



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

QK

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. **06-129228**

54. TITULO "COMPUESTOS NOVEDOSOS DERIVADOS DE
HIDANTOINA PARA EL TRATAMIENTO DE
ENFERMEDADES OBSTRUCTIVAS DE LAS VIAS
AÉREAS"

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 401/14 Ag k 3' / 100

71. SOLICITANTE ASTRAZENECA AB

DOMICILIO SODERTALJE, SUECIA

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

72. BOGOTA, D.C.

(FORMA P 10)

5-5

PETITORIO



SUBDIRECCIÓN DE INDUSTRIA Y COMERCIO
RÉG. 06-128226-0000-0000
PSE 2005-12-30 10:00 AM 2005 NULIDAD/ACCIONES
TEL. 411 4444444
CALLE 411 4444444
Rég. 411 4444444

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: **ASTRAZENECA AB**

Dirección: SE-15185 Södertälja, Suecia.

Nacionalidad o Domicilio: Södertälja, Suecia.

Lugar de Constitución: Suecia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcoo@lloredacamacho.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No. 6-83 Piso 8º, Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcoo@lloredacamacho.com

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: **GABOS Balint; RIPA Lena y STENVALL Kristina.**

Dirección: AstraZeneca R & D Lund, SE-221 87 Lund.

Nacionalidad o Domicilio: Suecia

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/SE2005/001092

Fecha: 04/07/05

Publicación Internacional No. WO 2006/004532 A1

Fecha: 12/01/06

⑥

Título (54)

"COMPUESTOS NOVEDOSOS DERIVADOS DE HIDANTOINA PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES OBSTRUCTIVAS DE LAS VÍAS AÉREAS"

⑦

Clasificación Internacional (51)

C07D 401/14

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SE

05/07/04

0401762-0

⑨

Comprobante de Pago No. 06 - 97.488

Fecha: 20/12/06

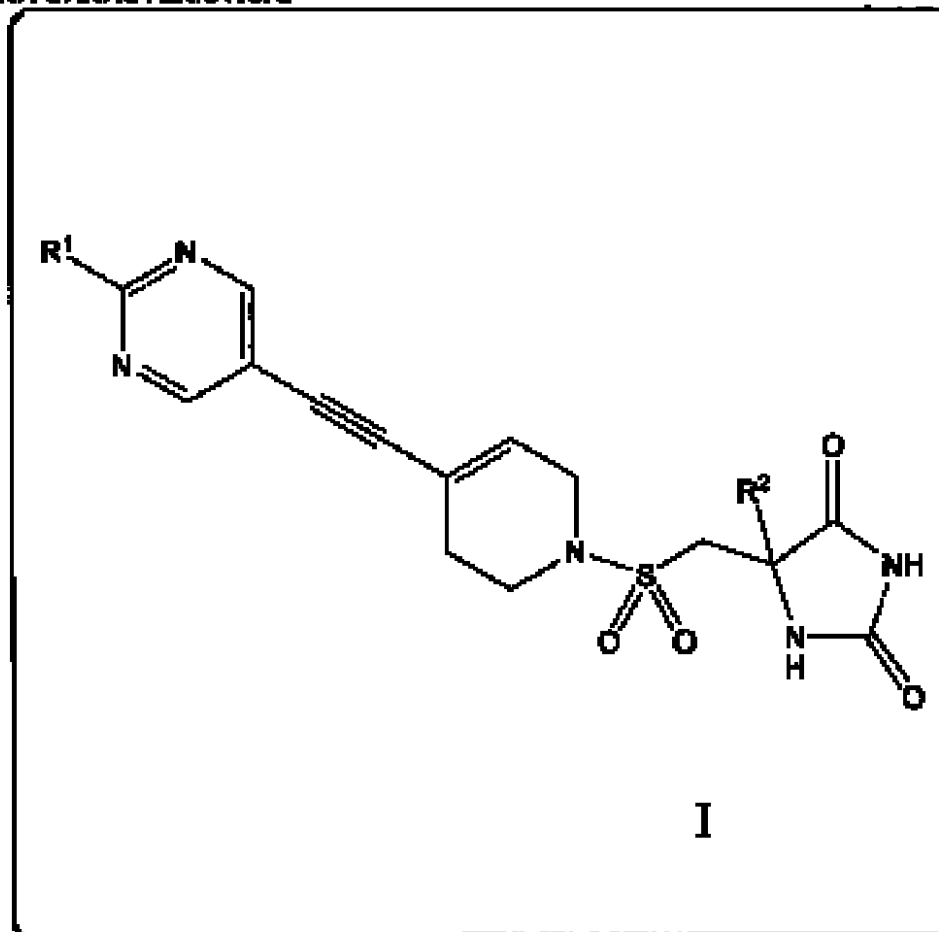
10

ANEXOS

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

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA

Alicia Loreda Ricaurte

C.C. 99.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Mód: 06-128228-0000-0000
Fec: 2006-12-28 10:00:31 Usr: 2020 MULENLEALANES
EPL 11 PATENTE
Eve: JMD +ASENUNJEMAEI
Act: 411 PRESENTACION Folio: 71

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CASH : 06 - 97,498
FECHA : DICIEMBRE 28 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLORERA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00150-6	43285180	28/12/2006	2,056,000.00

***** CONCEPTO *****

CHUF. IDENTIFIC	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
53005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	463,000.00

SOL: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____



ANEXO

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


ALICIA LLORED A RICAURTE

T.P. No. 53.215



4

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

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

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

Certificación Notarial

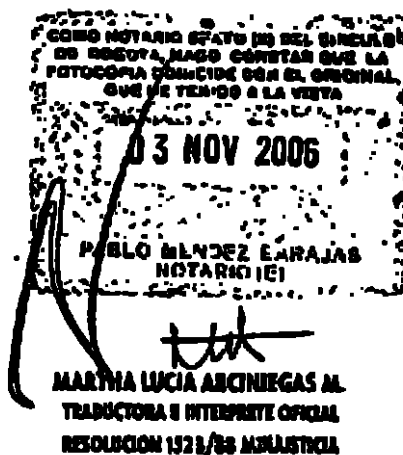
Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público,

John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra



5

APOSTILLA

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

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

Certificado

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

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

Martha Lucia Arce Nieves
MARTHA LUCIA ARCE NIEVAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/98 MINISTERIO

2

COMO NOTARIO
DE LA CIUDAD DE LA HABANA
HACE CONSTAR QUE LA
COPIA QUE SE LE ENVIÓ
CON EL ORIGINAL
FUE VERIFICADA A LA VISTA
02 NOV 2006
PAULO J. RIVERA BARRAS
NOTARIO (E)

5

RECEIVED
NOV 10 2006
FBI
LOS ANGELES

RECEIVED
NOV 10 2006
FBI
LOS ANGELES
MARTIN DELGADO

COND POTAPU SECTO (SI N/A CIRCULO)
DE EDICION, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CORRESPONDE AL ORIGINAL
QUE SE TIENE A LA VISTA
NOV 10 2006
FBI
LOS ANGELES

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

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

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

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

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

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

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

domiciled at

SE-15185 Sodertalje
Sweden

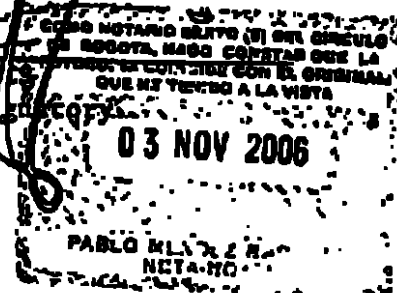
hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO
TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE
ALVAREZ, of Bogotá, Colombia, with offices in said
town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and
legal representatives in Bogotá, with power to receive
notifications and to appoint judicial or extrajudicial
agents,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

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

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA
y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO
SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, to appear for
protocolization of this document and to any power of
attorney by any one of them conferred in our name,
before the Office of Industrial Property.

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

SIMON RICHARD REEVES
Duly Authorised Signatory



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

7

{ss

{ss

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

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

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

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

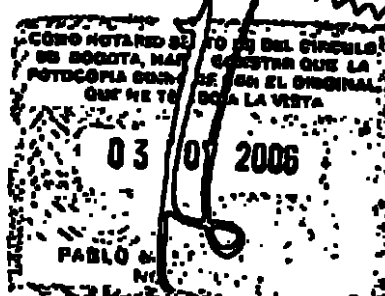
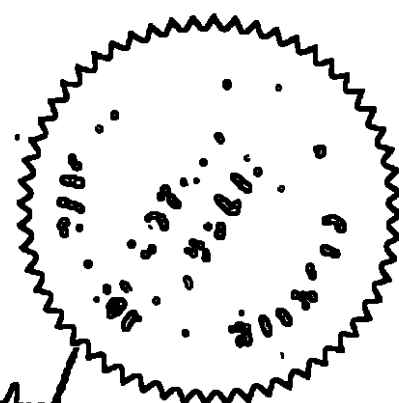
Notary Public (Notario Público).

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

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

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

J. H. Hsing
 Notary Public
 Wilkesbarre
 Luzerne
 England



7

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 / a été signé par John Hing Eldercliff
3. Acting in the capacity of / agissant en qualité de Notary Public
4. Bears the seal/stamp of / est revêtu du sceau/stamp de The Said Notary Public

5. at London/Londres

Certified/Attesté
à. date 02 August 2006

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

8. Number/No: G479981

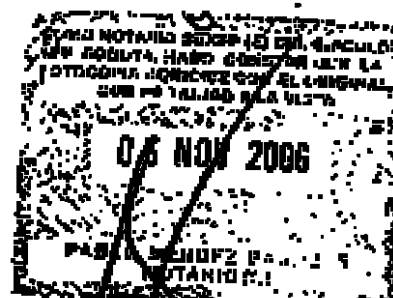
9. Stamp:
timbre:

10. Signature: R. M. Fitzgerald



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

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented in the consular section of the mission (concerning that country) for apostille or legalization and it will confirm (for 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.



