Regla 17.1) Sin embargo esta opinión no ha sido establecida en la asunción que la fecha relevante es la fecha de la prioridad reivindicada.

4. Observaciones adicionales, si es necesario:

Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial

Las preguntas de si la invención reivindicada parece ser novedosa, comprender un paso inventivo (ser no obvia) o ser aplicable industrialmente no se han examinado respecto a:

- ☐ toda la solicitud internacional,
☒ reivindicaciones Nos. 7,1,6-10 (parcialmente)

porque:

- ☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 7 se relacionan con la siguiente materia objeto que no requiere un examen preliminar internacional (*especifique*):

ver hoja separada

- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique los elementos particulares a continuación*) de dichas reivindicaciones Nos. son tan poco claros que no se podría formar una opinión significativa (*especifique*):

- ☐ las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones Nos. son sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no se podría formar una opinión significativa.

- ☒ no se ha establecido ningún reporte de búsqueda internacional para toda la solicitud o para dichas reivindicaciones Nos. 1,6-10 (en parte)

- ☐ El nucleótido y/o lista de secuencia aminoácida no cumple con el estándar proporcionado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que:

la forma escrita

- ☐ no se ha proporcionado

- ☐ no cumple con el estándar

el formato legible por computador

- ☐ no se ha proporcionado

- ☐ no cumple con el estándar

- ☐ las tablas relacionadas con el nucleótido y/o lista de secuencia aminoácida, si están en formato legible por computador únicamente, no cumplen con los requerimientos técnicos proporcionados en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.

- ☐ Ver la hoja separada para más detalles.

Casilla No. V Afirmación razonada bajo la Regla 43 bis. 1 (a)(i) 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 1-10
No: Reivindicaciones

Aplicabilidad industrial (IA) Si: Reivindicaciones 1-6, 8-10
No: Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones
ver hoja separada

CASILLA No. VI Ciertos documentos citados

1. Ciertos documentos publicados (Regla 43 bis. 1 y 70.10)
y /o

2. Revelaciones no escritas (Regla 43bis.1 y 70.9)

ver forma 210

Re Item III

No se establece opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.

La reivindicación 7 está relacionada con la materia objeto considerada por esta Autoridad como cubierta por las provisiones de la Regla 67.1(iv) PCT. En consecuencia no se formulará ninguna opinión con respecto a la aplicabilidad industrial del objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I) PCT).

La presente reivindicación 1 está relacionada con un número extremadamente grande de posibles compuestos. Sin embargo, se encuentra soporte (y revelación) en el sentido del Artículo 6 PCT (y 5) solamente para una proporción muy pequeña de los compuestos reivindicados (ver ejemplos y formulas 1a-d). El no cumplimiento con las provisiones sustantivas es de tal extensión que la búsqueda se realizó tomando en consideración este no cumplimiento para determinar la extensión de la búsqueda de la reivindicación 1 (Lineamientos de PCT, 9.19 y 9.23). Así, la búsqueda fue restringida a los compuestos de las reivindicaciones 2-5, i.e., formulas 1a-1d, su uso, una composición que los contiene y sus procesos de preparación. Esta opinión escrita es entonces válida para las reivindicaciones 1 parcialmente, 2-5 totalmente y 6-10 parcialmente.

Re Item V

Declaración razonada con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que soportan dicha declaración.

Se hace referencia a los siguientes documentos citados en el reporte de búsqueda, en esta comunicación:

- D1: NATCHUS MICHAEL G ET AL: "Desarrollo de nuevos inhibidores de MMP basados en Acido carboxílico derivados de propargilglicinas funcionalizados" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 44, 2001, páginas 1060-1071, XP002213365 ISSN: 0022-2623
- D2: WO 02/083642 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) Octubre 24 de 2002 (2002-10-24)
- D3: WO 97/43238 A (BRITTELLI DAVID R; ZANDT MICHAEL VAN (US); DIXON BRIAN R (US); BAYER) Noviembre 20 de 1997 (1997-11-20)
- D4: H HASHIZUME: "Síntesis y actividad biológica de nuevos inhibidores de 3-hidroxi-3-metil glutaril-CoA-sintasa"

CHEM PHARM BULL. Vol. 42, no. 10, 1994, páginas 2097-2107, XP001204353

Con respecto al requerimiento de novedad (Artículo 33(2) de la PCT), los compuestos de las formulas 1a-1d difieren de los de D1-D3 en la combinación de las mitades hidroxí, carboxílica y arilo. D4 revela un compuesto 28c que difiere en la mitad CPh3 y la mitad naftilo. Parece entonces que el artículo 33(2) de la PCT ha sido satisfecho.

Con respecto al requerimiento de nivel inventivo (Artículo 33(3) de la PCT), los compuestos de la presente solicitud están descritos que son inhibidores de MMP, y se ha dado un rango de actividad general para los ejemplos 1-12 en la página 15 de la descripción. Los inhibidores de MMP son conocidos de D1-D3, todos los cuales contienen algunos elementos de los compuestos de la presente solicitud 1a-1d, pero no se puede decir con ningún grado de precisión que el experto en la técnica, enfrentado con el problema de proveer compuestos novedosos adicionales con una actividad inhibidora de MMP, hubiera sido conducido en forma ambigua a preparar los compuestos de estas formulas, esperando que tengan la actividad deseada. Así, no se puede considerar que el Artículo 33(3) de la PCT ha sido satisfecho por los compuestos preparados y probados, y una generalización razonable de estos. Sin embargo, se considera que el uso del término "sustituido" y "heteroarilo" sin limitación introduce posibilidades a la reivindicación para la cual no es evidente una equivalencia con los compuestos probados.

Para la evaluación de la presente reivindicación 7 sobre la pregunta si es aplicable industrialmente, no existe un criterio unificado en los Estados Contratantes de PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable el objeto de las reivindicaciones para el uso de un compuesto en un tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo, reivindicaciones a un compuesto conocido para uso primero en un tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico

Re Item VI

Ciertos documentos citados

Ciertos documentos publicados

OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
(HOJA SEPARADA)

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/010319

Solicitud No.	Fecha	de Fecha	de Fecha de prioridad
Patente No.	Publicación	Radicación	(reivindicación válida)
	(día/mes/año)	(día/mes/año)	(día/mes/año)
WO2004012663	12.02.2004	31.07.2003	01.08.2002

MORALES R ET AL: "Estructuras cristalinas de inhibidores quelantes diferentes de Zn
novedosos enlazados a MMP-12" JOURNAL OF MOLECULAR BIOLOGY, LONDON, GB, vol.
341, no. 4, Agosto 20 de 2004 (2004-08/20), páginas 1063-1076, XP004523893 ISSN:0022-2836

PATENT COOPERATION TREATY

22

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No. PCT/EP2004/010319	International filing date (day/month/year) 10.09.2004	Priority date (day/month/year) 13.09.2003
--	--	--

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07D209/48, C07D239/54, C07D405/10, C07D403/10, A61K31/505, A61K31/4035, A61K31/506, A61P29/00

Applicant
GLAXO GROUP LIMITED

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Scruton-Evans, I Telephone No. +49 89 2399-8272 
---	---

23

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2004/010319

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
 - ☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).
2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ in written format
 - ☐ in computer readable form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in computer readable form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**International application No.
PCT/EP2004/010319

Box No. II Priority

1. ☒ The following document has not been furnished:☒ copy of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43bis.1 and 66.7(a)).☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43bis.1 and 66.7(b)).

Consequently it has not been possible to consider the validity of the priority claim. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date is the claimed priority date.

2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.3. ☐ It has not been possible to consider the validity of the priority claim because a copy of the priority document was not available to the ISA at the time that the search was conducted (Rule 17.1). This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date is the claimed priority date.

4. Additional observations, if necessary:

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

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. 7,1,6-10(partly)

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 7 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 whole application or for said claims Nos. 1,6-10(partly)
- ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:
 - the written form ☐ has not been furnished
 - ☐ does not comply with the standard
 - the computer readable form ☐ has not been furnished
 - ☐ does not comply with the standard
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/EP2004/010319

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(I) 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	1-10
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-6,8-10
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43*bis*.1 and 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rules 43*bis*.1 and 70.9)

see form 210

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2004/010319

Re Item III

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

Claim 7 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).

The present claim 1 relates to an extremely large number of possible compounds. Support (and disclosure) in the sense of PCT Article 6 (and 5) is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds claimed (see examples and formulae 1a-d). The non-compliance with the substantive provisions is to such an extent that the search was performed taking into consideration this non-compliance in determining the extent of the search of claim 1 (PCT Guidelines, 9.19 and 9.23). Thus the search was restricted to the compounds of claims 2-5, i.e. formulae 1a-1d, their use, a composition containing them and their process of preparation. This written opinion is thus valid for claims 1 partly, 2-5 fully and 6-10 partly.

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

The following documents cited in the search report are referred to in this communication;

- D1: NATCHUS MICHAEL G ET AL: "Development of New Carboxylic Acid-Based MMP Inhibitors Derived from Functionalized Propargylglycines" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 44, 2001, pages 1060-1071, XP002213365 ISSN: 0022-2623
- D2: WO 02/083642 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA) 24 October 2002 (2002-10-24)
- D3: WO 97/43238 A (BRITTELLI DAVID R ; ZANDT MICHAEL VAN (US); DIXON BRIAN R (US); BAYER) 20 November 1997 (1997-11-20)
- D4: H HASHIZUME: "synthesis and biological activity of new 3-hydroxy-3-

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2004/010319

methyglutaryl-CoA-synthase inhibitors" CHEM PHARM BULL, vol. 42, no.
10, 1994, pages 2097-2107, XP001204353

With regard to the requirement for novelty (Article 33(2) of the PCT), the compounds of formulae 1a-1d differ from those of D1-D3 in the combination of the hydroxy, carboxylic and aryl moieties. D4 discloses a compound 28c which differs in the CPh₃ moiety and the naphthyl moiety. Article 33(2) of the PCT thus appears to have been satisfied.

With regard to the requirement for inventive step (Article 33(3) of the PCT), the compounds of the present application are described as being MMP inhibitors, and a general activity range has been given for the examples 1-12 on page 15 of the description. MMP inhibitors are known from D1-D3, all of which contain some elements of the present application compounds 1a-1d, but it cannot be said with any degree of accuracy that the man skilled in the art, faced with the problem of providing further novel compounds with an MM inhibitory activity would have been unambiguously led to prepare the compounds of these formulae, expecting them to have the desired activity. Thus Article 33(3) of the PCT can be considered to have been satisfied for the compounds prepared and tested, and a reasonable generalisation thereof. However, the use of the term "substituted" and "heteroaryl" without limitation are considered to introduce possibilities into the claim for which an equivalence with the tested compounds is not evident.

For the assessment of the present claim 7 on the question whether it is industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, 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.

Re Item VI

Certain documents cited

Certain published documents

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.
PCT/EP2004/010319

Application No Patent No	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
WO2004012663	12.02.2004	31.07.2003	01.08.2002

MORALES R ET AL: "Crystal Structures of Novel Non-peptidic, Non-zinc Chelating Inhibitors Bound to MMP-12" JOURNAL OF MOLECULAR BIOLOGY, LONDON, GB, vol. 341, no. 4, 20 August 2004 (2004-08-20), pages 1063-1076, XP004523893 ISSN: 0022-2836

INHIBIDORES DE METALOPROTEINASA DE MATRIZ

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DELA INVENCION

Se describen compuestos de la fórmula (I): en donde: A representa enlace, C₁₋₆alquil o CH=CH-C₁₋₄alquil; B representa enlace, O, S, SO, SO₂, CO, CR⁷R⁸, CO₂R¹⁴, CONR¹⁴R¹⁵, N(COR¹⁴)(COR¹⁵), N(SO₂R¹⁴) (COR¹⁵) o NR¹⁴R¹⁵; D representa enlace, o C₁₋₆alquil; E representa aril sustituido o heteroaril sustituido o no sustituido; Q representa un anillo aril o heteroaril opcionalmente sustituido de 5-o 6-miembros; X representa O, S, SO, SO₂, CO, CNR⁵, CNOR⁵, CNNR⁵R⁶, NR¹¹ o CR⁷R⁸; Y representa CR⁵OR¹¹, CR⁵SR¹¹, NOR⁵, CR⁵NR⁶R¹¹, SO, SO₂, CO, CNR⁵, CNOR⁵ o CS; R¹ y R^{1'} cada uno representa independientemente H, C₁₋₆alquil o C₁₋₄alquilaril; R² representa CO₂R¹², CH₂OR¹² o CONR¹²R¹³, CONR¹²OR¹³, NR¹²COR¹³, SR¹², PO(OH)₂, PONHR¹² o SONHR¹²; R³ representa H, C₁₋₆alquil o C₁₋₄alquilaril; R⁴ representa heteroaril o aril opcionalmente sustituido; Z representa un enlace, CH₂, O, S, SO, SO₂, NR⁵, OCR⁵R⁶, CR⁹R¹⁰O o Z, R⁴ y Q juntos forman un grupo tricíclico fusionado opcionalmente sustituido; R⁵ y R⁶ cada uno representa independientemente H, C₁₋₆alquil o C₁₋₄alquilaril; R⁷ y R⁸ cada uno representa independientemente H, halo, C₁₋₆alquil o C₁₋₄alquilaril; R⁹ y R¹⁰ cada uno representa independientemente H, C₁₋₆alquil opcionalmente sustituido por halo, ciano, OR¹¹ o NR⁶R¹¹, C₁₋₄alquilaril opcionalmente sustituido por halo, ciano, OR¹¹ o NR⁶R¹¹, OR¹¹ o, junto con el N al cual se unen, R⁹ y R¹⁰ forman un grupo heterocíclico; R¹¹ representa H, C₁₋₆alquil, C₁₋₄alquilaril o COR⁵; R¹² y R¹³ cada uno representa independientemente H, C₁₋₃alquil, C₁₋₃alquilaril o C₁₋₃alquilheteroaril o, junto con la funcionalidad a la cual se unen, R¹² y R¹³ forman un grupo heterocíclico; R¹⁴ y R¹⁵ cada uno representa independientemente H, C₁₋₆alquil, C₁₋₄alquilaril o C₁₋₄alquilheteroaril o junto con la funcionalidad a la cual se unen R¹⁴ y R¹⁵ forman un grupo heterocíclico fusionado o heterocíclico; y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos, procesos para su preparación, formulaciones farmacéuticas que los contienen y su uso como inhibidores de enzimas de metaloproteinasa de matriz (MMPs).

INHIBIDORES DE METALOPROTEINASA DE MATRIZ

Esta invención se refiere a nuevos compuestos químicos, procesos para su preparación, formulaciones farmacéuticas que los
5 contienen y su uso en terapia.

Los compuestos de la invención son inhibidores de enzimas de metaloproteinasa matriz.(MMPs).

Las enzimas de metaloproteinasa matriz juegan un papel importante en la degradación del componente matriz extracelular y remodelado. Ejemplos de MMPs incluyen colagenasa 1, 2 y 3, gelatinasa A y B, estromelisina 1, 2 y 3, matrilisina, macrófago metaloelastasa, enamelisina y MMP tipo membrana 1,2, 3 y 4. Las
10 enzimas se secretan por células de tejido conectivo y células inflamatorias. La activación de enzima no puede solamente iniciar el
15 daño del tejido sino que también induce la infiltración de la célula inflamatoria incrementada en el tejido, conduciendo a más producción de enzima y daño de tejido subsiguiente. Por ejemplo, los fragmentos de elastina producidos por la degradación de MMP se cree que estimulan la inflamación al atraer a los macrófagos al sitio de
20 actividad MMP. La inhibición de MMPs proporciona un medio para tratar los estados de enfermedad en donde la actividad de metaloproteasa inapropiada resulta en la degradación de tejido conectivo e inflamación.

En un aspecto, la presente invención proporciona
25 compuestos de la fórmula (I):



En donde:

- 40

₄alquilaril;

R⁷ y R⁸ cada uno representa independientemente H, halo, C₁₋₆alquil o C₁₋₄alquilaril;

R⁹ y R¹⁰ cada uno representa independientemente H, C₁₋₆alquil
5 opcionalmente substituido por halo, ciano, OR¹¹ o NR⁶R¹¹, C₁₋₄alquilaril opcionalmente substituido por halo, ciano, OR¹¹ o NR⁶R¹¹, OR¹¹ o, junto con el N al cual se unen, R⁹ y R¹⁰ forman un grupo heterocíclico opcionalmente conteniendo uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de O, N y S;

10 R¹¹ representa H, C₁₋₆alquil, C₁₋₄alquilaril o COR⁵;

R¹² y R¹³ cada uno representa independientemente H, C₁₋₃alquil, C₁₋₃alquilaril o C₁₋₃alquilheteroaril o, junto con la funcionalidad a la cual se unen, R¹² y R¹³ forman un grupo heterocíclico opcionalmente conteniendo uno o más átomos adicionales seleccionados de C, O, N

15 y S;

R¹⁴ y R¹⁵ cada uno representa independientemente H, C₁₋₆alquil, C₁₋₄alquilaril o C₁₋₄alquilheteroaril o junto con la funcionalidad a la cual se unen R¹⁴ y R¹⁵ forman un grupo heterocíclico fusionado o heterocíclico que puede contener uno o más átomos adicionales

20 seleccionados de C, O, N y S; y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos.

Referencias a 'aril' incluyen referencias a anillos aromáticos carbocíclicos monocíclicos (por ejemplo, fenil) y anillos aromáticos carbocíclicos bicíclicos (por ejemplo, naftil) y referencias a
25 'heteroaril' incluyen referencias a anillos aromáticos heterocíclicos

AT

mono-y bicíclicos conteniendo 1-3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. En un grupo aromático heterocíclico bicíclico puede haber uno o más heteroátomos en cada uno de los anillos, o solamente en un anillo. Ejemplos de anillos aromáticos heterocíclicos monocíclicos incluyen piridinil, pirimidinil, tiofenil, furanil, pirrolil, oxazolil, isoxazolil, oxadiazolil, tiazolil, tiadiazolil, uracil o imidazolil, y ejemplos de anillos aromáticos heterocíclicos bicíclicos incluyen benzofuranil, benzimidazolil, quinolinil o indolil. Los anillos aromáticos heterocíclicos y carbocíclicos pueden opcionalmente substituirse, por ejemplo, por uno o más grupos C_{1-6} alquil, C_{2-6} alquenil, halógeno, C_{1-6} alcoxi, ciano, hidroxil, nitro, amino, $-N(CH_3)_2$, $-NHCOC_{1-6}$ alquil, $-OCF_3$, $-CF_3$, $-COOC_{1-6}$ alquil, $-OCHCF_2$, $-SCF_3$, $-CONR_6R_7-SO_2N(CH_3)_2$, $-SO_2CH_3$ o $-SCH_3$, o por anillos heterocíclicos o cicloalquil fusionados que pueden substituirse ellos mismos, por ejemplo, por grupos carbonilo.

Referencias a 'alquil' incluyen referencias tanto a isómeros alifáticos de cadena ramificada como de cadena recta del alquil correspondiente. Se apreciará que las referencias a alquileo y alcoxi deben interpretarse de manera similar.

De manera adecuada A representa enlace o C_{1-6} alquil, tal como C_2 o C_3 alquil.

De manera adecuada B representa enlace.

De manera adecuada D representa metileno o enlace, preferentemente enlace.

Por ejemplo, A-B-D pueden representar de manera

adecuada $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

Los sustituyentes opcionales para E incluyen uno o más grupos C_{1-8} alquil, C_{2-8} alquenil, halógeno, C_{1-8} alcoxi, ciano, hidroxil, nitro, amino, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCOC}_{1-6}$ alquil, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{COOC}_{1-6}$ alquil, 5 $-\text{OCHCF}_2$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ o $-\text{SCH}_3$, o por anillos heterocíclicos o cicloalquilo fusionados que pueden ellos mismos substituirse, por ejemplo, por grupos carbonil.

En un subgrupo de los compuestos de acuerdo con la invención, E representa heteroaril de 5 a 6 miembros substituido o no 10 substituido tal como grupo heteroaromático que contiene nitrógeno, por ejemplo, uracil.

En un subgrupo adicional de compuestos de acuerdo a la invención E representa aril, tal como fenil, substituido por un anillo heterocíclico substituido o no substituido fusionado, tal como un anillo 15 heterocíclico que contiene nitrógeno. Ejemplos de este subgrupo son los compuestos de acuerdo a la invención en donde E representa eftalamido

Los sustituyentes opcionales adecuados para Q incluyen uno o más grupos C_{1-8} alquil, C_{2-8} alquenil, halógeno, C_{1-8} alcoxi, ciano, 20 hidroxil, nitro, amino, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCOC}_{1-6}$ alquil, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{COOC}_{1-6}$ alquil, $-\text{OCHCF}_2$, $-\text{SCF}_3$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ o $-\text{SCH}_3$. De manera más adecuada, Q representa fenil no substituido.

De manera adecuada, R^1 y $\text{R}^{1'}$ cada uno representa hidrógeno.

25 De manera adecuada R^2 representa CO_2R_{12} , tal como

CO₂H.

De manera adecuada R³ representa hidrógeno.

De manera adecuada R⁴ benzofuranil, fenil o pirimidinil.

Los substituyentes opcionales adecuados para R⁴ incluyen uno o más
5 grupos C₁₋₆alquil, C₂₋₆alquenil, halógeno, C₁₋₆alcoxi, ciano, hidroxil,
nitro, amino, -N(CH₃)₂, -NHCOC₁₋₆alquil, -OCF₃, -CF₃, -COOC₁₋₆alquil,
-OCHCF₂, -SCF₃, -CONR⁵R⁶, -SO₂N(CH₃)₂, -SO₂CH₃ o -SCH₃.
Preferentemente R⁴ representa fenil opcionalmente substituido o
pirimidinil opcionalmente substituido.

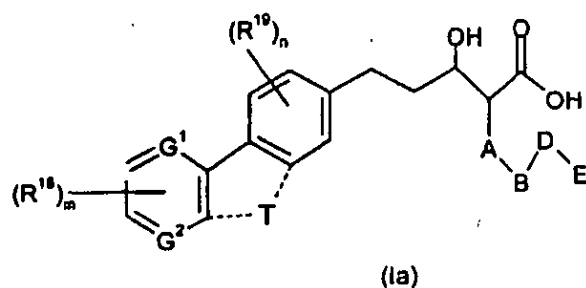
10 De manera adecuada X representa CH₂.

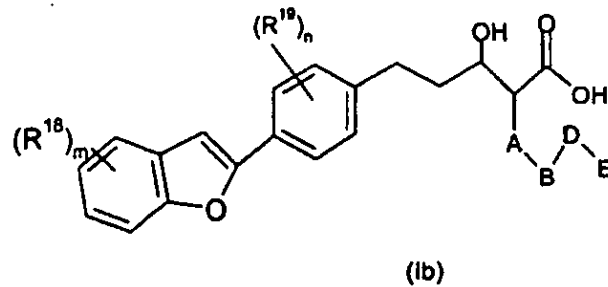
De manera adecuada Y representa CHOR¹¹, donde R¹¹
representa de manera adecuada H, C₁₋₆alquil o COR⁵.
Preferentemente R¹¹ representa H. R⁵ preferentemente representa C₁₋₆
alquil.

15 De manera adecuada Z representa un enlace, o Z, R⁴ y Q
juntos representan un grupo tricíclico fusionado.

Preferentemente, Z representa un enlace.

Un subgrupo de compuestos de la fórmula (I) se presenta
por la fórmula (Ia) y fórmula (Ib):





en donde:

T está ausente o representa O, S, NR^{16} o $\text{CR}^{16}\text{R}^{17}$;

---representa enlaces opcionales;

5 G^1 y G^2 cada uno representa independientemente CH o N;

A representa enlace, C_{1-6} alquil o $\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_{1-4}$ alquil;

B representa enlace, O, S, SO, SO_2 , CO, CR^7R^8 , CO_2R^{14} , $\text{CONR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{N}(\text{COR}^{14})(\text{COR}^{15})$, $\text{N}(\text{SO}_2\text{R}^{14})(\text{COR}^{15})$, $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$;

D representa enlace, o C_{1-6} alquil;

10 E representa aril sustituido o heteroaril sustituido o no sustituido;

R^{16} representa H, C_{1-6} alquil o C_{1-4} alquilaril;

R^{17} representa H o C_{1-6} alquil;

R^{18} y R^{19} cada uno representa independientemente halo, ciano, nitro, OR^{16} , SR^{16} , COR^{16} , $\text{NR}^{17}\text{COR}^{16}$, $\text{CONR}^{16}\text{R}^{17}$, fenoxi opcionalmente

15 sustituido o C_{1-6} alquil opcionalmente sustituido por OR^{16} ;

m y n cada uno representa independientemente 0 o un entero 1, 2 o 3;

y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos.

En compuestos de la fórmulas (la) y (lb), A representa de manera adecuada alquil, tal como C_{1-4} alquil, por ejemplo etil. De manera adecuada, B representa enlace. De manera adecuada D

20

representa enlace. De manera adecuada E representa heteroaril substituido o no substituido tal como heteroaril conteniendo nitrógeno, por ejemplo uracil, o E representa fenil substituido por un anillo heterocíclico substituido o no substituido fusionado, tal como

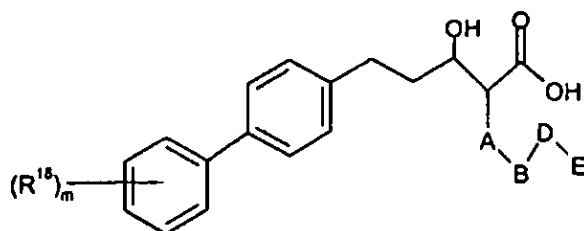
5 eftalimido.

Preferentemente n es 0 y m es 1.

Preferentemente R^{18} representa un para-substituyente seleccionado de NO_2 , C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcoxi, halo, SC_{1-6} alquil, CN y COC_{1-6} alquil.

10 Preferentemente, G^1 y G^2 son ambos CH o ambos N.

Un subgrupo adicional de compuestos de acuerdo a la invención se representa por compuestos de la fórmula (Ic):



(Ic)

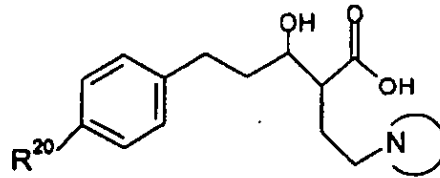
en donde A, B, D, E, R^{18} y m son como se define para las fórmulas

15 (Ia) y (Ib) anteriores; y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos.

En compuestos de la fórmula (Ic), A-B-D de manera adecuada representan $-CH_2-CH_2-$. De manera adecuada m representa 0 o 1. Cuando m es 1, R^{18} de manera adecuada representa un para-

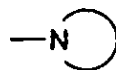
20 substituyente seleccionado de NO_2 , C_{1-6} alquil, C_{1-6} alcoxi, halo, SC_{1-6} alquil, CN, OCF_3 , o COC_{1-6} alquil.

Un subgrupo adicional de compuestos de acuerdo a la invención se representa por compuestos de la fórmula (Id):



(Id)

en donde R²⁰ representa un grupo heteroaril o aril sustituido o no sustituido seleccionado de fenil, benzofuraryl y pirimidinil; y



representa un grupo aril sustituido o heteroaril sustituido o no sustituido comprendiendo al menos un átomo de nitrógeno; y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos.

En compuestos de la fórmula (Id), R²⁰ de manera adecuada representa fenil, benzofuraryl no sustituido o pirimidinil no sustituido. Cuando R²⁰ representa fenil sustituido, de manera adecuada el anillo fenil será sustituido por un sustituyente único en la posición para. Los sustituyentes adecuados incluyen C₁₋₆alquil, C₂₋₆alquenil, halógeno, C₁₋₆alcoxi, ciano, hidroxil, nitro, amino, -N(CH₃)₂, -NHCOC₁₋₆alquil, -OCF₃, -CF₃, -CO₂C₁₋₆alquil, OCHCF₂, -SCF₃, -CONR⁵R⁶, -SO₂N(CH₃)₂, -SO₂CH₃ o -SCH₃, tal como ciano, COCH₃, OCF₃ y SCH₃.