Extracto folio 9
Folios Amada folio 10
Blanca " 77



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Calle 100 No. 100-100

8

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

Observaciones:

Arte Final

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 2005/001092

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC7: C07D 401/14, A61K 31/506, A61P 11/00

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

B. CAMPOS BUSCADOS

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

IPC7: C07D, A61K

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

SI, DK, FI, NO clasica como arriba

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

EPO-INTERNO, DATO WPI, PAJ, DATO CHEM ABS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documentos, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 02074767 A1 (ASTRAZENECA AB) 26 de Septiembre de 2002 (26.09.2002)	1-14
A	WO 02074750 A1 (ASTRAZENECA AB) 26 de Septiembre de 2002 (26.09.2002)	1-14
A	WO 02096426 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY), 5 de Diciembre de 2002 (05.12.2002)	1-14

☐ en el resumen se enumeran más documentos.

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

* Categorías especiales de documentos citados:

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

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

'I' documento que puede arrojar dudas sobre las indicaciones 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, con, exhibición o 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 inventiva cuando el documento se trata solo

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

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

27 de Septiembre de 2005

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

29-09-2005

Nombre y dirección del correo de ISA/
Oficina de Patentes Sueca
Box 5055, S-102 42 Stockholm
Fax No. +46 8 646 02 86

Funcionario autorizado
EVA JOHANSSON/Els
Teléfono No. +46 8 782 25 011

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Abril 2005)

10 REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 2005/001092

13 Casilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Ítem 1 de la primera hoja)

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

1. ☒ Reivindicaciones Nos.: 15-16
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:
Las reivindicaciones 15-16 están dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal para cirugía o para terapia, también como un método de diagnóstico
.../...

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

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

3. ☐ Reivindicaciones No.:

porque son reivindicaciones dependientes y no están dischadas de acuerdo con la segunda y tercera unción de la Regla 6.4(n).

Casilla III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Ítem 3 de la primera hoja)

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

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

Comentario sobre Protesta

- ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

- ☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**Solicitud Internacional No.
PCT/SE 2003/001092****Casilla IL1**

Métodos /Regla 39.1(iv). Sin embargo, una búsqueda ha sido llevada a cabo para estas reivindicaciones. La búsqueda ha sido basada en los efectos alegados de los compuestos.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 2005/001092

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 02074767 A1	26/09/2002	AU 5282101 A	26/11/2001
		BR 0207983 A	15/06/2004
		BR 0207984 A	15/06/2004
		BR 0208104 A	02/03/2004
		BR 0208105 A	09/03/2004
		CA 2440473 A	26/09/2002
		CA 2440630 A	26/09/2002
		CA 2440631 A	26/09/2002
		CA 2440632 A	26/09/2002
		CN 1509272 A	30/06/2004
		CN 1509275 A	30/06/2004
		CN 1509276 A	30/06/2004
		CN 1509286 A	30/06/2004
		CZ 20032497 A	18/02/2004
		CZ 20032499 A	17/03/2004
		CZ 20032500 A	18/02/2004
		CZ 20032502 A	14/01/2004
		EE 200300439 A	15/12/2003
		EE 200300445 A	15/12/2003
		EE 200300449 A	15/12/2003
		EE 200300451 A	15/12/2003
		EP 1370534 A	17/12/2003
		EP 1370536 A	17/12/2003
		EP 1370537 A	17/12/2003
		EP 1370556 A	17/12/2003
		HU 0400194 A	28/07/2004
		HU 0400202 A	30/08/2004
		HU 0400206 A	30/08/2004
		HU 0400327 A	28/01/2005
		IL 157570 D	00/00/0000
		IL 157652 D	00/00/0000
		IL 157656 D	00/00/0000
		IL 157657 D	00/00/0000
		JP 2004523581 T	05/08/2004
		JP 2004523583 T	05/08/2004
		JP 2004527511 T	09/09/2004
		JP 2004527515 T	09/09/2004
		MX PA03008177 A	12/12/2003
		MX PA03008180 A	12/12/2003
		MX PA03008181 A	12/12/2003
		MX PA03008191 A	29/01/2004
		NO 20034025 A	13/11/2003
		NO 20034042 A	10/11/2003
		NO 20034044 A	10/11/2003
		NO 20034045 A	10/11/2003
		NZ 528106 A	24/03/2005
		NZ 528107 A	24/06/2003
		NZ 528140 A	25/02/2005
		PL 364706 A	13/12/2004
		PL 364707 A	13/12/2004
		PL 364714 A	13/12/2004
		PL 365099 A	27/12/2004
		SE 0100902 D	00/00/0000
		SK 10922003 A	04/05/2004
		SK 10932003 A	06/04/2004

Forma PCT ISA 210 (anexo familia de patentes) (Abril 2005)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 2005/001092

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 02074767 A1	26/09/2002	SK 10952003 A	04/05/2004
		SK 10962003 A	02/03/2004
		US 20040106659 A	03/06/2004
		US 20040127528 A	01/07/2004
		US 20040138276 A	15/07/2004
		US 20040147573 A	29/07/2004
		WO 02074748 A	26/09/2002
		WO 02074750 A	26/09/2002
		WO 02074751 A	26/09/2002
		ZA 200306751 A	29/11/2004
		ZA 200306732 A	29/11/2004
		ZA 200306734 A	29/11/2004
		ZA 200306737 A	29/11/2004

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No
PCT/SE 2005/001092

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WU 02074750 A1 26/09/2002	AU	5282101 A	26/11/2001
	BR	0207983 A	15/06/2004
	BR	0207984 A	15/06/2004
	BR	0208104 A	02/03/2004
	BR	0208105 A	09/03/2004
	CA	2440473 A	26/09/2002
	CA	2440630 A	26/09/2002
	CA	2440631 A	26/09/2002
	CA	2440632 A	26/09/2002
	CN	1509272 A	30/06/2004
	CN	1509275 A	30/06/2004
	CN	1509276 A	30/06/2004
	CN	1509286 A	30/06/2004
	CZ	20032497 A	18/02/2004
	CZ	20032499 A	17/03/2004
	CZ	20032500 A	18/02/2004
	CZ	20032502 A	14/01/2004
	EE	200300439 A	15/12/2003
	EE	200300445 A	15/12/2003
	EE	200300449 A	15/12/2003
	EE	200300451 A	15/12/2003
	EP	1370534 A	17/12/2003
	EP	1370536 A	17/12/2003
	EP	1370537 A	17/12/2003
	EP	1370556 A	17/12/2003
	HU	0400194 A	28/07/2004
	HU	0400202 A	30/08/2004
	HU	0400206 A	30/08/2004
	HU	0400327 A	28/01/2005
	IL	157570 D	00/00/0000
	IL	157652 D	00/00/0000
	IL	157656 D	00/00/0000
	IL	157657 D	00/00/0000
	JP	2004523581 T	05/08/2004
	JP	2004523583 T	05/08/2004
	JP	2004527511 T	09/09/2004
	JP	2004527515 T	09/09/2004
	MX	PA03008177 A	12/12/2003
	MX	PA03008180 A	12/12/2003
	MX	PA03008181 A	12/12/2003
	MX	PA03008191 A	29/01/2004
	NO	20034025 A	13/11/2003
	NO	20034042 A	10/11/2003
	NO	20034044 A	10/11/2003
	NO	20034045 A	10/11/2003
	NZ	528106 A	24/03/2005
	NZ	528107 A	24/06/2005
	NZ	528140 A	25/02/2005
	PL	364706 A	13/12/2004
	PL	364707 A	13/12/2004
	PL	364714 A	13/12/2004
	PL	365009 A	27/12/2004
	SE	0100902 D	00/00/0000
	SK	10922003 A	04/05/2004
	SK	10932003 A	06/04/2004

Forma PCT ISA 210 (anexo familia de patentes) (Abril 2005)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 2005/001092

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 02074750 A1 26/09/2002	SK 10952003 A	04/05/2004	
	SK 10962003 A	02/03/2004	
	US 20040106659 A	03/06/2004	
	US 20040127528 A	01/07/2004	
	US 20040138276 A	15/07/2004	
	US 20040147573 A	29/07/2004	
	WO 02074748 A	26/09/2002	
	WO 02074751 A	26/09/2002	
	WO 02074767 A	26/09/2002	
	ZA 200306731 A	29/11/2004	
	ZA 200306732 A	29/11/2004	
	ZA 200306734 A	29/11/2004	
	ZA 200306737 A	29/11/2004	
	AU 5282201 A	12/11/2001	
	BR 0207985 A	15/06/2004	
	BR 0208062 A	02/03/2004	
	CA 2440475 A	26/09/2002	
	CA 2444526 A	26/09/2002	
	CN 1509273 A	30/06/2004	
	CN 1509274 A	30/06/2004	
	CZ 20032498 A	17/03/2004	
	CZ 20032501 A	18/02/2004	
	EE 200300450 A	15/12/2003	
	EE 200300452 A	16/02/2004	
	EP 1370535 A	17/12/2003	
	EP 1370538 A	17/12/2003	
	HU 0400193 A	28/07/2004	
	HU 0400328 A	28/09/2004	
	IL 157650 D	00/00/0000	
	IL 157658 D	00/00/0000	
	JP 2004523582 T	05/08/2004	
	JP 2004527512 T	09/09/2004	
	MX PA03008183 A	12/12/2003	
	MX PA03008187 A	29/01/2004	
	NO 20034027 A	05/11/2003	
	NO 20034032 A	10/11/2003	
	NZ 528108 A	29/04/2005	
	NZ 528141 A	27/05/2005	
	PL 364706 A	13/12/2004	
	PL 365107 A	27/12/2004	
	SE 0100903 D	00/00/0000	
	SK 10912003 A	04/05/2004	
	SK 10942003 A	06/04/2004	
	US 20040110809 A	10/06/2004	
	US 20040116486 A	17/06/2004	
	WO 02074749 A	26/09/2002	
	WO 02074752 A	26/09/2002	
	ZA 200306733 A	29/11/2004	
	ZA 200306738 A	29/11/2004	