Por el término "derivado fisiológicamente funcional" se

entiende un derivado químico de un compuesto de la fórmula (I) teniendo la misma función fisiológica que el compuesto libre de la fórmula (I), por ejemplo, al ser convertible en el cuerpo, e incluye cualquier éster, amida y carbamatos farmacéuticos, aceptables, sales y solvatos de compuestos de la fórmula (I) que, en la administración al recipiente, son capaces de proporcionar (directa o indirectamente) compuestos de la fórmula (I) o residuo o metabolito activos de los mismos.

Las sales adecuadas de los compuestos de la fórmula (I) incluyen sales y sales fisiológicamente aceptables que pueden no ser fisiológicamente aceptables pero pueden ser útiles en la preparación de compuestos de la fórmula (I) y sales fisiológicamente aceptables de los mismos. Si es apropiado, las sales de adición ácida pueden derivarse de ácidos orgánicos o inorgánicos, por ejemplo, hidroclo-
15 hidruros, hidrobromuros, sulfatos, fosfatos, acetatos, benzoatos, citratos, succinatos, lactatos, tartratos, fumaratos, maleatos, 1-hidroxi-2-naftoatos, palmoatos, metanosulfonatos, formatos o trifluoroacetatos.

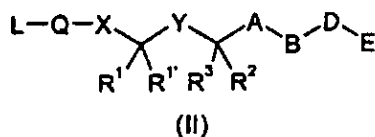
Ejemplos de solvatos incluyen hidratos.

20 Cuando los compuestos de la fórmula (I) contienen centros quirales, la invención se extiende a mezclas de enantiómeros (incluyendo mezclas racémicas) y diastereoisómeros así como también a enantiómeros individuales. Generalmente, se prefiere utilizar un compuesto de la fórmula (I) en la forma de un enantiómero
25 único purificado. Los compuestos enantioméricamente puros de la

fórmula (I) están disponibles a manera de síntesis quiralmente selectiva o a manera de separación quiral.

Los compuestos de la fórmula (I) y sales y solvatos de los mismos pueden prepararse por la metodología descrita de aquí en adelante, constituyendo un aspecto adicional de esta invención.

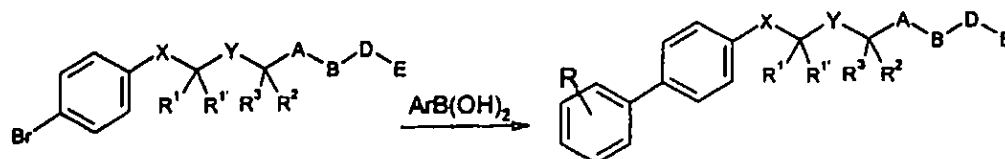
Un primer proceso (A) de acuerdo a la invención para preparar un compuesto de la fórmula (I) en donde Z representa un enlace comprende reaccionar un compuesto de fórmula (II):



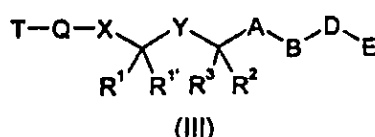
en donde R^1 , $\text{R}^{1'}$, R^2 , R^3 , $\text{R}^{3'}$, A, B, D, E, Q, X y Y son como se definen previamente para la fórmula (I) y L representa un grupo de salida, con un reactivo adecuado para introducir el grupo R^4 , tal como un compuesto $\text{R}^4\text{B}(\text{OH})_2$, de manera adecuada en la presencia de un catalizador, tal como un catalizador de metal noble, por ejemplo, paladio, y una base adecuada, tal como un carbonato de metal alcali, por ejemplo, carbonato de cesio. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un solvente adecuado, tal como un solvente orgánico polar, por ejemplo, formamida de dimetilo. Los grupos de salida adecuados representados por L incluyen haluros, especialmente bromuro o yoduro.

Por ejemplo, para la síntesis de un compuesto bifenilo (opcionalmente sustituido) de acuerdo a la invención (es decir, Q y R^4 son ambos fenil), un ácido borónico de fenilo puede reaccionarse

con ácido [(4-bromofenil)(metilsulfonil)amino]acético en la presencia de un catalizador adecuado:



Un segundo proceso (B) de acuerdo con la invención para preparar un compuesto de la fórmula (I) en donde Z representa O, S, SO, SO₂, o NR⁵, comprende reaccionar un compuesto de fórmula (III):

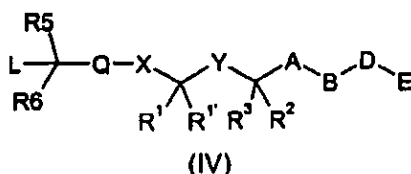


en donde Q, X, Y, R¹, R^{1'}, R², R³, A, B, D y E son como se definen previamente para la fórmula (I), y T representa OH, SH o NR⁶H, con un reactivo adecuado para introducir el grupo R⁴, tal como un compuesto R⁴-L, en donde L es un grupo de salida adecuado. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un solvente adecuado, tal como un solvente conteniendo un heteroátomo, por ejemplo, piridina en la presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo un catalizador de paladio (preferido para T = NR⁵H) o un catalizador de cobre (preferido para T = OH o SH). Los grupos de salida adecuados representados por L incluyen haluros, especialmente bromuro o yoduro.

Para compuestos en los cuales Z representa SO o SO₂, el compuesto de la fórmula (I) puede prepararse convenientemente por la preparación inicial del compuesto en el cual Z representa S,

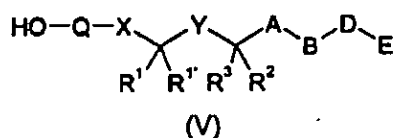
seguido por oxidación del sulfuro al sulfóxido o la sulfota. La etapa de oxidación puede llevarse a cabo utilizando métodos conocidos en la materia tal como oxidación con peróxido de hidrógeno en el caso de la sulfota, u oxidación con Oxone® (peroximonosulfato de potasio) en el caso del sulfóxido.

Un tercer proceso (C) de acuerdo a la invención para preparar un compuesto de la fórmula (I) en donde Z representa OCR^5R^6 , comprende reaccionar un compuesto de la fórmula (IV):



en donde Q, X, Y, R^1 , R^3 , R^5 , R^6 , A, B, D y E son como se definen previamente para la fórmula (I), con un reactivo adecuado para introducir el grupo $\text{R}^4\text{-O}$ tal como un compuesto $\text{R}^4\text{-OH}$. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un solvente adecuado, tal como un solvente de alcohol, por ejemplo, etanol, bajo condiciones básicas, por ejemplo en la presencia de un hidróxido acuoso tal como hidróxido de sodio. Grupos de salida adecuados representados por L incluyen haluros, especialmente bromuro o yoduro.

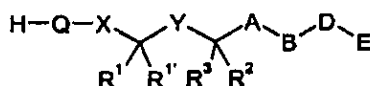
Un cuarto proceso (D) de acuerdo a la invención para preparar un compuesto de la fórmula (I) en donde Z representa $\text{CR}^5\text{R}^6\text{O}$, comprende reaccionar un compuesto de la fórmula (V):



en donde Q, X, Y, R¹, R^{1'}, R², R³, A, B, D y E son como se definen previamente para la fórmula (I), con un reactivo adecuado para introducir el grupo R⁴CR⁵R⁶ tal como un compuesto R⁴CR⁵R⁶-L, en donde L es un grupo de salida adecuado. La reacción se lleva a cabo

5 convenientemente en un solvente adecuado, tal como un solvente de alcohol, por ejemplo, etanol, bajo condiciones básicas, por ejemplo en la presencia de un hidróxido acuoso tal como hidróxido de sodio. Grupos de salida adecuados representados por L incluyen haluros, especialmente bromuro o yoduro.

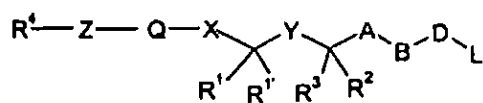
- 10 Un quinto proceso (E) de acuerdo a la invención para preparar un compuesto de la fórmula (I) en donde Z representa CH₂, comprende reaccionar un compuesto de la fórmula (VI):



(VI)

- 15 en donde Q, X, Y, R¹, R^{1'}, R², R³, A, B, D y E son como se definen previamente para la fórmula (I), con un reactivo adecuado para introducir el grupo R⁴CH₂, tal como un compuesto R⁴CH₂-L, en donde L es un grupo de salida adecuado, por ejemplo haluro, de manera adecuada en la presencia de un catalizador, por ejemplo un
- 20 catalizador ácido Lewis tal como AlCl₃. Una reacción Friedel-Crafts puede de acuerdo con lo anterior ser apropiado.

Un sexto proceso (F) de acuerdo a la invención para preparar un compuesto de la fórmula (I) comprende reaccionar un compuesto de la fórmula (VII)

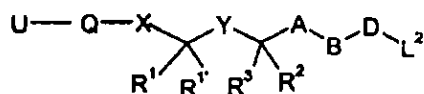


(VII)

en donde Q, X, Y, R¹, R^{1'}, R², R³, R⁴, A, B y D son como se definen previamente para la fórmula (I), con un reactivo adecuado para introducir el grupo E tal como un compuesto H-E. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un solvente adecuado, tal como un solvente aprótico, por ejemplo, dimetilformamida, bajo condiciones básicas, por ejemplo en la presencia de una base tal como hidruro de potasio. Grupos de salida adecuados representados por L incluyen haluros, tal como bromuro o yoduro, y grupos metilsulfoniloxi.

10 Un séptimo proceso (G) de acuerdo a la invención
comprende llevar a cabo un proceso seleccionado de procesos (A) a
(F) seguido por interconversión de uno o más grupos funcionales.
Procesos de interconversión incluyen procesos tales como oxidación,
reducción, sustitución, desprotección etc., estándar en la materia de
15 química sintética.

Compuestos de la fórmula (II), (III), (IV), (V) y (VI) pueden prepararse por reacción de compuestos de la fórmula (VIII):



(VIII)

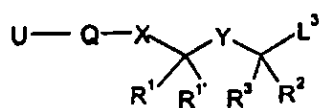
en donde Q, X, Y, R^1 , $R^{1'}$, R^2 , R^3 , A, B y D son como se definen
20 previamente para la fórmula (I) y U es L en el caso del compuesto (II),

51

T en el caso del compuesto (III), $L(R^5)(R^6)CH_2$ en el caso del compuesto (IV), OH en el caso del compuesto (V) y H en el caso del compuesto (VI), y L^2 representa un grupo de salida más lábil que L, con un compuesto de la fórmula E-H o una sal de la fórmula E-M⁺.

- 5 Grupos de salida adecuados representados por L^2 incluyen haluros, tal como bromuro o yoduro, y grupos metilsulfonilo. Alternativamente, un grupo de salida activado L^2 del tipo Mitsunobu puede generarse al reaccionar un alcohol correspondiente con diisopropilazodicarboxilato y trifenilfosfina; ese grupo de salida puede
- 10 entonces desplazarse por un anión E-M⁺ para generar el producto.

Compuestos de la fórmula (VIII) pueden a su vez prepararse por reacción de compuestos de la fórmula (IX):

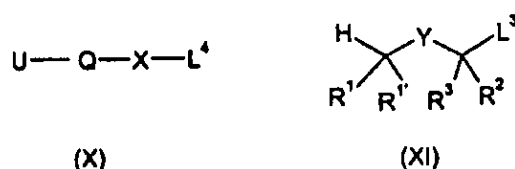


(IX)

- en donde Q, X, Y, R¹, R^{1'}, R² y R³ son como se definen previamente para la fórmula (I), U es como se define previamente para la fórmula (VIII) y L^3 representa un grupo de salida, con un compuesto de la fórmula H-A-B-D- L^2 . La reacción se lleva a cabo convenientemente en un solvente adecuado, tal como un solvente aprótico, por ejemplo, dimetilformamida en la presencia de un catalizador adecuado, por
- 20 ejemplo un hidruro de metal.

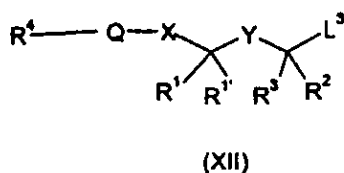
Compuestos de la fórmula (IX) pueden a su vez prepararse por reacción de compuestos de la fórmula (X) con

compuestos de la fórmula (XI):



en donde Q, X, Y, R¹, R^{1'}, R² y R³ son como se definen previamente para la fórmula (I), U es como se define previamente para la fórmula (VIII), L³ es como se define previamente para la fórmula (IX), y L⁴ representa un grupo de salida. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un solvente adecuado, tal como un solvente aprótico, por ejemplo, tetrahidrofuran en la presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo un hidruro de metal.

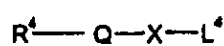
10 Análogamente, compuestos de la fórmula (VII) pueden prepararse por reacción de compuestos de la fórmula (XII):



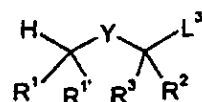
en donde Q, X, Y, R¹, R^{1'}, R², R³ y R⁴ son como se definen previamente para la fórmula (VII), y L³ representa un grupo de salida, con un compuesto de la fórmula H-A-B-D-L. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un solvente adecuado, tal como un solvente aprótico, por ejemplo, dimetilformamida en la presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo un hidruro de metal.

20 Compuestos de la fórmula (XII) pueden a su vez prepararse por reacción de compuestos de la fórmula (XIII) con

compuestos de la fórmula (XIV):



(XIII)



(XIV)

en donde Q, X, Y, R¹, R^{1'}, R², R³ y R⁴ son como se definen previamente para la fórmula (I) L³ es como se define previamente para la fórmula (XII), y L⁴ representa un grupo de salida. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un solvente adecuado, tal como un solvente aprótico, por ejemplo, tetrahidrofuran en la presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo un hidruro de metal.

Compuestos de la fórmula R⁴B(OH)₂, R⁴-L, R⁴-OH, R⁴CR⁵R⁶-L, R⁴CH₂-L, H-E, H-A-B-D-L², (X), (XI), (XIII) y (XIV) se conocen o pueden prepararse de compuestos conocidos por métodos familiares para aquellos expertos en la materia.

Dependiendo de la identidad del grupo X, grupo Y, grupo R², L, L², L³ y L⁴ puede ser preferible para uno o más de aquellos grupos a protegerse durante una o más etapas de la síntesis de un compuesto de la fórmula (I). Los grupos protectores adecuados se conocen por aquellos expertos en la materia. Grupos protectores pueden ser cualquier grupo protector adicional, por ejemplo como se describe en "Protective Groups in Organic Synthesis" por Theodora Greene and Peter G. M. Wuts (John Wiley and Sons Inc. 1999).

Los compuestos enantioméricos de la invención pueden obtenerse (a) por la separación de los componentes de la mezcla racémica correspondiente, por ejemplo, por cromatografía quiral,

métodos de resolución enzimática o preparación y separación adecuada de diastereoisómeros, (b) por síntesis directa de los materiales iniciales quirales, apropiados por los métodos descritos arriba, o (c) por métodos análogos a aquellos descritos arriba
5 utilizando reactivos quirales.

La conversión opcional de un compuesto de la fórmula (I) a una sal correspondiente puede efectuarse convenientemente por reacción con la base o ácido apropiados. La conversión opcional de un compuesto de la fórmula (I) en un solvato correspondiente u otro
10 derivado fisiológicamente aceptable puede efectuarse por métodos conocidos por aquellos expertos en la materia.

Compuestos de la fórmula (I) pueden ser útiles para el tratamiento de cualquier condición en la cual la inhibición de metaloproteínas matriz sería benéfica, especialmente en el
15 tratamiento de enfermedades inflamatorias y desórdenes autoinmunes.

Ejemplos de condiciones inflamatorias y desórdenes autoinmunes en los cuales los compuestos de la invención tienen efectos potencialmente benéficos incluyen enfermedades del tracto
20 respiratorio tales como asma (incluyendo reacciones asmáticas inducidas por alérgeno), fibrosis cística, bronquitis (incluyendo bronquitis crónica), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), síndrome de distensión respiratoria adulta (ARDS), inflamación pulmonar crónica, rinitis y desórdenes inflamatorios del tracto
25 respiratorio superior (URID), lesión del pulmón inducida por

ventilador, silicosis, sarcoidosis pulmonar, fibrosis pulmonar
idiomática, displasia broncopulmonar, artritis, por ejemplo, artritis
reumatoide, osteoartritis, artritis infecciosa, artritis psoriática, artritis
traumática, artritis rubéola, síndrome de Reiter, artritis por gota y falla
5 de articulación prostética, gota, sinovitis aguda, espondilitis y
condiciones inflamatorias no articulares, por ejemplo, síndrome de
disco intervertebral herniado/roto/colapsado, bursitis, tendinitis,
tenosinovítica, síndrome fibromiálgico y otras condiciones
inflamatorias asociadas con cadena filamentosa y cadena
10 musculoesquelética regional, desórdenes inflamatorios del tracto
gastrointestinal, por ejemplo, colitis ulcerativa, diverticulitis,
enfermedad de Crohn, enfermedades del intestino inflamatorio,
síndrome del intestino irritable y gastritis, esclerosis múltiple, lupus
sistémico eritematoso, escleroderma, exocrinopatía autoinmune,
15 encefalomiелitis autoinmune, diabetes, angiogénesis tumoral y
metástasis, cáncer incluyendo carcinoma de mama, colon, recto,
pulmón, riñón, ovario, estómago, útero, páncreas, hígado, oral,
laringeal y prostático, melanoma, leucina aguda y crónica,
enfermedad periodontal, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad
20 de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, epilepsia, degeneración
muscular, hernia inginal, degeneración retinal, retinopatía diabética,
degeneración macular, inflamación ocular, enfermedad de resorción
ósea, osteoporosis, osteopetrosis, injerto vs. reacción del huésped,
rechazos de aloinjerto, sepsis, endotoxemia, síndrome de ataque
25 tóxico, tuberculosis, neumonía críptogénica e intersticial usual,

meningitis bacteriana, caquexia sistémica, caquexia secundaria a infección o padecimiento, caquexia secundaria para síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), malaria, lepra, leishmaniasis, enfermedad de Lima, glomerulonefritis, glomeruloesclerosis, fibrosis renal, fibrosis del hígado, pancreatitis, hepatitis, endometriosis, dolor, por ejemplo, aquel asociado con inflamación y/o trauma, enfermedades inflamatorias de la piel, por ejemplo, dermatitis, dermatosis, úlceras de la piel, psoriasis, eczema, vasculitis sistémica, demencia vascular, trombosis, aterosclerosis, restenosis, lesión por repercusión, calificación de la placa, miocarditis, aneurisma, ataque, hipertensión pulmonar, remodelado ventricular izquierdo y falla cardíaca.

Las enfermedades de interés principal incluyen COPD y enfermedades inflamatorias del tracto respiratorio y enfermedades vasculares.

Se apreciará por aquellos expertos en la materia que la referencia en la presente al tratamiento se extiende a profilaxis así como también al tratamiento de condiciones establecidas.

Se proporciona de esta manera como un aspecto adicional de la invención un compuesto de la fórmula (I) o un derivado fisiológicamente aceptable del mismo para utilizarse en medicina.

De acuerdo a otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) o un derivado fisiológicamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de condiciones inflamatorias o

desórdenes autoinmunes.

En un aspecto adicional o alternativo se proporciona un método para el tratamiento de un sujeto humano o animal que padece de o es susceptible a un desorden autoinmune o una condición inflamatoria, tal método comprende administrar a dicho sujeto humano
5 o animal una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o un derivado fisiológicamente funcional del mismo.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden formularse para administración en cualquier manera conveniente, y la
10 invención por lo tanto también incluye dentro de su alcance, composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula (I) o un derivado fisiológicamente aceptable del mismo junto, si es deseable, con uno o más diluyentes o vehículos fisiológicamente aceptables.

También se proporciona un proceso para preparar tal
15 formulación farmacéutica que comprende mezclar los ingredientes.

Los compuestos de acuerdo a la invención pueden, por ejemplo, formularse para administración oral, inhalada, intranasal, tópica, bucal, parenteral o rectal, preferentemente para administración
20 oral.

Las tabletas y cápsulas para administración oral pueden contener excipientes convencionales tales como agentes de unión, por ejemplo, jarabe, acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto, mucílago de almidón, celulosa, o pirrolidona de polivinilo; rellenos, por ejemplo,
25 lactosa, celulosa microcristalina, azúcar, almidón de maíz, fosfato de

calcio o sorbitol; lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, glicol de polietileno o sílice; desintegrantes, por ejemplo, almidón de papa, sodio de croscarmelosa o glicolato de almidón de sodio; o agentes humectantes tal como sulfato lauril de sodio. Las tabletas pueden cubrirse de acuerdo a los métodos bien conocidos en la materia. Las preparaciones líquidas orales pueden estar en la forma de, por ejemplo, suspensiones acuosas o aceitosas, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o pueden presentarse como un producto seco para constitución con agua y otro vehículo adecuado antes de uso. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, por ejemplo, jarabe de sorbitol, celulosa de metilo, jarabe de glucosa/azúcar, gelatina, celulosa de hidroximetilo, celulosa de carboximetilo, gel de estearato de aluminio o grasas comestibles hidrogenadas; agentes de emulsión, por ejemplo, lecitina, mono-oleato de sorbitan o acacia; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo, aceite de almendras, aceite de coco fraccionado, ésteres aceitosos, glicol de propileno o alcohol de etilo; o conservadores (por ejemplo, metil o propil p-hidrobenczoatos o ácido sórbico. Las preparaciones también pueden contener sales reguladoras, saborizantes, colorantes y/o endulzantes (por ejemplo, manitol) como sea apropiado.

Los compuestos de acuerdo a la invención para administración tópica pueden formularse como cremas, geles, pomadas o lociones o como un parche transdérmico. Tales

composiciones pueden, por ejemplo, formularse con una base aceitosa o acuosa con la adición de agentes espesadores, gelificadores, emulsionantes, estabilizadores, dispersantes, de suspensión y/o colorantes adecuados.

5 Las lociones pueden formularse con una base aceitosa o acuosa y en general también contendrán uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizadores, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesadores o agentes colorantes. También pueden contener un conservador.

10 Para administración bucal las composiciones pueden tomar la forma de tabletas o grageas formuladas en manera convencional.

Los compuestos también pueden formularse como supositorios, por ejemplo, contener bases de supositorio
15 convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Los compuestos de acuerdo con la invención también pueden formularse para administración parenteral por inyección de bolo o infusión continua y pueden presentarse en forma de dosis única, por ejemplo, como ampolletas, frascos, infusiones de volumen
20 pequeño o jeringas pre-llenadas, o en contenedores de múltidosis con un conservador agregado. Las composiciones pueden tomar tales formas como soluciones, suspensiones, o emulsiones en vehículos acuosos o no acuosos, y pueden contener agentes formuladotes tales como anti-oxidantes, reguladores, agentes antimicrobianos y/o
25 agentes de ajuste de tonicidad. Alternativamente, el ingrediente

activo puede estar en la forma de polvo para constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua libre de pirógeno, antes de uso. La presentación sólida puede prepararse al llenar un polvo estéril asépticamente en contenedores estériles individuales o al llenar una
5 solución estéril asépticamente en cada contenedor y liofilizar.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo a la invención también pueden utilizarse en combinación con otros agentes terapéuticos, por ejemplo, agentes anti-inflamatorios (tales como corticoesteroides (por ejemplo, propionato de fluticasona,
10 dipropionato de beclometasona, furoato de mometasona, acetonita de triamcinolona o budesonida), o NSAIDs (por ejemplo, cromoglicato de sodio, sodio de nedocromilo, inhibidores PDE-4, antagonistas de leucotrieno, antagonistas CCR-3, inhibidores iNOS, inhibidores de triptasa y elastasa, antagonistas de integrin beta-2 y agonistas de
15 adenosina 2a)) o agentes adrenérgicos beta (tales como salmeterol, salbutamol, formoterol, fenoterol o terbutalina y sales de los mismos) o agentes antiinfectivos (por ejemplo, antibióticos, antivirales).

Se apreciará que cuando los compuestos de la presente invención se administran en combinación con otros agentes
20 terapéuticos normalmente administrados por la vía intranasal o inhalada, que la composición farmacéutica resultante puede administrarse por la vía inhalada o intranasal.

Los compuestos de la invención pueden administrarse convenientemente en cantidades de, por ejemplo, 0.01 a 100mg/kg
25 peso corporal, preferentemente 0.1 a 25 mg/kg peso corporal, más

preferentemente 0.3 a 5mg/kg peso corporal, . Los compuestos pueden darse más de una vez diariamente para ser equivalente a la dosis diaria total. La dosis precisa dependerá, por supuesto, de la edad y condición del paciente y la vía particular de administración
5 elegida y por último será a discreción del médico que atiende.

No se esperan efectos toxicológicos cuando un compuesto de acuerdo a la presente invención se administra en el rango de dosis mencionado arriba.

Los compuestos de la invención pueden probarse para
10 actividad in vitro de acuerdo con el siguiente ensayo:

El substrato de péptido fluorescente utilizando en el ensayo MMP-12 es FAM-Gly-Pro-Leu-Gly-Leu-Phe-Ala-Arg-Lys (TAMRA), donde FAM representa carboxifluoresceína, y TAMRA representa tetrametilrodamina. La proteína de dominio catalítico
15 MMP12 (residuos 106-268) se expresa en *E. coli* en la forma de cuerpos de inclusión insolubles & almacenados en solución concentrada bajo condiciones de desnaturalización (8M hidrocloreuro de guanidina). La enzima se redobla en forma activa *in situ* por dilución directa en reacciones de ensayo. Las reacciones de 51 uL se
20 corren en placas de 384 cavidades cuadradas, negras, de marca NUNC, cada cavidad conteniendo 2 uM substrato, 20 nM enzima, y 0.001-100 uM inhibidor, en 50 mM HEPES, pH 7.5, 150 mM NaCl, 10 mM CaCl₂, 1 uM ZnAc, 0.6 mM CHAPS, y 2% DMSO. Las cavidades de control positivo no contienen inhibidor. Las cavidades de control
25 negativo se efectúan ya sea al pre-distribuir el enfriamiento EDTA (ver

abajo) o al omitir la enzima. Las reacciones se incuban a temperatura ambiente por 120 min, después se enfrían por la adición de 15uL de 100mM EDTA. La formación del producto en cada cavidad se cuantifica al medir la fluorescencia con Dispositivos Moleculares Acquest. La longitud de onda de excitación se fija a 485 nM, y la longitud de onda de emisión es 530 nM. Los valores IC₅₀ se obtienen al calcular primero el por ciento de inhibición (%I) en cada concentración del inhibidor ($\%I = 100 * (1 - (I - C2) / (C1 - C2))$), donde C1 es el promedio los controles positivos, y C2 es el promedio de los controles negativos), después de ajustar el %I vs. la concentración del inhibidor [I] datos para: $\%I = A + ((B - A) / (1 + ((C / [I])^D)))$, donde A es el valor inferior, B es el valor superior, C es el valor IC₅₀, y D es el factor de pendiente. Cuando se prueba en este ensayo, los compuestos de los Ejemplos 1 a 12 tuvieron IC₅₀s por debajo de 100 micromolares.