REPORTA DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud internacional No.
PCT/SK 2005/001092

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 02096426 A1	05/12/2002	CA 2447475 A	05/12/2002
		EP 1397137 A	17/03/2004
		JP 2004536411 T	25/11/2004
		US 6890915 B	10/06/2005
		US 6906053 B	14/06/2005
		US 20030130273 A	19/07/2003
		US 20040209874 A	21/10/2004
		US 20050171096 A	04/08/2005

Forma PCT ISA 210 (anexo familia de patentes) (Abril 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

for application No.
PCT/SE 2005/001092

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: C07C 401/14, A61K 31/506, A61P 11/00
According to International Patent Classification (IPC) or to both: national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Abstracts documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC7: C07D, A61K

Documentation searched other than abstracts documentation in the extent that such documents are included in the fields searched
SE,DK,FI,NO classes as above

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

EPO-INTERNAL, VPI DATA, PAJ, CHEM ABS DATA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02074767 A1 (ASTRAZENECA AB), 26 Sept 2002 (26.09.2002)	1-14
A	WO 02074750 A1 (ASTRAZENECA AB), 26 Sept 2002 (26.09.2002)	1-14
A	WO 02096426 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY), 5 December 2002 (05.12.2002)	1-14

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family member.

- * Special categories of cited documents
- * A document disclosing the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- * B earlier application or patent for publication on or after the international filing date
- * L document which may draw attention to priority date(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- * O document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- * T document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
- * X 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
- * Y 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
- * Z document of particular relevance the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- * A document number of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
27 Sept 2005

Date of making of the international search report
28-09-2005

Name and mailing address of the ISA/
Swedish Patent Office
Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM
Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer
EVA JOHANSSON/EI
Telephone No. +46 8 762 25 00

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2003)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2005/001092

18

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos. 15-16
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 15-16 relate to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy, as well as diagnostic
.../...
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (April 2005)

21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Application No.
PCT/SE2005/001092

19

Box II.1

methods /Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(Information on patent family members)

31/08/2005

1. International application No.

PCT/SE 2005/001092

NO	02074767	A1	26/09/2002	AU	5282101	A	26/11/2001
				BR	0207983	A	15/06/2004
				BR	0207984	A	15/06/2004
				BR	0208104	A	02/03/2004
				BR	0208105	A	09/03/2004
				CA	2440473	A	26/09/2002
				CA	2440630	A	26/09/2002
				CA	2440631	A	26/09/2002
				CA	2440632	A	26/09/2002
				CN	1509272	A	30/06/2004
				CN	1509275	A	30/06/2004
				CN	1509276	A	30/06/2004
				CN	1509286	A	30/06/2004
				CZ	20032497	A	18/02/2004
				CZ	20032499	A	17/03/2004
				CZ	20032500	A	18/02/2004
				CZ	20032502	A	14/01/2004
				EE	200300439	A	15/12/2003
				EE	200300445	A	15/12/2003
				EE	200300449	A	15/12/2003
				EE	200300451	A	15/12/2003
				EP	1370534	A	17/12/2003
				EP	1370536	A	17/12/2003
				EP	1370537	A	17/12/2003
				EP	1370556	A	17/12/2003
				HU	0400194	A	28/07/2004
				HU	0400202	A	30/08/2004
				HU	0400206	A	30/08/2004
				HU	0400327	A	28/01/2005
				IL	157570	D	00/00/0000
				IL	157652	D	00/00/0000
				IL	157656	D	00/00/0000
				IL	157657	D	00/00/0000
				JP	2004523581	T	05/08/2004
				JP	2004523583	T	05/08/2004
				JP	2004527511	T	09/09/2004
				JP	2004527515	T	09/09/2004
				MX	PA03008177	A	12/12/2003
				MX	PA03008180	A	12/12/2003
				MX	PA03008181	A	12/12/2003
				MX	PA03008191	A	29/01/2004
				NO	20034025	A	13/11/2003
				NO	20034042	A	10/11/2003
				NO	20034044	A	10/11/2003
				NO	20034045	A	10/11/2003
				NZ	528106	A	24/03/2005
				NZ	528107	A	24/06/2005
				NZ	528140	A	25/02/2005
				PL	364706	A	13/12/2004
				PL	364707	A	13/12/2004
				PL	364714	A	13/12/2004
				PL	365099	A	27/12/2004
				SE	0100902	D	00/00/0000
				SK	10922003	A	04/05/2004
				SK	10932003	A	06/04/2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

31/08/2005

2
 serial application No.
 PCT/SE 2005/001092

21

WO	02074767	A1	26/09/2002	SK	10952003	A	04/05/2004
				SK	10962003	A	02/03/2004
				US	20040106659	A	03/06/2004
				US	20040127528	A	01/07/2004
				US	20040138276	A	15/07/2004
				US	20040147573	A	29/07/2004
				WO	02074748	A	26/09/2002
				WO	02074750	A	26/09/2002
				WO	02074751	A	26/09/2002
				ZA	200306731	A	29/11/2004
				ZA	200306732	A	29/11/2004
				ZA	200306734	A	29/11/2004
				ZA	200306737	A	29/11/2004

Form PCT/ISA/210 (patent family search) (April 2005)

24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

31/08/2005

International application No.

PCT/SE 2005/001092

22

WD 02074750 A1 26/09/2002

AU	5282101 A	26/11/2001
BR	0207983 A	15/06/2004
BR	0207984 A	15/06/2004
BR	0208104 A	02/03/2004
BR	0208105 A	09/03/2004
CA	2440473 A	26/09/2002
CA	2440630 A	26/09/2002
CA	2440631 A	26/09/2002
CA	2440632 A	26/09/2002
CN	1509272 A	30/06/2004
CN	1509275 A	30/06/2004
CN	1509276 A	30/06/2004
CN	1509286 A	30/06/2004
CZ	20032497 A	18/02/2004
CZ	20032499 A	17/03/2004
CZ	20032500 A	18/02/2004
CZ	20032502 A	14/01/2004
EE	200300439 A	15/12/2003
EE	200300445 A	15/12/2003
EE	200300449 A	15/12/2003
EE	200300451 A	15/12/2003
EP	1370534 A	17/12/2003
EP	1370536 A	17/12/2003
EP	1370537 A	17/12/2003
EP	1370556 A	17/12/2003
HU	0400194 A	28/07/2004
HU	0400202 A	30/08/2004
HU	0400206 A	30/08/2004
HU	0400327 A	28/01/2005
IL	157570 D	00/00/0000
IL	157652 D	00/00/0000
IL	157656 D	00/00/0000
IL	157657 D	00/00/0000
JP	2004523581 T	05/08/2004
JP	2004523583 T	05/08/2004
JP	2004527511 T	09/09/2004
JP	2004527515 T	09/09/2004
MX	PA03008177 A	12/12/2003
MX	PA03008180 A	12/12/2003
MX	PA03008181 A	12/12/2003
MX	PA03008191 A	29/01/2004
NO	20034025 A	13/11/2003
NO	20034042 A	10/11/2003
NO	20034044 A	10/11/2003
NO	20034045 A	10/11/2003
NZ	528106 A	24/03/2005
NZ	528107 A	24/06/2005
NZ	528140 A	25/02/2005
PL	364706 A	13/12/2004
PL	364707 A	13/12/2004
PL	364714 A	13/12/2004
PL	365099 A	27/12/2004
SE	0100902 D	00/00/0000
SK	10922003 A	04/05/2004
SK	10932003 A	06/04/2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

31/08/2005

ial application No.

PCT/SE 2005/001092

NO	02074750	A1	26/09/2002	SK	10952003	A	04/05/2004
				SK	10962003	A	02/03/2004
				US	20040106659	A	03/06/2004
				US	20040127528	A	01/07/2004
				US	20040198276	A	15/07/2004
				US	20040147573	A	29/07/2004
				NO	02074748	A	26/09/2002
				NO	02074751	A	26/09/2002
				NO	02074767	A	26/09/2002
				ZA	200306731	A	29/11/2004
				ZA	200306732	A	29/11/2004
				ZA	200306734	A	29/11/2004
				ZA	200306737	A	29/11/2004
				AU	6282201	A	12/11/2001
				BR	0207985	A	15/06/2004
				BR	0208062	A	02/03/2004
				CA	2440475	A	26/09/2002
				CA	2444526	A	26/09/2002
				CN	1509273	A	30/06/2004
				CN	1509274	A	30/06/2004
				CZ	20032498	A	17/03/2004
				CZ	20032501	A	18/02/2004
				EE	200300450	A	15/12/2003
				EE	200300452	A	16/02/2004
				EP	1370535	A	17/12/2003
				EP	1370538	A	17/12/2003
				HU	0400193	A	28/07/2004
				HU	0400328	A	28/09/2004
				IL	157650	D	00/00/0000
				IL	157658	D	00/00/0000
				JP	2004523582	T	05/08/2004
				JP	2004527512	T	09/09/2004
				MX	PA03008183	A	12/12/2003
				MX	PA03008187	A	29/01/2004
				NO	20034027	A	05/11/2003
				NO	20034032	A	10/11/2003
				NZ	528108	A	29/04/2005
				NZ	528141	A	27/05/2005
				PL	364705	A	13/12/2004
				PL	365107	A	27/12/2004
				SE	0100903	D	00/00/0000
				SK	10912003	A	04/05/2004
				SK	10942003	A	06/04/2004
				US	20040110809	A	10/06/2004
				US	20040116486	A	17/06/2004
				NO	02074749	A	26/09/2002
				NO	02074752	A	26/09/2002
				ZA	200306733	A	29/11/2004
				ZA	200306738	A	29/11/2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

31/08/2005

initial application No.