La invención puede ilustrarse por referencia a los siguientes ejemplos, que no deben construirse como una limitación a los mismos:

Detalles Experimentales Generales

20 Datos LC/MS se obtienen bajo las siguientes condiciones:

- Columna: 3.3cm x 4.6mm ID, 3um ABZ+PLUS
- Velocidad de flujo: 3 ml/min
- Volumen de inyección: 5 µl
- Temp: RT
- 25 • Rango de detección UV: 215 a 330 nm

Solventes:

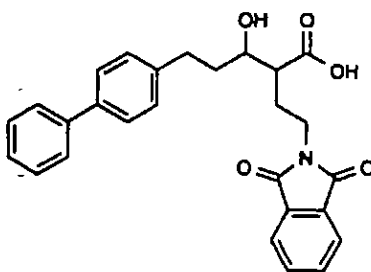
A: 0.1% ácido fórmico + 10 m acetato de amonio molar.

B: 95% Acetonitrilo + 0.05% ácido fórmico

Gradiente:	Tiempo	A%	B%
5	0.00	100	0
	0.70	100	0
	4.20	0	100
	5.30	0	100
	5.50	100	0

10 ¹HNMR espectro se obtienen a 400 MHz en un espectrofotómetro Bruker-Spectrospin Ultrashield 400.

Ejemplo 1: ácido 5-Bifenil-4-il-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxipentanóico

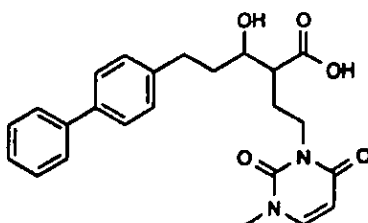


15 Eftalamida de potasio (8.8 mg, 60 μmol) se agrega en una porción a una solución agitada de 1,1-dimetiletil 5-(4-bifenilil)-3-({[4-(metiloxi)fenil]metil}oxi)-2-{2-[(metilsulfonil)oxi]etil}pentanoato (28.4 mg, 50 μmol) en dimetilformamida (0.5 mL) bajo nitrógeno a temperatura ambiente. La solución resultante se calienta a 80°C por 1

20 h 45 min después se enfría a temperatura ambiente. los volátiles se evaporan y el residuo tomado en diclorometano (0.5 mL). Ácido

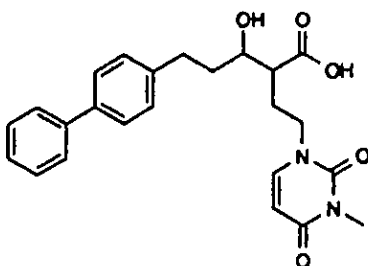
Trifluoroacético (0.5 mL) se agrega en una porción y la solución resultante se agita por 1 h a temperatura ambiente. los volátiles se evaporan y el residuo se purifica HPLC auto-preparativa dirigida por masa para dar el compuesto del título como un sólido blanco (6.0 mg, 27%). LC/MS: 3.43 min; z/e 444, calcd (M+1) 444. ¹H NMR (400 MHz:CDCl₃): 7.85 (2H), 7.70 (2H), 7.55 (1H), 7.50 (1H), 7.45 (2H), 7.30 (1H), 7.25 (4H), 3.85 (3H), 2.95 (1H), 2.75 (1H), 2.60 (1 H), 2.20 (1H), 2.05 (1H), 1.90 (2H).

Ejemplo 2: ácido 5-Bifenil-4-il-3-hidroxi-2-[2-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1(2H)-il)etil]pentanóico



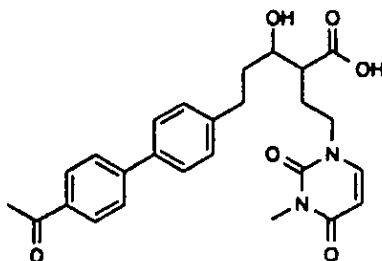
Preparado por una secuencia de reacción análoga al ejemplo 1. LC/MS: 2.96 min; z/e 423, calcd (M+1) 423.

Ejemplo 3: ácido 5-Bifenil-4-il-3-hidroxi-2-[2-(3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)etil]pentanóico



Preparado por una secuencia de reacción análoga al ejemplo 1. LC/MS: 2.98 min; z/e 423, calcd (M+1) 423.

Ejemplo 4: ácido 5-(4'-Acetilbifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)etil]pentanóico



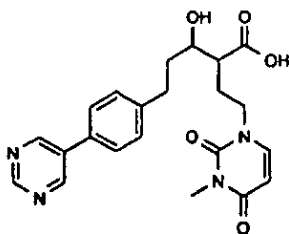
5 Una solución de ácido 3-hidroxi-5-(4-yodofenil)-2-[2-(3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-1(2H)-pirimidinil)etil]pentanóico (10 mg, 21 μ mol) en dimetilformamida (0.5 mL) se agrega en una porción a una mezcla de ácido p-acetilbenzeneborónico (4.0 mg, 25 μ mol) y fibrecat FC1001 (2.71% Pd; 8.3 mg, 2.0 μ mol) en un frasco de reacción de

10 microondas Smith. Solución de carbonato de sodio acuoso (1.0 M; 53 μ L, 53 μ mol) se agrega y el frasco se tapa. La mezcla de reacción cruda se calienta a 150°C por 15 min utilizando un reactor de microondas Sintetizador Smith. Al enfriar el frasco se abre y los contenidos se filtran a través de un tubo filtrador Whatman de 5 μ m,

15 enjuagando la tarta de filtro con metanol (2x1 mL). El filtrado se evapora y el residuo resultante se purifica utilizando HPLC de fase inversa auto-preparativa dirigida por masa para dar el compuesto del título (6.0 mg, 61%) como un sólido blanco. LC/MS: 2.82 min; z/e 465, calcd (M+1) 465. H NMR (400 MHz: DMSO- d_6): 8.00 (2H), 7.80 (2H),

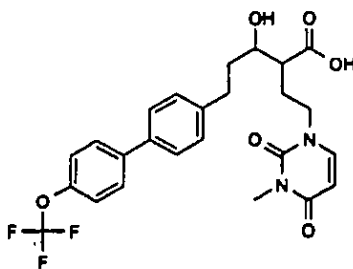
20 7.60 (4H), 7.30 (2H), 6.65 (1H), 3.70 (3H), 3.10 (3H), 2.80 (1H), 2.60 (2H), 2.30 (1 H), 1.85 (2H), 1.60 (1 H).

Ejemplo 5: ácido 3-Hidroxi-2-[2-(3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)etil]-5-(4-pirimidin-5-ilfenil)pentanóico



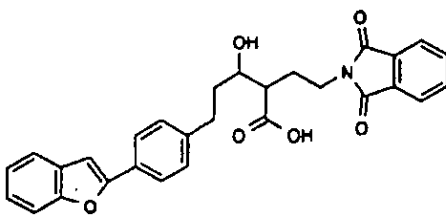
Preparado por una secuencia de reacción análoga al ejemplo 4. LC/MS: 2.27 min; z/e 425, calcd (M+1) 425.

Ejemplo 6: ácido 3-Hidroxi-2-[2-(3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)etil]-5-[4'-(trifluorometoxi)bifenil-4-il]pentanóico



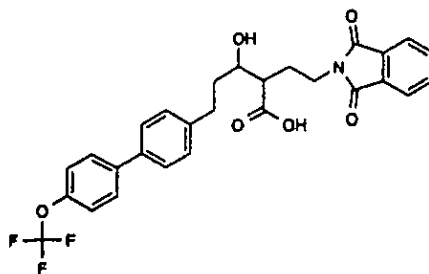
Preparado por una secuencia de reacción análoga al ejemplo 4. LC/MS: 3.28 min; z/e 506, calcd (M+1) 506.

Ejemplo 7: ácido 5-[4-(1-Benzofuran-2-il)fenil]-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxipentanóico



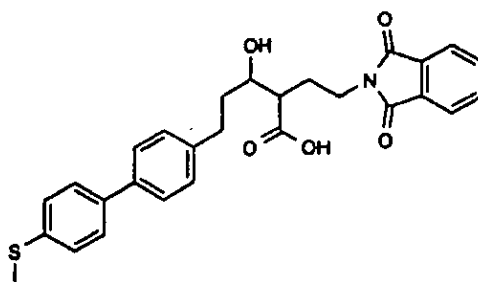
Una solución de ácido 2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-(4-yodofenil) pentanóico (25 mg, 50 µmol) en dimetilformamida (1.0 mL) se agrega en una porción a una mezcla de ácido benzofuran-2-ilborónico (11 mg, 70 µmol) y fibrecat FC1001 (2.71% Pd; 20 mg, 5.0 mol) en un frasco de reacción de microondas Smith. Carbonato de cesio (41.0 mg, 125 µmol) se agrega y el frasco se tapa. La mezcla de reacción cruda se calienta a 150°C por 15 min utilizando un reactor de microondas sintetizador Smith. Al enfriar el frasco se abre y los contenidos se dividen entre metanol/diclorometano (10:90; 10 mL) y solución de ácido hidroclicórico acuoso (2.0 M; 10 mL). La fase orgánica se separa y filtra a través de un tubo filtrador Whatman de 5 µm, enjuagando la tarta de filtro con metanol (2x1 mL). El filtrado se evapora y el residuo resultante se purifica utilizando HPLC de fase inversa auto-preparativa dirigida por masa para dar el compuesto del título (3.0 mg, 12%) como un sólido amarillo pálido. LC/MS: 3.69 min; z/e 484, calcd (M+1) 484. ¹H NMR (400 MHz: DMSO-d₆): 7.80 (6H), 7.65 (2H), 7.30 (5H), 3.65 (1H), 3.60 (2H), 2.75 (1H), 2.55 (1H), 2.40 (1H mayor), 2.25 (1H menor), 1.85 (2H), 1.65 (2H).

Ejemplo 8: ácido 2-[2-(1,3-Doxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4'-(trifluorometoxi)bifenil-4-il]pentanóico



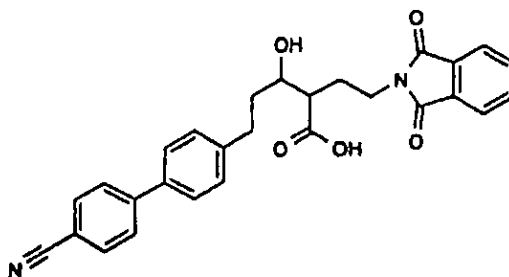
Preparado por una secuencia de reacción análoga al ejemplo 7. LC/MS: 3.72 min; z/e 528, calcd (M+1) 528.

Ejemplo 9: ácido 2-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4'-(metiltio)bifenil-4-il]pentanóico



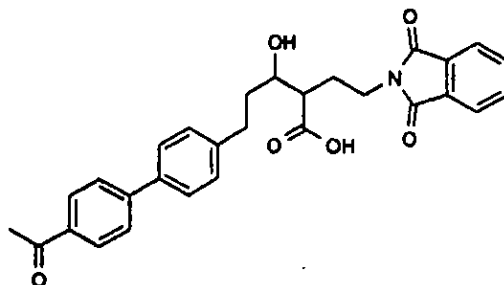
Preparado por una secuencia de reacción análoga al ejemplo 7. LC/MS: 3.61 min; z/e 490, calcd (M+1) 490.

Ejemplo 10: ácido 5-(4'-Cianobifenil-4-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxipentanóico



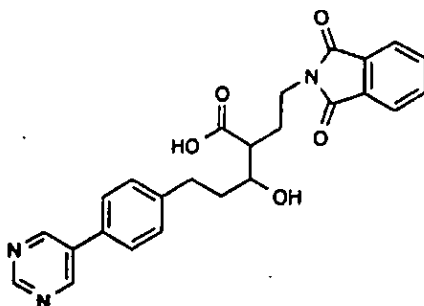
Preparado por una secuencia de reacción análoga al ejemplo 7. LC/MS: 3.34 min; z/e 469, calcd (M+1) 469.

Ejemplo 11: ácido 5-(4'-Acetilbifenil-4-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxipentanóico



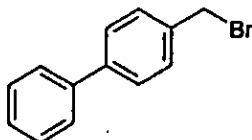
Preparado por una secuencia de reacción análoga al
5 ejemplo 7. LC/MS: 3.28 min; z/e 486, calcd (M+1) 486.

Ejemplo 12: ácido 2-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-(4-pirimidin-5-ilfenil) pentanóico



Preparado por una secuencia de reacción análoga al
10 ejemplo 7. LC/MS: 2.70 min; z/e 446, calcd (M+1) 446.

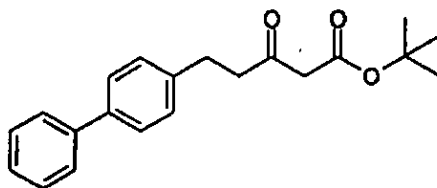
Intermediario 1: 4-Bromometil-bifenil



Tetrabromuro de carbono (8.99 g, 27.1 mmol) y trifenil fosfina (7.11 g, 27.1 mmol) se agregan a una solución agitada de

bifenil-4-il metanol (5.00 g, 27.1 mmol) en diclorometano (100 mL) a temperatura ambiente. Agitación se continúa a temperatura ambiente por 1.5 horas después el solvente se remueve por evaporación bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía de columna en gel de sílice (1:20 éter de dietilo:ciclohexano) para dar el compuesto del título (6.37g, 95%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz:CDCl₃): 7.6 (4 H), 7.45 (4 H), 7.35 (1 H), 4.55 (2 H).