PCT/SE 2005/001092

WO	02096426	A1	05/12/2002	CA	2447475	A	05/12/2002
				EP	1397137	A	17/03/2004
				JP	2004535411	T	25/11/2004
				US	6890916	B	10/05/2005
				US	6906053	B	14/06/2005
				US	20030130273	A	10/07/2003
				US	20040209874	A	21/10/2004
				US	20050171096	A	04/08/2005

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
12 de Enero de 2006 (12.01.2006)

PCT

(18) Número de Publicación Internacional
WO 2006/004532 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes¹: C07D 401/14,
A61K 31/506, A61P 11/00

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/SE2005/091092

(22) Fecha de Registro Internacional: 4 de Julio de 2005
(04.07.2005)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
0401762-0 5 de Julio de 2004 (05.07.2004) SE

(71) Solicitante (para todos los estados designados excepto EU):
ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventores:

(73) Inventores/Solicitantes (para EU solamente): GABOS, Ballar
[SE/SE]; AstraZeneca R & D Lund, S-221 87 Lund (SE).
RIPA, Lena [SE/SE]; AstraZeneca R & D Lund, S-221 87
Lund (SE). STENVALL, Kristina [SE/SE]; AstraZeneca R &
D Lund, S-221 87 Lund (SE).

(74) Agente: ASTRAZENECA: Global Intellectual Property, S-
151 85 Södertälje (SE).

(81) Estados Designados (salvo que de otro modo indicado
para cada clase de la protección nacional disponible): AE,
AG, AI, 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, GI, GM, GR, GU, HK,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY,
NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC,
SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

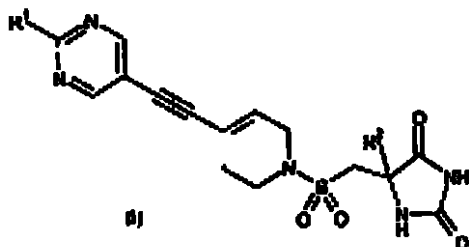
(84) Estados Designados (salvo que de otro modo indicado
para cada clase de la protección regional disponible):
ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL,
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eursiática (AM, AZ, BY, KG,
KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY,
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT,
LU, LV, 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 Gúlas sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen
al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT

(54) TÍTULO: "COMPUESTOS NOVEDOSOS DERIVADOS DE HIDANTOINA PARA EL TRATAMIENTO DE
ENFERMEDADES OBSTRUCTIVAS DE LAS VÍAS AÉREAS"



(57) Resumen: La invención proporciona
compuestos de fórmula (I), en donde R¹ y R² son
como se define en la descripción; procesos para su
preparación; composiciones farmacéuticas que los
contienen; un proceso para la preparación de
dichas composiciones farmacéuticas; y su uso en
terapia.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



INTERNATIONAL PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(43) International Publication Date
12 January 2006 (12.01.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/004532 A1

(51) International Patent Classification: C07D 401/14, A61K 31/506, A61P 11/00

(21) International Application Number: PCT/SE2005/001093

(22) International Filing Date: 4 July 2005 (04.07.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 0401763-0 5 July 2004 (05.07.2004) SE

(71) Applicant (for all designated States except US): AstraZeneca AB (SE/SE); S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventor: and

(75) Inventor/Applicant (for US only): CABOS, Balint (SE/SE); AstraZeneca R & D Lund, S-221 87 Lund (SE), KAPA, Lena (SE/SE); AstraZeneca R & D Lund, S-221 87 Lund (SE), STENYALL, Kristina (SE/SE); AstraZeneca R & D Lund, S-221 87 Lund (SE).

(74) Agent: ASTRAZENECA; Global Intellectual Property, S-151 85 Södertälje (SE).

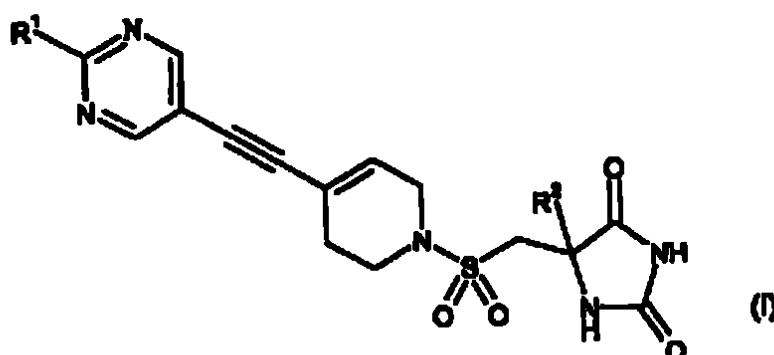
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, FI, FR, GB, GD, GH, GM, GR, HT, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SH, SI, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
with international search report

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

(54) Title: NOVEL HYDANTOIN DERIVATIVES FOR THE TREATMENT OF OBSTRUCTIVE AIRWAY DISEASES



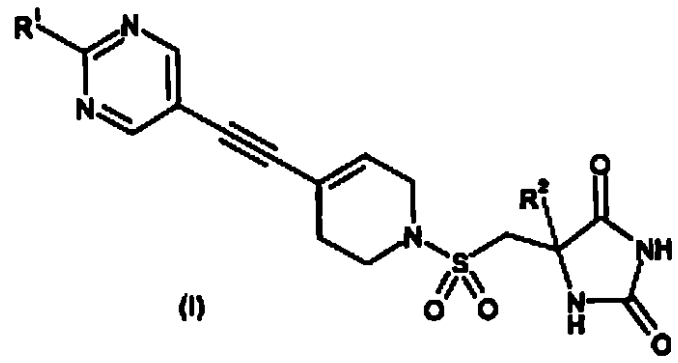
(57) Abstract: The invention provides compounds of formula (I), wherein R¹ and R² are as defined in the specification; processes for their preparation; pharmaceutical compositions containing them; a process for preparing the pharmaceutical compositions; and their use in therapy.

WO 2006/004532 A1

COMPUESTOS NOVEDOSOS DERIVADOS DE HIDANTINA PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES OBSTRUCTIVAS DE LAS VIAS AÉREAS

RESUMEN - OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención proporciona compuestos de fórmula (I):



En donde R¹ y R² son como se define en la descripción; procesos para su preparación; composiciones farmacéuticas que los contienen; un proceso para la preparación de dichas composiciones farmacéuticas; y su uso en terapia.

COMPUESTOS NOVEDOSOS DERIVADOS DE HIDANTOINA PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES OBSTRUCTIVAS DE LAS VIAS AÉREAS

La presente invención se relaciona con novedosos derivados de hidantoína, procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen, y su uso en terapia.

Las Metaloproteinasas son una superfamilia de proteinasas (enzimas) cuyo número se ha incrementado dramáticamente en los últimos años. Con base en consideraciones funcionales y estructurales, estas enzimas se han clasificado en familias y subfamilias tal como se describe en N.M. Hooper (1994) FEBS Letters 354: 1-6. Ejemplos de metaloproteinasas incluyen las metaloproteinasas de la matriz (MMPs) tales como las colagenasas (MMP1, MMP8, MMP13), las gelatinasas (MMP2, MMP9), las estromelisininas (MMP3, MMP10, MMP11), la matrilisina (MMP7), la metaloelastasa (MMP12), la enamelisina (MMP19), las MT-MMPs (MMP14, MMP15, MMP16, MMP17); la reprotisina o adamalisina o la familia MDC que incluye las secretasas y shedasas tales como las enzimas convertidoras del TNF (ADAM 10 y TACE); la familia de astacina que incluye enzimas como la proteínasa procesadora de procolágeno (PCP); y otras metaloproteinasas tales como la agreganasa, la familia de enzimas convertidoras de endotelina y la familia de enzimas convertidoras de angiotensina.

Se cree que las metaloproteinasas son importantes en una plétora de procesos de enfermedades fisiológicas que involucran el remodelamiento de tejidos tales como el desarrollo embrionario, la formación de huesos y el remodelamiento uterino durante la menstruación. Esto se basa en la habilidad de las metaloproteinasas para fragmentar un amplio grupo de sustratos de matriz, tales como el colágeno, proteoglicano y fibronectinas. También se cree que las metaloproteinasas son importantes en el procesamiento, o secreción, de importantes mediadores biológicos celulares, como el factor de necrosis tumoral (TNF), y el procesamiento de la proteólisis post-translacional, o localización de proteínas de membrana biológicamente importantes, tal como el receptor CD23 de IgE de baja afinidad (para una lista más completa ver N.M. Hooper y cols, (1997) Biochem J. 321: 265-279).