Intermediario 2: tert-butil éster de ácido 5-Bifenil-4-il-3-oxo-pentanóico



10

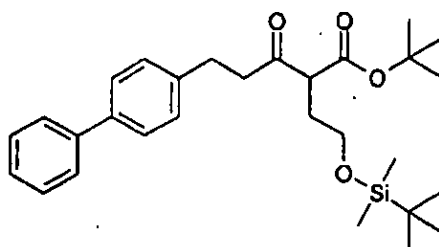
Una solución de t-butil acetoaceato (1.84 mL, 11.1 mmol) en tetrahidrofuran (20 mL) se agrega a una suspensión agitada de hidruro de sodio (488 mg, 12.2 mmol) en tetrahidrofuran (10 mL) a 0°C bajo nitrógeno. Después de agitar por 10 minutos n-butil litio (1.6 M en hexanos; 7.3 mL, 11.6 mmol) se agrega gota a gota durante 2 minutos después la agitación se continúa 10 minutos más. Una solución de 4-bromometil-bifenil (Intermediario 1, 3.00g, 12.2 mmol) en tetrahidrofuran (6 mL) se agrega gota a gota durante 10 minutos y la solución resultante se agita a 0°C por 1.5 horas. 6 M ácido hidrocórico (15 mL) se agrega; después la mezcla de reacción cruda se extrae con éter de dietilo (3x50 mL). Las fases orgánicas se combinan, enjuagan con salmuera (50 mL), se secan (MgSO₄)

20

71

después, el solvente se evapora bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía de columna en gel de sílice (1:20 éter de dietilo:ciclohexano) para dar el compuesto del título (1.37 g, 38%) como un sólido amarillo. LC/MS: 3.78 min; z/e 342, calcd (M+NH₄) 342. ¹H NMR (400 MHz:CDCl₃): 7.55 (2 H), 7.50 (2 H), 7.43 (2 H), 7.32 (1 H), 7.25 (2 H), 3.34 (2 H), 2.95 (4 H), 1.45 (9 H).

Intermedlarlo 3: tert-Butil 5-bifenil-4-il-2-(2-[[tert-butil (dimetil)silil]oxi]etil)-3-oxopentanoato



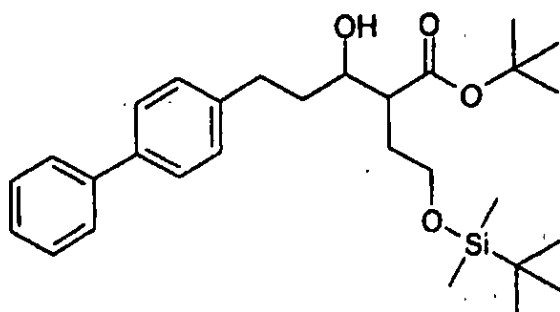
Una solución de tert-butil éster de ácido 5-bifenil-4-il-3-oxo-pentanóico (13.7 g, 42.4 mmol) en dimetilformamida (10 mL) se agrega gota a gota durante 20 min a una suspensión agitada de hidruro de sodio (60% suspensión de aceite mineral; 1.78 g, 44.4 mmol) en dimetilformamida (10 mL) a 0°C bajo nitrógeno. Después de agitar por 20 min (2-bromoetoxi)-t-butildimetilsilano (10.0g, 46.4 mmol) se agrega gota a gota durante 20 min a 0°C después la reacción se calienta a 70°C por 2.5 h. Al enfriar a temperatura ambiente la reacción se enfría por adición cuidadosa de agua (5 mL) después los volátiles se evaporan. El residuo se divide entre solución de cloruro de amonio acuosa, saturada (200 mL) y diclorometano (200 mL) y las fases se separan. La fase acuosa se enjuaga con

24

diclorometano (3x200 mL) después las fases orgánicas se combinan, enjuagan con salmuera (200 mL), secan (sulfato de sodio) y el solvente se evapora. El residuo se cromatografía en gel de sílice (10% éter de dietilo:ciclohexano) para dar el compuesto del título

5 (12.1 g, 59%) como aceite sin color que fue una mezcla de diastereomeros. LC/MS: 4.70 min; z/e 483, calcd (M+1) 483. ¹H NMR (400 MHz:CDCl₃): 7.55 (2H), 7.50 (2H), 7.40 (2H), 7.35 (1H), 7.25 (2H), 3.60 (2H), 2.95 (3H), 2.20 (1H menor) 2.0 (1 H mayor), 1.55 (1 H), 1.45 (11 H), 0.85 (9H), 0.5 (6H).

10 **Intermediario 4:** tert-Butil 5-bifenil-4-il-2-(2-([tert-butil(dimetil)silil]oxi)etil)-3-hidroxipentanoato

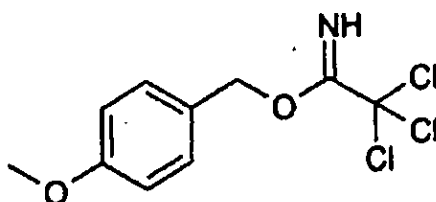


Borohidruro de sodio (1.05 g, 27.7 mmol) se agrega en porciones a una solución agitada de tert-butil 5-bifenil-4-il-2-(2-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]etil)-3-oxopentanoato (12.1 g, 25.2 mmol) en metanol (80 mL) a 0°C bajo nitrógeno. Al terminar la adición se continúa la agitación por 1.5 h después la reacción se enfría con solución de cloruro de amonio acuosa, saturada (80 mL). La mezcla resultante se extrae con éter de dietilo (3x200 mL) después las capas orgánicas se combinan, enjuagan con salmuera (100 mL), secan

(sulfato de magnesio) y el solvente se evapora. El residuo se cromatografía en gel de sílice (10% a 50% éter de dietilo:ciclohexano) para dar el compuesto del título (8.47 g, 69%) como un aceite sin color que fue una mezcla de diastereoméros. LC/MS: 4.49 min; z/e

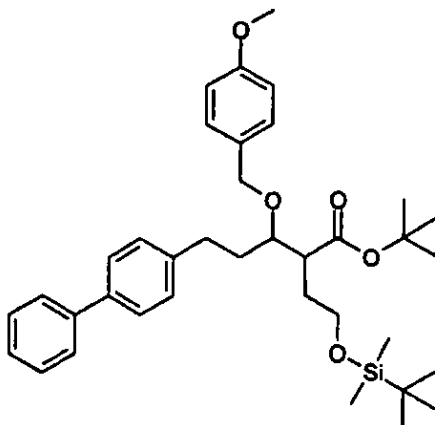
5 485, calcd (M+1) 485. ¹H NMR (400 MHz:CDCl₃): 7.60 (2H), 7.50 (2H), 7.45 (2H), 3.90 (1H menor), 3.80 (1H menor), 3.70 (1H mayor), 3.65 (1H mayor), 3.25 (1H menor), 3.00 (1H mayor), 2.90 (1H), 2.75 (1H), 2.60 (1H mayor), 2.55 (1H menor), 1.90 (1 H), 1.85 (2H), 1.45 (10 H), 0.90 (9H), 0.5 (6H).

10 **Intermediario 5:** 4-Metoxibenzil 2,2,2-tricloroetanimidoato



4-Metoxibenzil 2,2,2-tricloroetanimidoato se prepara utilizando el procedimiento de Smith, Amos B. Iii; Qiu, Yuping; Kaufman, Michael; Arimoto, Hirokazu; Jones, David R.; Kobayashi, Kaoru; Beauchamp, Thomas J. "Preparation of intermediates for the synthesis of discodermolides and their polyhidroxi dienil lactone derivatives for pharmaceutical use" - WO 0004865.

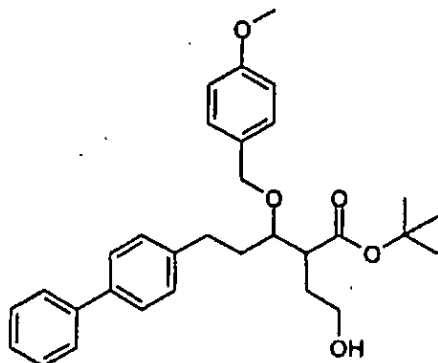
20 **Intermediario 6:** 1,1-Dimetiletil 5-(4-bifenilil)-2-(2-(((1,1-dimetiletil)dimetil)silil)oxi)etil)-3-([4-(metiloxi)fenil]metil)oxi)pentanoato



Eterato de trifluoruro de boro (8.0 μ L, 65 μ mol) se agrega a una solución agitada de tert-butil 5-bifenil-4-il-2-(2-([tert-butil (dimetil)silil]oxi)etil)-3-hidroxipentanoato (7.88 g, 16.3 mmol) y 4-metoxibenzil 2,2,2-tricloroetanimidoato (6.88 g, 24.5 mmol) en tetrahidrofuran (40 mL) a 0°C bajo nitrógeno. La reacción se deja calentar a temperatura ambiente a la cual se continúa la agitación por 2 h. Una porción adicional de eterato de trifluoruro de boro (8.0 μ L, 65 μ mol) se agrega después y se continúa la agitación a temperatura ambiente por 2 h más. Dos adiciones más de eterato de trifluoruro de sodio (8.0 μ L, 65 μ mol) seguido por agitación a temperatura ambiente por 2 h se llevan a cabo antes de evaporación del solvente. El residuo se cromatografía en gel de sílice (5% a 10% éter de dietilo:ciclohexano) para dar el compuesto del título (3.39 g, 34%) como un aceite amarillo pálido que fue una mezcla de diastereoméros. LC/MS: 4.81 min; z/e 605, calcd (M+1) 605. ^1H NMR (400 MHz:CDCl₃): 7.55 (2H), 7.45 (4H), 7.35-6.80 (7H), 4.50 (2H), 3.80 (3H), 3.60 (3H), 2.95 (1 H), 2.80 (1 H), 2.65 (1 H), 1.85 (4H), 1.45 (9H), 0.85 (9H), 0.5 (6H).

75

Intermediario 7: 1,1-Dimetiletil 5-(4-bifenilil)-2-(2-hidroxietil)-3-({[4-(metiloxi)fenil]metil}oxi)pentanoato



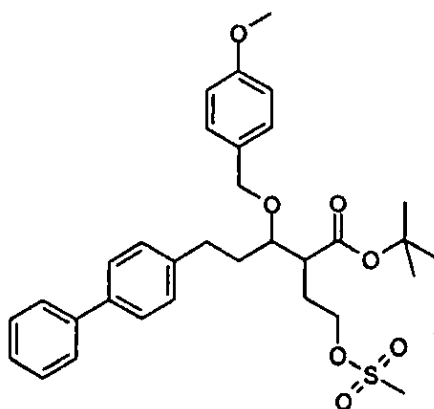
Una solución de tetra-n-butilamonio fluoruro (1.0 M en THF; 6.2 mL, 6.2 mmol) se agrega gota a gota durante 15 min a una solución agitada de 1,1-dimetiletil 5-(4-bifenilil)-2-(2-({[4-(1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi}etil)-3-({[4-(metiloxi)fenil]metil}oxi)pentanoato (3.39 g, 5.61 mmol) en tetrahidrofuran (20 mL) a 0°C bajo nitrógeno. La reacción se deja calentar a temperatura ambiente a la cual se continúa la agitación por 2 h. los volátiles se evaporan y el residuo se divide entre acetato de etilo (100 mL) y agua (100 mL). Las fases se separan y la capa acuosa se enjuaga con acetato de etilo (3x100 mL). Las capas orgánicas se combinan, enjuagan con salmuera (100 mL), se secan (sulfato de magnesio) y el solvente se evapora. El residuo se cromatografía en gel de sílice (50% a 75% éter de dietilo:ciclohexano) para dar el compuesto del título (1.6 g, 58%) como un aceite amarillo que fue una mezcla de diastereoméros. LC/MS: 3.98 min; z/e 491, calcd (M+1) 491. ¹H NMR (400 MHz:CDCl₃): 7.55 (2H), 7.45 (4H), 7.30 (5H), 6.90 (2H), 4.50 (2H), 3.80 (3H), 3.65 (2H), 2.80 (2H), 2.65 (1H)

78

76

mayor), 2.05 (1H menor), 1.85 (3H), 1.60-1.35 (11 H).

Intermediario 8: 1,1-Dimetiletil 5-(4-bifenilil)-3-({[4-(metiloxi)fenil]metil}oxi)-2-{2-[(metilsulfonil)oxi]etil} pentanoato



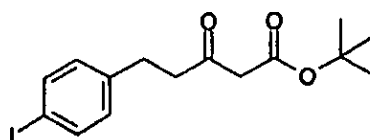
- 5 Cloruro de Metanosulfonil (64 μ L, 0.83 mmol) se agrega en una porción a una solución agitada de 1,1-dimetiletil 5-(4-bifenilil)-2-(2-hidroxi)etil)-3-({[4-(metiloxi)fenil]metil}oxi)pentanoato (368 mg, 0.751 mmol) y trietilamina (15.4 mg, 209 μ L, 1.52 mmol) en diclorometano (2 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno.
- 10 Después de agitar a temperatura ambiente por 1 h la mezcla cruda se divide entre solución de ácido cítrico acuosa, saturada (20 mL) y diclorometano (20 mL). Las fases se separan y la capa orgánica se evapora para dar el compuesto del título (409 mg, 79%) como un aceite amarillo que fue una mezcla de diastereomeros. LC/MS: 4.08
- 15 min; z/e 586, calcd (M+1) 586. ^1H NMR (400 MHz: CDCl_3): 7.50 (6H), 7.25 (4H), 7.15 (1H), 6.90 (2H), 4.50 (2H), 4.25 (2H), 3.80 (3H), 3.75 (1H), 2.95 (3H), 2.90-2.50 (3H), 2.05 (2H), 1.95-1.65 (2H), 1.55-1.35 (9H).

Intermediario 9: tert-butil éster de ácido 5-(4-Yodo-fenil)-3-oxo-

77

77

pentanóico

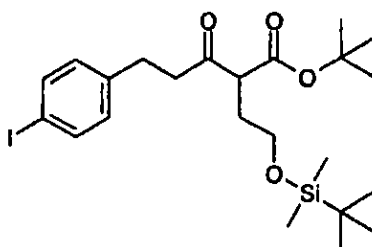


t-butilacetoacetato (1.5 mL, 9.2 mmol) se agrega gota a gota durante 2 minutos a una suspensión agitada de hidruro de sodio (60% suspensión de aceite mineral; 400 mg, 10.0 mmol) en tetrahidrofuran a 0°C bajo nitrógeno. Después de agitar por 10 minutos n-butil litio en hexano (1.6 M; 6.0 mL, 9.6 mmol) se agrega después la agitación se continúa por diez minutos más. La solución resultante se trata gota a gota con una solución de 4-yodobenzil bromuro (2.97 g, 10.0 mmol) en tetrahidrofuran (4 mL) y después se calienta a temperatura ambiente. La reacción se agita por 40 minutos a temperatura ambiente y después se enfría con 6 M HCl (5 mL). La mezcla resultante se extrae con éter de dietilo (3x50 mL). Las fases orgánicas se combinan, enjuagan con salmuera (50 mL) y secan (MgSO₄) después el solvente se evapora bajo presión reducida. El residuo se purifica a través de cromatografía flash en gel de sílice (1:20 a 1: 10 acetato de etilo/ciclohexano) para dar el compuesto del título (1.88 g, 54%) como un aceite amarillo. LC/MS: 3.66 min; z/e 375, calcd (M+1) 375. ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): 7.6 (2 H), 6.93 (2 H), 3.33 (2 H), 2.85 (4 H), 1.45 (9 H).

Intermediario 10: 1,1-Dimetiletil 2-(2-(((1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi}etil)-5-(4-yodofenil)-3-oxopentanoato

80

78

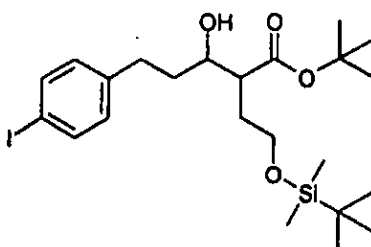


Una solución de tert-butil éster de ácido 5-(4-yodo-fenil)-3-oxo-pentanóico (10.0 g, 26.7 mmol) en dimetilformamida (25 mL) se agrega gota a gota durante 20 min a una suspensión agitada de hidruro de sodio (60% suspensión de aceite mineral; 1.12 g, 28.0 mmol) en dimetilformamida (25 mL) a 0°C bajo nitrógeno. Después de agitar por 20 min (2-bromoetoxi)-t-butildimetilsilano (7.03 g, 6.31 mL, 29.4 mmol) se agrega gota a gota durante 20 min a 0°C después la reacción se calienta a 70°C por 3.5 h. Al enfriar a temperatura ambiente la reacción se enfría por adición cuidadosa de agua (2 mL) después los volátiles se evaporan. El residuo se divide entre solución de cloruro de amonio acuosa, saturada (150 mL) y diclorometano (150 mL) y las fases se separan. La fase acuosa se enjuaga con diclorometano (3x150 mL) después las fases orgánicas se combinan, enjuagan con salmuera (150 mL), secan (sulfato de sodio) y el solvente se evapora. El residuo se cromatografía en gel de sílice (25% éter de dietilo:ciclohexano) para dar el compuesto del título (10.0 g, 70%) como aceite sin color que fue una mezcla de diastereoméros. LC/MS: 4.55 min; z/e 533, calcd (M+1) 533. ¹H NMR (400 MHz:CDCl₃): 7.55 (2H), 6.90 (2H), 3.55 (3H), 2.85 (4H), 2.15 (2H menor), 1.95 (2H mayor), 1.40 (9H), 0.85 (9H), 0.5 (6H).

Intermediario 11: 1,1-Dimetiletil 2-(2-(((1,1-

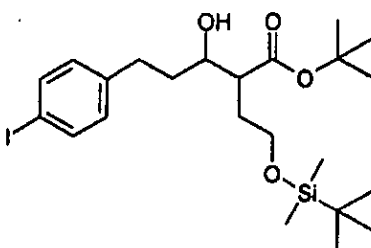
81

dimetiletil)(dimetil)silil]oxi}etil)-3-hidroxi-5-(4-yodofenil)pentanoato



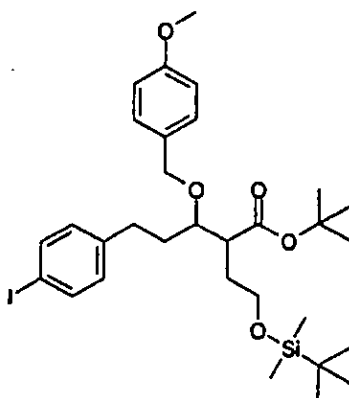
Borohidruro de sodio (0.59 g, 15.6 mmol) se agrega en porciones a una solución agitada de 1,1-dimetiletil 2-(2-((1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi}etil)-5-(4-yodofenil)-3-oxopentanoato (7.55 g, 14.2 mmol) en metanol (100 mL) a 0°C bajo nitrógeno. Al terminar la adición se continúa la agitación por 1.5 h después la reacción se enfría con solución de cloruro de amonio acuosa, saturada (100 mL). La mezcla resultante se extrae con éter de dietilo (3x200 mL) después las capas orgánicas se combinan, enjuagan con salmuera (100 mL), secan (sulfato de sodio) y el solvente se evapora. El residuo se cromatografía en gel de sílice (25% a 50% éter de dietilo: ciclohexano) para dar el compuesto del título (5.14 g, 68%) como un aceite sin color que fue una mezcla de diastereoméros. LC/MS: 4.72 min; z/e 535, calcd (M+1) 535. ¹H NMR (400 MHz:CDCl₃): 7.55 (2H), 6.95 (2H), 3.85-3.55 (3H), 3.30 (1H menor), 3.00 (1H mayor), 2.80 (1H), 2.65 (1H), 2.55 (1H mayor), 2.50 (1 H menor), 1.95-1.65 (4H), 1.45 (9H), 0.90 (9H), 0.5 (6H).

Intermediario 12: 1,1-Dimetiletil 2-(2-((1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi}etil)-5-(4-yodofenil)-3-((4-(metiloxi)fenil]metil}oxi)pentanoato



- Eterato de trifluoruro de boro (5.0 μ L, 39 μ mol) se agrega a una solución agitada de 1,1-dimetiletil 2-(2-((1,1-dimetiletil)(dimetil)silil]oxi}etil)-3-hidroxi-5-(4-yodofenil)pentanoato (5.14 g, 9.63 mmol) y
- 5 4-metoxibenzil 2,2,2-tricloroetanimidoato (4.05 g, 14.4 mmol) en tetrahidrofuran (40 mL) a 0°C bajo nitrógeno. La reacción se deja calentar a temperatura ambiente a la cual se continúa la agitación por 2 h. Una porción adicional de eterato de trifluoruro de sodio (5.0 μ L, 39 μ mol) se agrega después y se continúa la agitación a temperatura
- 10 ambiente por 2 h más. Dos adiciones más de eterato de trifluoruro de sodio (5.0 μ L, 39 μ mol) seguido por agitación a temperatura ambiente por 2 h se llevan a cabo antes de evaporación del solvente. El residuo se cromatografía en gel de sílice (0% a 10% éter de dietilo:ciclohexano) para dar el compuesto del título (4.14 g, 66%)
- 15 como un aceite amarillo que fue una mezcla de diastereoméros. LC/MS: 4.78 min; z/e 655, calcd (M+1) 655. ^1H NMR (400 MHz:CDCl₃): 7.55 (2H), 7.25 (2H), 6.90 (2H), 6.80 (2H), 4.55 (1H), 4.35 (1H), 3.80 (3H), 3.65 (1H), 3.55 (1 H), 2.95 (1H mayor), 2.80 (1H menor), 2.70 (1H), 2.55 (1H), 1.95-1.60 (4H), 1.45 (9H), 0.85 (9H), 0.5 (6H).
- 20 **Intermediario 13:** 1,1-Dimetiletil 2-(2-hidroxietil)-5-(4-yodofenil)-3-([4-(metiloxi)fenil]metil]oxi)pentanoato

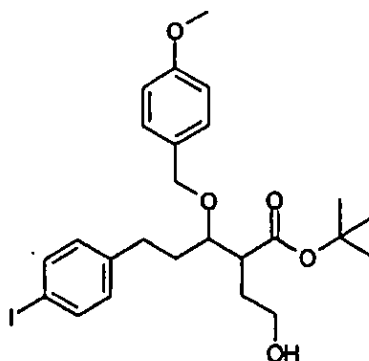
81



Una solución de tetra-n-butilamonio fluoruro (1.0 M en THF; 7.0 mL, 7.0 mmol) se agrega gota a gota durante 15 min a una solución agitada de 1,1-dimetiletil 2-(2-(((1,1-dimetiletil)(dimetil)silil)oxi)etil)-5-(4-yodofenil)-3-([4-(metiloxi)fenil]metil)oxi)pentanoato (4.14 g, 6.33 mmol) en tetrahidrofuran (25 mL) a 0°C bajo nitrógeno. La reacción se deja calentar a temperatura ambiente a la cual se continúa la agitación por 2 h. Los volátiles se evaporan y el residuo se divide entre acetato de etilo (100 mL) y agua (100 mL). Las fases se separan y la capa acuosa se enjuaga con acetato de etilo (3x100 mL). Las capas orgánicas se combinan, enjuagan con salmuera (100 mL), secan (sulfato de magnesio) y el solvente se evapora. El residuo se cromatografía en gel de sílice (25% a 50% acetato de etilo:ciclohexano) para dar el compuesto del título (2.87 g, 84%) como un aceite amarillo que fue una mezcla de diastereoméros. LC/MS: 3.86 min; z/e 541, calcd (M+1) 541. ¹H NMR (400 MHz:CDCl₃): 7.55-7.25 (4H), 6.90-6.75 (4H), 4.55-4.35 (2H), 3.80 (3H), 3.65 (3H), 2.90-2.45 (3H), 1.90-1.60 (4H), 1.35 (9H).

82

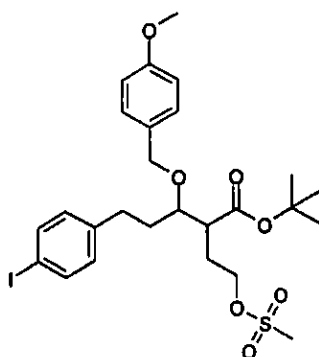
Intermediario 14: 1,1-Dimetiletil 5-(4-yodofenil)-3-({[4-(metiloxi)fenil]metil}oxi)-2-{2-[(metilsulfonil)oxi]etil}pentanoato



Cloruro de metanosulfonil (315 μ L, 5.91 mmol) se agrega
5 en una porción a una solución agitada de 1,1-dimetiletil 2-(2-hidroxi-
hidroxietil)-5-(4-yodofenil)-3-({[4-(metiloxi)fenil]metil}oxi)pentanoato
(2.00 g, 3.70 mmol) y trietilamina (1.03 mL, 7.39 mmol) en
diclorometano (10 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno.
Después de agitar a temperatura ambiente por 1 h la mezcla cruda se
10 divide entre solución de ácido cítrico acuosa, saturada (40 mL) y
diclorometano (40 mL). Las fases se separan y la capa orgánica se
evapora para dar el compuesto del título (2.3 g, 100%) como un aceite
amarillo que fue una mezcla de diastereoméros. LC/MS: 4.00 min; z/e
636, calcd (M+18) 636. ^1H NMR (400 MHz: CDCl_3): 7.60-7.20 (4H),
6.90-6.75 (4H), 4.60-4.20 (5H), 3.80 (3H), 2.95 (3H), 2.90-2.45 (3H),
15 2.10-1.70 (4H), 1.40 (9H).

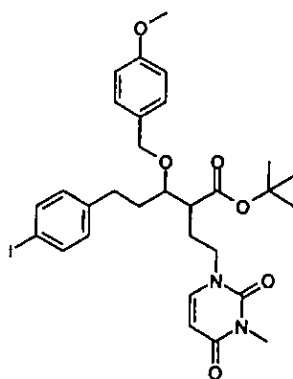
Intermediario 15: 1,1-Dimetiletil 2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-(4-yodofenil)-3-({[4-(metiloxi)fenil]metil}oxi)pentanoato

85



Eftalamida de potasio (0.33 g, 2.2 mmol) se agrega en una porción a una solución agitada de 1,1-dimetiletil 5-(4-yodofenil)-3-([4-(metiloxi)fenil]metil)oxi)-2-{2-[(metilsulfonil)oxi]etil}pentanoato (1.15 g, 1.86 mmol) en dimetilformamida (6 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La solución resultante se calienta a 80°C por 1 h 45 min después se enfría a temperatura ambiente. Los volátiles se evaporan y el residuo se divide entre diclorometano (50 mL) y agua (50 mL). Las capas se separan y la fase orgánica se evapora hasta secarse. El residuo se cromatografía en gel de sílice (50% acetato de etilo:ciclohexano) para dar el compuesto del título (0.26 g, 21%) como un aceite amarillo que fue una mezcla de diastereoisoméros. LC/MS: 4.29 min; z/e 687, calcd (M+18) 687. ¹H NMR (400 MHz:CDCl₃): 7.85 (2H), 7.70 (2H), 7.55-7.20 (4H), 6.90-6.75 (4H), 4.55-4.30 (2H), 3.80 (3H), 3.75 (1H), 3.65 (2H), 2.80-2.45 (3H), 2.10-1.50 (4H), 1.40 (9H).

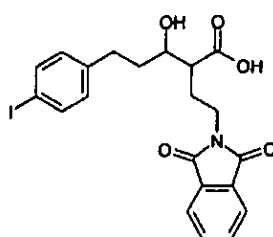
Intermediario 16: 1,1-Dimetiletil 5-(4-yodofenil)-2-[2-(3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-1(2H)-pirimidinil)etil]-3-([4-(metiloxi)fenil]metil)oxi)pentanoato



3-Metil-2,4 (1H,3H)-pirimidinadiona (0.28 g, 2.2 mmol) se
 agrega en una porción a una suspensión agitada de hidruro de sodio
 (60% suspensión en aceite mineral; 80 mg, 2.0 mmol) en
 5 dimetilformamida (3 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La
 suspensión resultante se agita por 5 min después una solución de 1,1-
 dimetiletil 5-(4-yodofenil)-3-([4-(metiloxi)fenil]metil)oxi)-2-{2-
 [(metilsulfonil)oxi]etil}pentanoato (1.15 g, 1.86 mmol) en
 dimetilformamida (3 mL) se agrega en una porción. La solución
 10 resultante se calienta a 80°C por 1 h 45 min después se enfría a
 temperatura ambiente. Los volátiles se evaporan y el residuo se
 divide entre diclorometano (50 mL) y agua (50 mL). Las capas se
 separan y la fase orgánica se evapora hasta secarse. El residuo se
 cromatografía en gel de sílice (10% metanol:diclorometano) para dar
 15 el compuesto del título (0.33 g, 27%) como un aceite amarillo que fue
 una mezcla de diastereoméros. LC/MS: 3.87 min; z/e 649, calcd (M+1)
 649. ¹H NMR (400 MHz:CDCl₃): 7.55 (2H), 7.25 (2H), 7.10 (1H), 6.90-
 6.75 (4H), 5.70 (1H), 4.40 (2H), 3.85-3.60 (6H), 3.75-2.45 (3H), 2.00-
 1.70 (4H), 1.40 (9H).