Las metaloproteinasas han sido asociadas con muchas enfermedades o condiciones. La inhibición de la actividad de una o más metaloproteinasas puede ser benéfica en estas enfermedades o condiciones, por ejemplo: diversas enfermedades alérgicas e inflamatorias, tales como la inflamación de las articulaciones (especialmente artritis reumatoide, osteoartritis y gota), la inflamación del tracto gastro-intestinal (especialmente enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerativa y gastritis), la inflamación de la piel (especialmente psoriasis, eccema, dermatitis), en metástasis o invasión tumoral; en enfermedades asociadas con degradación descontrolada de la matriz extracelular tal como la osteoartritis; en la enfermedad de resorción ósea (como la osteoporosis y la enfermedad de Paget); en enfermedades asociadas con angiogénesis aberrante; el remodelamiento mejorado de colágeno asociado con diabetes, la enfermedad periodontal (tal como la gingivitis), la ulceración corneal, la ulceración de la piel, condiciones post-operatorias tal como la anastomosis colónica y la sanación de las heridas de la dermis; enfermedades desmielinizantes de los sistemas nerviosos central y periférico (tal como esclerosis múltiple); enfermedad de Alzheimer; el remodelamiento de la matriz extracelular observado en enfermedades cardiovasculares tales como la restenosis y la aterosclerosis; asma; rinitis; y enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC).

La MMP12, también conocida como la macrófago elastasa o metaloelastasa, fue clonada inicialmente en ratón por Shapiro y cols. [1992, *Journal of Biological Chemistry*, 267: 4664] y por el mismo grupo, en hombre en 1995. La MMP12 está expresada preferencialmente en macrófagos activados, y se ha mostrado que es secretada por macrófagos alveolares de fumadores [Shapiro y cols, 1993, *Journal of Biological Chemistry*, 268: 23824] así como en células espumosas en lesiones de aterosclerosis [Matsumoto y cols, 1998, *Am J. Pathol* 153: 109]. Un modelo EPOC de ratones está basado en el desafío de los ratones con humo de cigarrillo (dos cigarrillos al día por seis días a la semana) durante seis meses. Los ratones silvestres desarrollaron enfisema después de este tratamiento. Cuando se probaron ratones knock-out MMP12 en este modelo, éstos no desarrollaron un enfisema significativo, siendo esto una fuerte indicación de que la MMP12 es una enzima clave en la patogénesis de las EPOC. El papel de MMPs tales como la MMP12 en EPOC (enfisema y bronquitis), es discutido en Anderson y Shinagawa, 1999, *Current Opinion in Anti-inflammatory and Immunomodulatory Investigational Drugs* 1(1): 29-38. Recientemente se descubrió que fumar aumenta la infiltración

de macrófagos y la expresión de MMP12 derivada de macrófagos en placas de la arteria carótida humana Kangavari [Matetzky S, Fishbein MC y cols, *Circulation* 102:(18), 36-39 Suppl. S, Oct 31, 2000].

La MMP9 (Gelatinasa B; colagenasa Tipo IV de 92kDa; Gelatinasa de 92kDa) es una proteína secretada que fue purificada, posteriormente clonada y secuenciada, en 1989 [S.M. Wilhelm y cols., (1989) *J. Biol. Chem.* 264(29): 17213-17221; errata publicada en *J. Biol. Chem.* (1990) 265 (36): 22570]. Una revisión reciente de la MMP9 proporciona una excelente fuente de información detallada y referencias acerca de esta proteasa: T.H. Vu & Z. Werb (1998) (En: *Matrix Metalloproteinases*, 1998, editado por W.C. Parks & R.P. Mecham, pp. 115-148, Academic Press. ISBN 0-12-545090-7). Los siguientes puntos son extraídos de la revisión realizada por T.H. Vu & Z. Werb (1998).

La expresión de MMP9 está normalmente restringida a algunos tipos celulares, incluyendo trofoblastos, osteoclastos, neutrófilos y macrófagos. Sin embargo, puede inducirse la expresión en estas mismas células y en otros tipos celulares por varios mediadores, incluyendo la exposición de las células a factores de crecimiento o citocinas. Estos son los mismos mediadores que están frecuentemente implicados en iniciar una respuesta inflamatoria. Así como con otras MMP secretadas, la MMP9 es liberada como una pro-enzima inactiva la cual es subsecuentemente fragmentada para formar la enzima enzimáticamente activa. Se desconocen las proteasas requeridas para esta activación *in vivo*. El balance de MMP9 activa versus la enzima inactiva es regulado *in vivo* por la interacción con TIMP-1 (Inhibidor tisular de las metaloproteinasas-1), una proteína que se encuentra típicamente en la naturaleza. La TIMP-1 se enlaza a la región C-terminal de la MMP9, ocasionando la inhibición del dominio catalítico de la MMP9. El balance de la expresión inducida de la ProMMP9, la fragmentación de la ProMMP9 a MMP9 activa y la presencia de TIMP-1 se combinan para determinar la cantidad de MMP9 catalíticamente activa, que está presente en un sitio. La MMP9 proteolíticamente activa ataca sustratos que incluyen gelatina, elastina y colágenos nativos Tipo IV y Tipo V; no tiene actividad contra colágeno nativo Tipo I, proteoglicanos o lamininas.

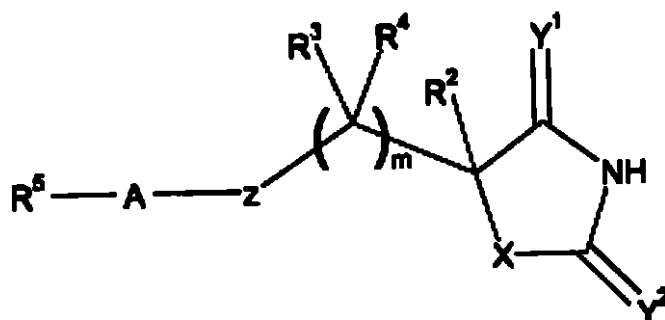
Ha habido un número creciente de datos relacionados con el papel de la MMP9 en varios procesos fisiológicos y patológicos. El papel en procesos fisiológicos incluye la invasión de trofoblastos embrionarios a través del epitelio uterino en las etapas

tempranas de la implantación embrionaria; algún papel en el crecimiento y desarrollo de los huesos; y la migración de las células inflamatorias desde el sistema vascular hacia los tejidos.

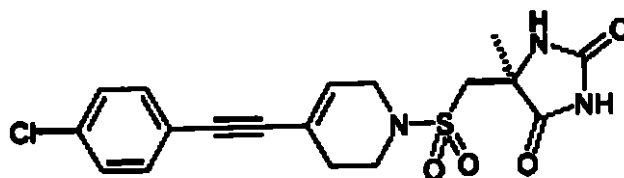
La liberación de MMP9, medida usando inmunoensayos de enzimas, fue significativamente mejorada en fluidos y en sobrenadantes AM de asmáticos no tratados en comparación con aquellos de otras poblaciones [Am. J. Resp. Cell & Mol. Biol., Nov. 1997, 17(5): 583-591]. Adicionalmente, se ha observado un incremento en la expresión de MMP9 en otras condiciones patológicas, lo que involucra a la MMP9 en procesos de enfermedades tales como las EPOC, artritis, metástasis tumoral, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple y ruptura de placas en aterosclerosis lo que ocasiona condiciones coronarias agudas tales como el infarto del miocardio.

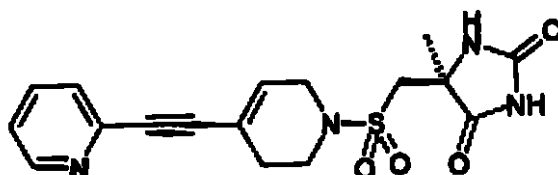
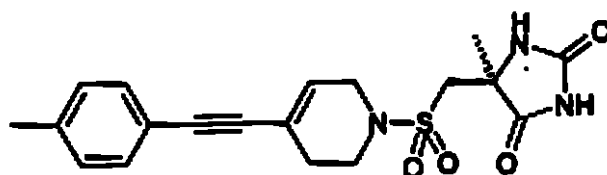
Se conocen varios inhibidores de metaloproteinasas (ver por ejemplo las revisiones de inhibidores de MMP de Beckett R.P. y Whittaker M., 1998, Exp. Opin. Ther. Patents, 8(3):259-282, y de Whittaker M. y cols, 1999, Chemical Reviews 99(9):2735-2776).

El documento WO 02/074767 revela derivados de hidantoína de fórmula



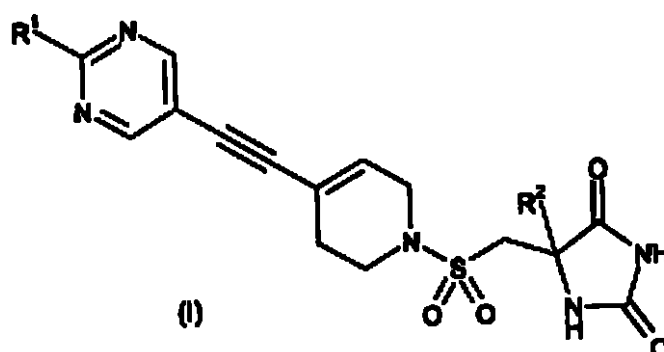
que son útiles como inhibidores de MMP, particularmente como inhibidores potentes de MMP12. Los siguientes tres compuestos son específicamente revelados en el documento WO 02/074767





Hemos descubierto un grupo de compuestos que son inhibidores de metaloproteinasas y que son de particular interés en la inhibición de MMPs como MMP12 y MMP9. Los compuestos de la presente invención tienen una potencia, selectividad y/o propiedades farmacocinéticas benéficas. Los compuestos de la presente invención se encuentran dentro del alcance genérico del documento WO 02/074767, pero son de un tipo que no está ejemplificado allí de manera específica.

De acuerdo con la presente invención, se provee un compuesto de fórmula (I)



En donde

R^1 representa un grupo alquilo C_{1-2} , ciclopropilo, OCH_3 , SCH_3 ó OCF_3 ; estando además dicho grupo alquilo o ciclopropilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor; y

R^2 representa un grupo alquilo C_{1-3} ;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas enantioméricas. Se entiende que todos los enantiómeros, diastereoisómeros, racematos y mezclas de los mismos están incluidos dentro del alcance de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) pueden también existir en varias formas tautoméricas. Todas las formas tautoméricas posibles y mezclas de las mismas están incluidas dentro del alcance de la invención.