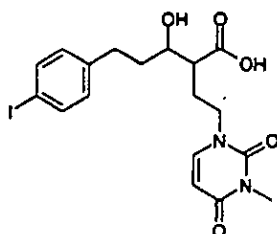
20 **Intermediario 17:** ácido 2-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-

il)etil]-3-hidroxi-5-(4-yodofenil)pentanóico



Ácido trifluoroacético (5 mL) se agrega en una porción a una solución agitada de 1,1-dimetiletil 2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-5-(4-yodofenil)-3-([4-(metiloxi)fenil]metil)oxi)pentanoato (261 mg, 0.390 mmol) en diclorometano (5 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La solución resultante se agita por 45 min después los volátiles se evaporan para dar el compuesto del título (192 mg, 100%) como un sólido amarillo que fue una mezcla de diastereoméros. LC/MS: 3.32 min; z/e 493, calcd (M+1) 493. ¹H NMR (400 MHz:CDCl₃): 7.85 (4H), 7.55 (2H), 6.95 (2H), 4.90 (1 H), 3.80-3.50 (3H), 2.70-2.20 (3H), 1.85 (2H), 1.55 (2H).

Intermediario 18: ácido 3-Hidroxi-5-(4-yodofenil)-2-[2-(3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-1(2H)-pirimidinil)etil]pentanóico



Preparado por una reacción análoga al intermediario 17. LC/MS: 2.85 min; z/e 473, calcd (M+1) 473.

36

- 36



36

36

- 36

substituido;

R⁵ y R⁶ cada uno representa independientemente H, C₁₋₆alquil o C₁₋₄alquilaril;

5 R⁷ y R⁸ cada uno representa independientemente H, halo, C₁₋₆alquil o C₁₋₄alquilaril;

R⁹ y R¹⁰ cada uno representa independientemente H, C₁₋₆alquil opcionalmente substituido por halo, ciano, OR¹¹ o NR⁶R¹¹, C₁₋₄alquilaril opcionalmente substituido por halo, ciano, OR¹¹ o NR⁶R¹¹, OR¹¹ o, junto con el N al cual se unen, R⁹ y R¹⁰ forman un grupo heterocíclico opcionalmente conteniendo uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de O, N y S;

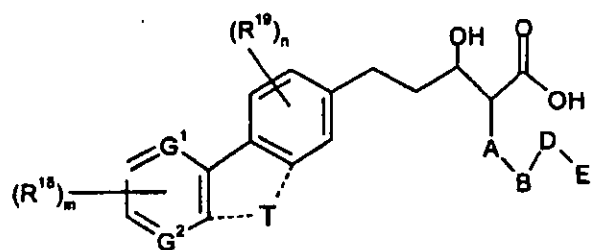
R¹¹ representa H, C₁₋₆alquil, C₁₋₄alquilaril o COR⁵;

15 R¹² y R¹³ cada uno representa independientemente H, C₁₋₃alquil, C₁₋₃alquilaril o C₁₋₃alquilheteroaril o, junto con la funcionalidad a la cual se unen, R¹² y R¹³ forman un grupo heterocíclico opcionalmente conteniendo uno o más átomos adicionales seleccionados de C, O, N y S;

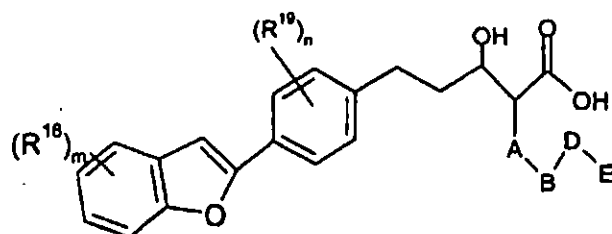
20 R¹⁴ y R¹⁵ cada uno representa independientemente H, C₁₋₆alquil, C₁₋₄alquilaril o C₁₋₄alquilheteroaril o junto con la funcionalidad a la cual se unen R¹⁴ y R¹⁵ forman un grupo heterocíclico fusionado o heterocíclico que puede contener uno o más átomos adicionales seleccionados de C, O, N y S; y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos.

2. Un compuesto según la reivindicación 1 de las fórmulas (Ia) y (Ib):

38



(Ia)



(Ib)

en donde:

T está ausente o representa O, S, NR^{16} o $CR^{16}R^{17}$;

5 ---representa enlaces opcionales;

G^1 y G^2 cada uno representa independientemente CH o N;

A representa enlace, C_{1-6} alquil o $CH=CH-C_{1-4}$ alquil;

B representa enlace, O, S, SO, SO_2 , CO, CR^7R^8 , CO_2R^{14} , $CONR^{14}R^{15}$, $N(COR^{14})(COR^{15})$, $N(SO_2R^{14})(COR^{15})$, $NR^{14}R^{15}$;

10 D representa enlace, o C_{1-6} alquil;

E representa aril sustituido o heteroaril sustituido o no sustituido;

R^{16} representa H, C_{1-6} alquil o C_{1-4} alquilaril;

R^{17} representa H o C_{1-6} alquil;

R^{18} y R^{19} cada uno representa independientemente halo, ciano, nitro,

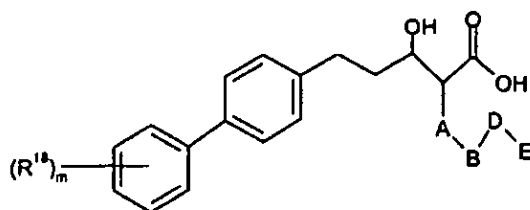
15 OR^{16} , SR^{16} , COR^{16} , $NR^{17}COR^{18}$, $CONR^{16}R^{17}$, fenoxi opcionalmente sustituido o C_{1-6} alquil opcionalmente sustituido por OR^{16} ;

m y n cada uno representa independientemente 0 o un entero 1, 2 o 3;

21

y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 de la fórmula (lc)



(lc)

5 A representa enlace, C₁₋₆alquil o CH=CH-C₁₋₄alquil;

B representa enlace, O, S, SO, SO₂, CO, CR⁷R⁸, CO₂R¹⁴, CONR¹⁴R¹⁵, N(COR¹⁴)(COR¹⁵), N(SO₂R¹⁴)(COR¹⁵), NR¹⁴R¹⁵;

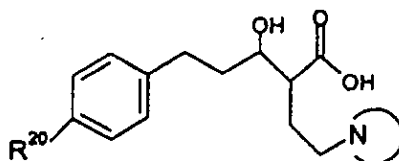
D representa enlace, o C₁₋₆alquil;

E representa aril sustituido o heteroaril sustituido o no sustituido;

10 R¹⁸ y R¹⁹ cada uno representa independientemente halo, ciano, nitro, OR¹⁶, SR¹⁶, COR¹⁶, NR¹⁷COR¹⁶, CONR¹⁶R¹⁷, fenoxi opcionalmente sustituido o C₁₋₆alquil opcionalmente sustituido por OR¹⁶;

m y n cada uno representa independientemente 0 o un entero 1, 2 o 3; y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos.

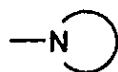
15 4. Un compuesto según la reivindicación 1 de la fórmula (ld):



(ld)

70

en donde R²⁰ representa un grupo heteroaril o aril sustituido o no sustituido seleccionado de fenil, benzofuranyl y pirimidinil; y



representa un grupo aril sustituido o heteroaril sustituido o no sustituido comprendiendo al menos un átomo de nitrógeno; y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos.

5. Un compuesto según la reivindicación 1 o reivindicación 2 seleccionado de:

- ácido 5-Bifenil-4-il-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxipentanóico;
- ácido 5-Bifenil-4-il-3-hidroxi-2-[2-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidin-1-(2H)-il)etil]pentanóico;
- ácido 5-Bifenil-4-il-3-hidroxi-2-[2-(3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)etil]pentanóico;
- ácido 5-(4'-Acetilbifenil-4-il)-3-hidroxi-2-[2-(3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)etil]pentanóico;
- ácido 3-Hidroxi-2-[2-(3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)etil]-5-(4-pirimidin-5-ilfenil)pentanóico;
- ácido 3-Hidroxi-2-[2-(3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)etil]-5-[4'-(trifluorometoxi)bifenil-4-il]pentanóico;
- ácido 5-[4-(1-Benzofuran-2-il)fenil]-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxipentanóico;
- ácido 2-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4'-(trifluorometoxi)bifenil-4-il]pentanóico;

93

ácido 2-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-[4'-(metiltio)bifenil-4-il]pentanóico;

ácido 5-(4'-Cianobifenil-4-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxipentanóico;

5 ácido 5-(4'-Acetilbifenil-4-il)-2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxipentanóico; y

ácido 2-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-3-hidroxi-5-(4-pirimidin-5-ilfenil)pentanóico.

6. Un compuesto según cualquiera de las
10 reivindicaciones 1 a 5 para usarse en medicina.

7. Un método para el tratamiento de un sujeto humano o animal que padece de o es susceptible a un desorden autoinmune o una condición inflamatoria, tal método comprende administrar a dicho sujeto humano o animal una cantidad efectiva de un compuesto según
15 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

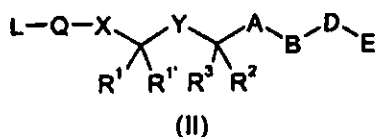
8. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de condiciones inflamatorias o desórdenes autoinmunes.

9. Una composición farmacéutica que comprende un
20 compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y un vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo, y opcionalmente uno o más agentes terapéuticos.

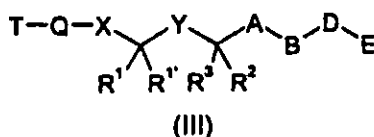
10. Un proceso para la preparación de compuestos de la fórmula (I) según la reivindicación 1, tal proceso comprende:

25 (A) para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) en donde Z

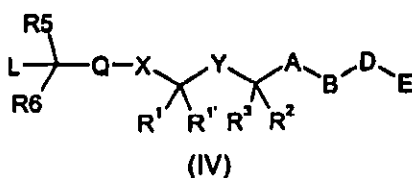
representa un enlace, reaccionar un compuesto de fórmula (II):



- en donde R^1 , $\text{R}^{1'}$, R^2 , R^3 , $\text{R}^{3'}$, A, B, D, E, Q, X y Y son como se definen previamente para la fórmula (I) y L representa un grupo de salida, con un reactivo adecuado para introducir el grupo R^4 ,
(B) para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) en donde Z representa O, S, SO, SO_2 , o NR^5 , reaccionar un compuesto de fórmula (III):



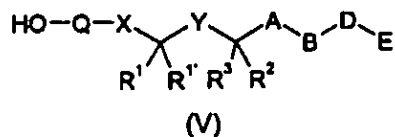
- 10 en donde Q, X, Y, R^1 , $\text{R}^{1'}$, R^2 , R^3 , A, B, D y E son como se definen previamente para la fórmula (I), y T representa OH, SH o NR^8H , con un reactivo adecuado para introducir el grupo R^4 , seguido en el caso donde T es SH por oxidación opcional del sulfuro al sulfóxido o sulfona
15 (C) para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) en donde Z representa OCR^4R^5 , reaccionar un compuesto de la fórmula (IV):



en donde Q, X, Y, R^1 , $\text{R}^{1'}$, R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , A, B, D y E son como se

definen previamente para la fórmula (I), con un reactivo adecuado para introducir el grupo R^4-O ;

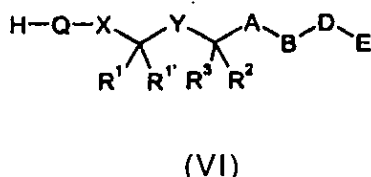
(D) para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) en donde Z representa CR^5R^6O , reaccionar un compuesto de la fórmula (V):



5

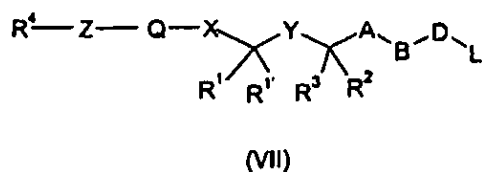
en donde Q, X, Y, R^1 , $R^{1'}$, R^2 , R^3 , A, B, D y E son como se definen previamente para la fórmula (I), con un reactivo adecuado para introducir el grupo $R^4CR^5R^6$;

(E) para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) en donde Z representa CH_2 , reaccionar un compuesto de la fórmula (I) comprende reaccionar un compuesto de la fórmula (VI):



en donde Q, X, Y, R^1 , $R^{1'}$, R^2 , R^3 , A, B, D y E son como se definen previamente para la fórmula (I), con un reactivo adecuado para introducir el grupo R^4CH_2 ,

(F) para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), reaccionar un compuesto de la fórmula (VII)



20 en donde Q, X, Y, R^1 , $R^{1'}$, R^2 , R^3 , R^4 , A, B y D son como se definen

previamente para la fórmula (I), con un reactivo adecuado para introducir el grupo E; o

(G) llevar a cabo un proceso seleccionado de los procesos (A) a (F) seguido por interconversión de uno o más grupos funcionales.

96

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
GLAXO GROUP LIMITED

REFERENCIA Radicación No. 06 23403
 Solicitud internacional EP2004/010309
 Fecha inicio fase nacional 13/04/2006
 Trámite 11
 Evento 378
 Actuación 430
 Oficio No. 6541

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 16 JUN. 2006
jramos