En una realización, R^1 representa un grupo alquilo C_{1-2} o ciclopropilo; estando además dicho grupo alquilo o ciclopropilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor.

En otra realización, R^1 representa un grupo alquilo C_{1-2} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor.

En una realización, R^1 representa un grupo ciclopropilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor.

En una realización, R^1 representa un grupo ciclopropilo.

En una realización, R^1 representa un grupo trifluorometilo.

En una realización, R^1 representa un grupo OCH_3 ó SCH_3 .

En una realización, R^2 representa un grupo metilo o etilo. En una realización, R^2 representa un grupo metilo.

En una realización, R^1 representa un grupo alquilo C_{1-2} o ciclopropilo; estando además dicho grupo alquilo o ciclopropilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor y R^2 representa un grupo metilo o etilo.

En una realización, R^1 representa un grupo alquilo C_{1-2} o ciclopropilo; estando además dicho grupo alquilo o ciclopropilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor y R^2 representa un grupo metilo.

En una realización, R^1 representa un grupo alquilo C_{1-2} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor y R^2 representa un grupo metilo o etilo.

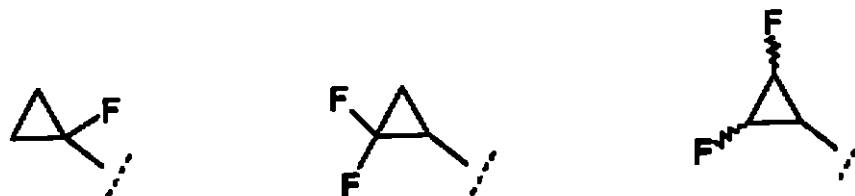
En una realización, R^1 representa CF_3 y R^2 representa un grupo metilo o etilo.

En una realización, R^1 representa un grupo ciclopropilo y R^2 representa un grupo metilo o etilo.

A menos que se indique de otra manera, el término "alquilo C_{1-3} " tal como se emplea en la presente invención, denota un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 3 átomos de carbono. Ejemplos de dichos grupos incluyen metilo, etilo, n-propilo e i-propilo. El término "alquilo C_{1-2} " denota un grupo metilo o etilo.

Ejemplos de grupos alquilo C_{1-2} que están opcionalmente sustituidos con uno o más átomos de flúor incluyen CF_3 , CH_2F , CH_2CF_3 , CF_2CH_3 y CF_2CF_3 .

Ejemplos de un anillo ciclopropilo que está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor incluyen 1-fluoro-1-ciclopropilo, 2,2-difluoro-1-ciclopropilo y 2,3-difluoro-1-ciclopropilo:



Ejemplos de compuestos de la invención incluyen:

(5S)-5-({[4-[(2-ciclopropilpirimidin-5-il)etnil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]sulfonil}metil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona;

(5S)-5-metil-5-({[4-[(2-(metiltio)pirimidin-5-il)etnil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]sulfonil}metil)imidazolidina-2,4-diona;

(5S)-5-metil-5-({[4-[(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)etnil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]sulfonil}metil)imidazolidina-2,4-diona;

(5S)-5-metil-5-({[4-[(2-metilpirimidin-5-il)etnil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]sulfonil}metil)imidazolidina-2,4-diona;

(5S)-5-([4-[(2-etilpirimidin-5-il)etini]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]sulfonil)metil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona;

(5S)-5-([4-[(2-metoxipirimidin-5-il)etini]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]sulfonil)metil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona;

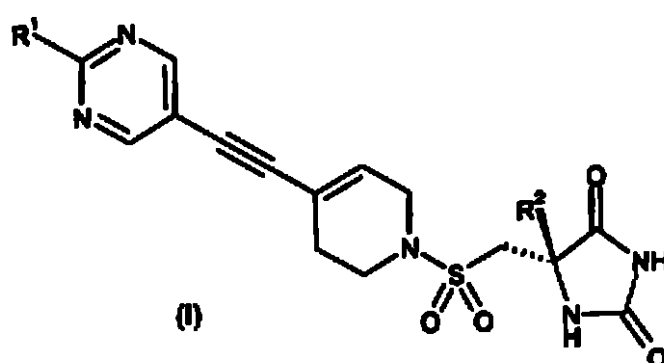
Y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Cada compuesto ejemplificado representa un aspecto particular e independiente de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas enantioméricas. Por lo tanto, todos los enantiómeros, diastereoisómeros, racematos y mezclas de los mismos están incluidos dentro del alcance de la invención. Los diversos isómeros ópticos pueden aislarse por separación de una mezcla racémica de los compuestos usando técnicas convencionales, por ejemplo, cristalización fraccionada, o HPLC. Alternativamente, los isómeros ópticos pueden obtenerse por síntesis asimétrica, o por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos.

Donde existan isómeros ópticos en los compuestos de la invención, revelamos todas las formas individuales ópticamente activas y las combinaciones de éstas como realizaciones individuales específicas de la invención, así como sus correspondientes racematos.

Preferiblemente los compuestos de fórmula (I) tienen estereoquímica (5S) tal como se muestra a continuación:



Donde existan tautómeros en los compuestos de la invención, revelamos todas las formas tautoméricas individuales y combinaciones de éstas como realizaciones individuales específicas de la invención.

La presente invención incluye compuestos de fórmula (I) en forma de sales. Las sales apropiadas incluyen aquellas formadas con ácidos orgánicos o inorgánicos, o bases orgánicas o inorgánicas. Dichas sales son normalmente farmacéuticamente aceptables aunque algunas sales que no son farmacéuticamente aceptables pueden ser de utilidad en la preparación y purificación de compuestos particulares. Dichas sales incluyen sales de adición de ácidos tales como las sales clorhidrato, bromhidrato, citrato, tosilato y maleato y sales formadas con ácido fosfórico o ácido sulfúrico. En otro aspecto, las sales apropiadas son sales básicas, como la sal de un metal alcalino, por ejemplo, sodio o potasio, una sal de un metal alcalinotérreo, por ejemplo, calcio o magnesio, o una sal orgánica de amina, por ejemplo, trietilamina.

Las sales de compuestos de fórmula (I) pueden formarse por la reacción de la base libre u otra sal del mismo con uno o más equivalentes de un ácido o base apropiados.

Los compuestos de fórmula (I) son útiles porque poseen actividad farmacológica en animales y son por lo tanto potencialmente útiles como farmacéuticos. De manera particular, los compuestos de la invención son inhibidores de metaloproteinasas y por lo tanto pueden ser usados en el tratamiento de enfermedades o condiciones mediadas por MMP12 y/o MMP9 tales como asma, rinitis, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC), artritis (tales como artritis reumatoide y osteoartritis), aterosclerosis y restenosis, cáncer, invasión y metástasis, enfermedades que involucran destrucción de tejidos, pérdida de los reemplazos de articulación de cadera, enfermedad periodontal, enfermedad fibrótica, infarto y enfermedad del corazón, fibrosis renal y del hígado, endometriosis, enfermedades relacionadas con el debilitamiento de la matriz extracelular, falla del corazón, aneurismas aórticos, enfermedades relacionadas con el SNC tales como la enfermedad de Alzheimer y esclerosis múltiple (EM), y desórdenes hematológicos.

En general, los compuestos de la presente invención son inhibidores potentes de MMP9 y MMP12. Los compuestos de la presente invención también muestran una buena selectividad con respecto a la relativa falta de inhibición de algunas otras MMPs tales como MMP8, MMP14 y MMP19. Adicionalmente, los compuestos de

la presente invención también tienen por lo general valores de log D mejorados, particularmente, valores de log D en el intervalo de $0.5 < \log D < 2.0$. El valor log D es un parámetro que refleja la lipofilidad de un compuesto a pH fisiológico. Como consecuencia de estos valores favorables de log D, los compuestos de la presente invención poseen características de solubilidad mejoradas y una unión reducida a proteínas de plasma, lo que lleva a propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas mejoradas.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se definió anteriormente, para su uso en terapia.

Por consiguiente, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se definió anteriormente, en la fabricación de un medicamento para ser usado en terapia.

En otro aspecto, la invención provee el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se definió anteriormente, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de enfermedades o condiciones en las cuales la inhibición de MMP12 y/o MMP9 es benéfica.

En otro aspecto, la invención provee el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se definió anteriormente, en la manufactura de un medicamento para su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

En otro aspecto, la invención provee el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se definió anteriormente, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una enfermedad obstructiva de las vías aéreas tal como asma o EPOC.

En el contexto de la presente descripción, el término "terapia" también incluye "profilaxis" a menos que haya indicaciones específicas de lo contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" deben ser interpretados de manera acorde.

Se espera que la profilaxis sea particularmente relevante para el tratamiento de personas que han sufrido de un episodio previo de, o que se considere están en alto riesgo de desarrollar, la enfermedad o condición en cuestión. Las personas que están en riesgo de desarrollar una condición o enfermedad particular, incluyen por lo general aquellas que tienen historial familiar de la enfermedad o condición, o aquellas para las que se ha identificado una susceptibilidad particular de desarrollar la enfermedad o condición mediante pruebas genéticas o de selección.

La invención provee además un método para tratar una enfermedad o condición en la cual la inhibición de MMP12 y/o MMP9 es benéfica, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se definió anteriormente.

La invención también provee un método de tratamiento de una enfermedad obstructiva de las vías aéreas, por ejemplo, asma o EPOC, el cual comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se definió anteriormente.

Para los usos terapéuticos anteriormente mencionados, la dosis administrada obviamente variará dependiendo del compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el desorden a tratar. La dosis diaria del compuesto de fórmula (I) / sal (ingrediente activo) puede estar en el intervalo de 0.001mg/kg a 75mg/kg, en particular de 0.5mg/kg a 30mg/kg. Esta dosis diaria puede suministrarse en dosis divididas según se requiera.

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

Los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden ser usados solos, pero se administrarán generalmente en la forma de una composición farmacéutica en la cual el compuesto de fórmula (I) / sal (ingrediente activo) se encuentra en asociación con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferiblemente de 0.05 a 99% p/p

(porcentaje en peso), más preferiblemente de 0.10 a 70% p/p, del ingrediente activo, y de 1 a 99.95% p/p, más preferiblemente de 30 a 99.90% p/p, de un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, estando todos los porcentajes en peso basados en la composición total. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de formulaciones farmacéuticas apropiadas están descritos, por ejemplo, en "Pharmaceuticals- The Science of Dosage Form Designs", M.E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.

Por lo tanto, la presente invención también provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se definió anteriormente, en asociación con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

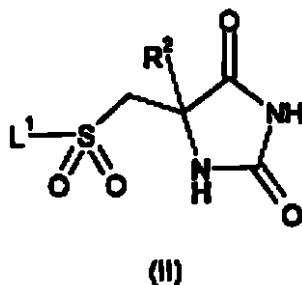
Adicionalmente, la invención provee un proceso para la preparación de una composición farmacéutica de la invención, que comprende mezclar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se definió anteriormente, con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden ser administradas de una manera estándar para la enfermedad o condición que se desea tratar, por ejemplo mediante administración oral, tópica, parenteral, bucal, nasal, vaginal o rectal, o por inhalación. Para este fin, los compuestos de esta invención se pueden formular por los medios conocidos en el arte, por ejemplo, en forma de tabletas, cápsulas, soluciones acuosas o aceitosas, suspensiones, emulsiones, cremas, ungüentos, geles, aerosoles nasales, supositorios, polvos finamente divididos o aerosoles para inhalación o para uso parenteral (incluyendo intravenoso, intramuscular o infusión), soluciones acuosas o aceitosas o suspensiones estériles o emulsiones estériles.

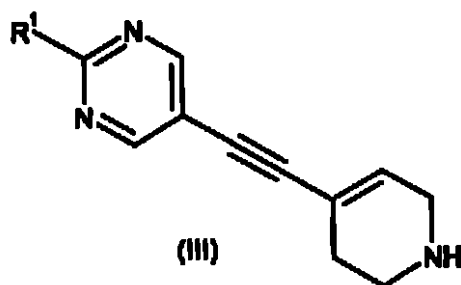
La composición farmacéutica de la presente invención además de los compuestos de la presente invención puede contener, o ser co-administrada (simultánea o secuencialmente) con, uno más agentes farmacológicos de importancia en el tratamiento de una o más enfermedades o condiciones anteriormente mencionadas, como por ejemplo el producto "Symbicort" (marca registrada).

La presente invención provee además un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se definió anteriormente, que comprende:

a) Hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)

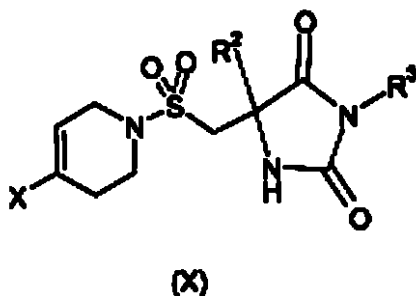


en donde R² es tal como se definió para la fórmula (I), y L¹ representa un grupo saliente, con un compuesto de fórmula (III) (o una sal del mismo)

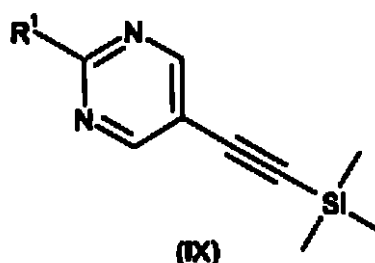


en donde R¹ es tal como se definió para la fórmula (I); o

b) Hacer reaccionar un compuesto de fórmula (X)

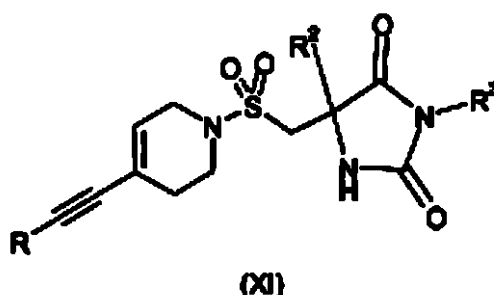


en donde R² es tal como se definió para la fórmula (I), R³ es H o un grupo protector adecuado y X es un grupo saliente tal como un haluro o un triflato; con un compuesto acetílenico de fórmula (IX)

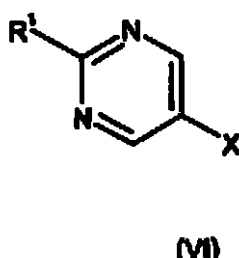


en donde R^1 es tal como se definió para la fórmula (I); o

c) Hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XI)



en donde R representa H o trimetilsilil, R^2 es tal como se definió para la fórmula (I) y R^3 representa H o un grupo protector adecuado; con un haluro de arilo o triflato de fórmula (VI)

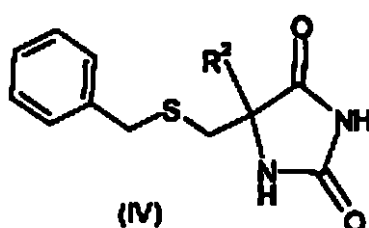


en donde R^1 es tal como se definió para la fórmula (I) y X representa un haluro o triflato;
y opcionalmente formar posteriormente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En el anterior proceso (a), grupos salientes L^1 adecuados incluyen grupos halo, particularmente cloro. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un solvente adecuado, opcionalmente en presencia de una base adicionada por un periodo de tiempo adecuado, típicamente de 0.5 a 24 h a temperatura desde la ambiente, hasta la de reflujo. De manera típica se usan solventes como piridina, dimetilformamida, tetrahidrofurano, acetonitrilo o diclorometano. La base adicionada, cuando se utiliza, puede ser una base orgánica como trietilamina,

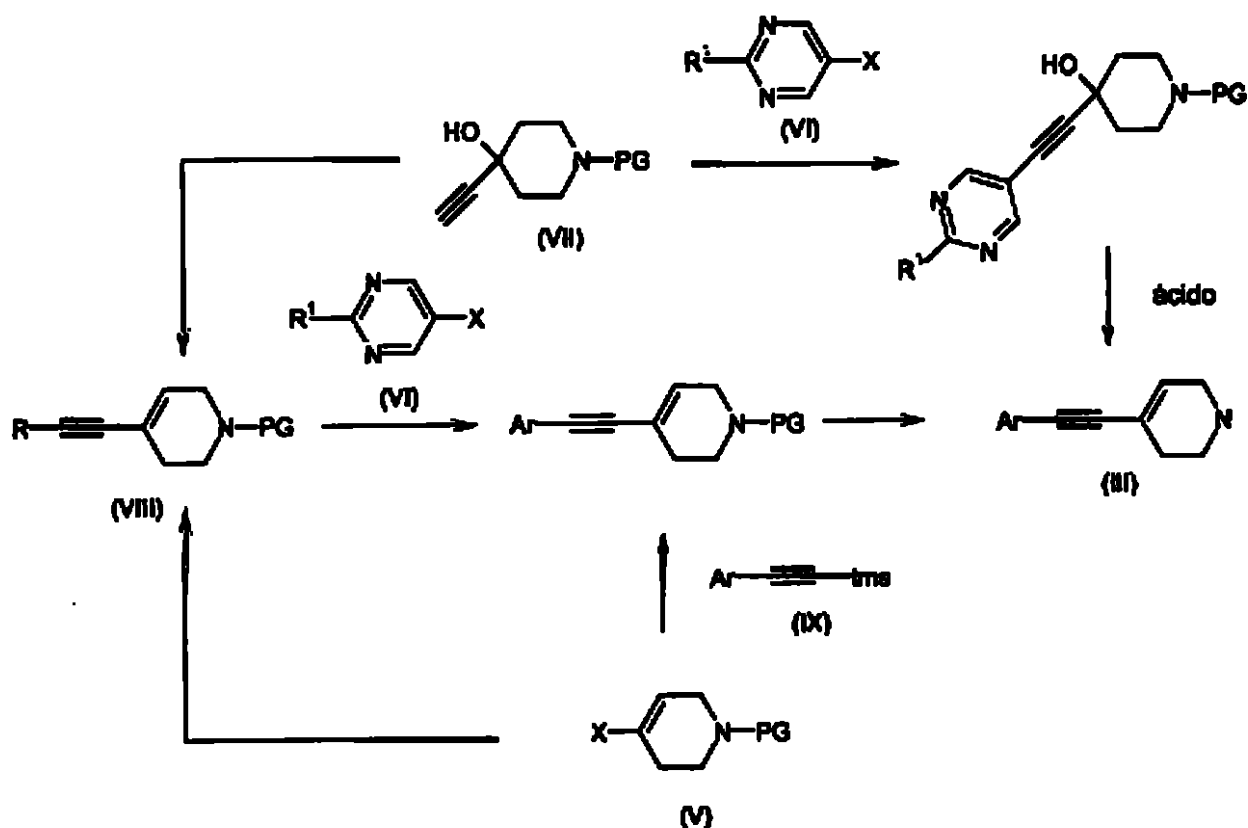
dilisopropiletilamina, N-metilmorfolina o piridina, o una base inorgánica, como el carbonato de un metal alcalino. De manera típica, la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente durante un tiempo de 0.5 a 16h, o hasta que se logre completar la reacción, según se determine por métodos cromatográficos o espectroscópicos. Las reacciones de haluros de sulfonilo con diversas aminas primarias y secundarias son conocidas en la literatura, y las variaciones de las condiciones serán evidentes para las personas versadas en la materia.

Los cloruros de sulfonilo de fórmula (II) (en donde L^1 representa cloro) son convenientemente preparados mediante cloración oxidativa de los compuestos de fórmula (IV)



usando métodos que serán fácilmente evidentes para aquellos versados en la materia (Mosher, J., *J. Org. Chem.* 1958. 23, 1257; Griffith, O., *J. Biol. Chem.* 1983. 258, (3), 1591; WO 02/074767).

Los compuestos de fórmula (III) pueden ser preparados por diversos métodos descritos en la literatura o variaciones de éstos, tal como será apreciado por aquellos versados en síntesis orgánica. Los métodos adecuados incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos más adelante y que son mostrados en el Esquema 1.



Esquema 1

En el esquema 1, PG representa un grupo protector adecuado tal como t-Boc; X representa un grupo saliente tal como un haluro o un triflato; R representa hidrógeno o trimetilsililo; tms representa trimetilsililo; Ar representa un anillo 5-pirimidinilo sustituido en la posición 2 por R¹; y R¹ es tal como se definió para la fórmula (I).

La reacción entre un derivado de arilo o vinilo [(V) or (VI)] y un acetileno [(VII), (VIII) o (IX)] puede realizarse, opcionalmente en un solvente adecuado, usando un catalizador tal como una sal de paladio adecuada, por ejemplo, PdCl₂(PPh₃)₂, con o sin la adición de una sal de cobre y con una base amina tal como piperidina, trietilamina, diisopropilamina o diisopropiletilamina. El solvente adicionado, cuando se utiliza, puede ser por ejemplo, tetrahidrofurano, acetonitrilo o N-N'-dimetilformamida. La reacción es realizada a una temperatura desde la ambiente hasta la de reflujo durante 20 minutos e incluso varias horas, hasta que los métodos cromatográficos o espectroscópicos indiquen que la reacción se ha completado. Las reacciones catalizadas por paladio que involucran compuestos acetilénicos son conocidas en la literatura, y las variaciones de las condiciones

serán evidentes para aquellos versados en la materia. La metodología general de este tipo se describe, por ejemplo, en Brandsma, L., *Synthesis of Acetylenes, Allenes and Cumulenes: Methods and Techniques*, 2004, Elsevier Academic Press, capítulo 16, páginas 293-317; *Transition Metals-Catalysed Couplings of Acetylenes with sp^2 -halides*, Sonogashira, K., *J. Organomet. Chem.*, 2002, 653, 48-49; Tykwinski, R. R., *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2003, 42, 1566-1568.

El triflato de vinilo (V) en donde X es O-triflato y PG es t-Boc, puede prepararse como se describe en la literatura (Wustrow, D. J., *Synthesis*, 1991, 993-995).

Los haluros o triflatos de pirimidinilo adecuados (VI) pueden prepararse por diversos métodos descritos en la literatura, por ejemplo, Budesinsky, Z. y cols., *Coll. Czech. Chem. Commun.*, 1949, 14, 223-235; Takahashi y cols., *Chem. Pharm. Bull.*, 1958, 6, 334-337; US 4,558,039.

El compuesto acetilénico (VIII) puede prepararse a partir del triflato (V) mediante una reacción de acoplamiento con trimetilsililacetileno, catalizada por paladio, que en caso de ser necesario es seguida por la desprotección del grupo trimetilsililo usando, por ejemplo, fluoruro de potasio en un solvente adecuado. De manera alternativa, la preparación del compuesto (VIII) en donde R es H y PG es t-Boc puede lograrse deshidratando un compuesto de fórmula (VII), por ejemplo por mesilación, seguida del tratamiento con una base adecuada, por ejemplo diisopropiletilamina.

Los compuestos heteroarilo acetilénicos de fórmula (IX) pueden ser preparados por diversos métodos descritos en la literatura.

En el proceso (b), las reacciones se llevan a cabo usando métodos similares a aquellos descritos anteriormente para la preparación de compuestos de fórmula (VIII). En caso de ser necesario, puede protegerse un átomo de nitrógeno del anillo de hidantoina de los compuestos de fórmula (X) antes de llevar a cabo la reacción catalizada por paladio, usando SEMCl ($R^3=SEM$). Los compuestos de fórmula (X) pueden prepararse mediante la desprotección catalizada por ácido de compuestos de fórmula (V) (PG=t-Boc), seguida de la reacción con un compuesto de fórmula (II), del mismo modo descrito anteriormente para la preparación de compuestos de fórmula (I).

En el proceso (c), las reacciones se llevan a cabo de manera similar a aquellas descritas anteriormente para la preparación de compuestos de fórmula (VIII). De ser necesario, puede protegerse un átomo de nitrógeno del anillo de hidantoina de los compuestos de fórmula (XI) antes de llevar a cabo la reacción catalizada por paladio, usando SEMCl ($R^3 = SEM$). El compuesto (XI) es convenientemente preparado a partir del compuesto (VIII) en donde R es trimetilsilil y PG es t-Boc mediante la remoción del grupo t-Boc catalizada por ácido (usando por ejemplo cloruro de acetilo en metanol), seguida de la reacción con un compuesto de fórmula (II), como se describió anteriormente para la reacción entre compuestos de fórmulas (II) y (III).

Aquellos versados en la materia notarán que en los procesos de la presente invención ciertos grupos funcionales potencialmente reactivos, tales como los grupos hidroxilo o amino en los reactivos de partida o en los compuestos intermedios, pueden necesitar ser protegidos con grupos protectores adecuados. Por lo tanto, la preparación de los compuestos de la invención puede involucrar, en varias etapas, la adición y remoción de uno o más grupos protectores.

Los grupos protectores adecuados y detalles de los procesos para adicionar y remover dichos grupos están descritos en 'Protective Groups in Organic Chemistry', editado por J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) y 'Protective Groups in Organic Synthesis', 3a edición, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999).

Los compuestos de la invención y sus intermediarios pueden aislarse de las mezclas de reacción, y de ser necesario, pueden purificarse usando técnicas estándar.

La presente invención será explicada haciendo referencia a los siguientes ejemplos ilustrativos.

Métodos Generales

Los espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C se tomaron en un instrumento Varian *Inova* 400 MHz o un instrumento Varian *Mercury-VX* 300 MHz. Los picos centrales de cloroformo- d (δ_{H} 7.27 ppm), dimetilsulfóxido- d_6 (δ_{H} 2.50 ppm), acetonitrilo- d_3 (δ_{H} 1.95 ppm) o metanol- d_4 (δ_{H} 3.31 ppm) se usaron como referencias internas. La cromatografía en columna se llevó a cabo usando silica gel (0.040-0.063 mm, Merck). Para HPLC preparativa se empleó una columna Kromasil KR-100-5- C_{18} (250 × 20 mm, Akzo Nobel) y mezclas de acetonitrilo/agua con TFA 0.1% a una velocidad de flujo de 10 mL/min. A menos que se indique lo contrario, los materiales de partida estaban disponibles comercialmente. Todos los solventes y reactivos comerciales eran grado laboratorio y se usaron tal como se recibieron.

El siguiente método se utilizó para análisis CL-EM:

Instrumento Agilent 1100; Columna Waters Symmetry 2.1 × 30 mm; APCI¹ de masas; velocidad de flujo 0.7 mL/min; Longitud de onda 254 or 220 nm; Solvente A: agua + TFA 0.1%; Solvente B: acetonitrilo + TFA 0.1%; Gradiente 15-95%/B 2.7 min, 95% B 0.3 min.

El siguiente método se usó para análisis de CL:

Método A. Instrumento Agilent 1100; Columna: Kromasil C18 100 × 3 mm, tamaño de partícula 5 μ , Solvente A: TFA 0.1%/agua, Solvente B: TFA 0.08%/acetonitrilo, velocidad de flujo 1 mL/min, Gradiente 10-100%/B 20 min, 100% B 1 min. La absorción se midió a 220, 254 y 280 nm.

Método B. Instrumento Agilent 1100; Columna: XTerra C 8, 100 × 3 mm, tamaño de partícula 5 μ , Solvente A: NH_3 15mM /agua, Solvente B: acetonitrilo, velocidad de flujo 1 mL/min, Gradiente 10-100%/B 20 min, 100% B 1 min. La absorción se midió a 220, 254 y 280 nm.

Abreviaturas:

Ac	acetilo
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida

¹ APCI: Abreviatura para Ionización Química a Presión Atmosférica (Atmospheric Pressure Chemical Ionization), por su nombre en inglés

DMSO	dimetilsulfóxido
eq.	equivalente
Et	etilo
LDA	diisopropil amida de litio
Me	metilo
MS (o EM)	espectrometría de masas
tert	terciario
THF	tetrahidrofurano
TFA	ácido trifluoroacético

Ejemplo 1

(5S)-5-([(4-[(2-Ciclopropilpirimidin-5-yl)etilil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]sulfonil]metil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona

El compuesto principal se preparó siguiendo el método general de Yamanaka y cols., *Synth. Commun.*, 1983, 312-314. A una mezcla de 5-bromo-2-ciclopropilpirimidina (110 mg, 0.55 mmol) y (5S)-5-([(4-etilil-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il]sulfonil]metil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona (180 mg, 0.61 mmol) en THF (3 mL), se adicionaron Et₃N (1 mL) y DMF (1 mL) a 35 °C. Después de que se formó una solución, se adicionaron CuI (4 % mol) y PdCl₂(PPh₃)₂ (2 % mol) y la mezcla se calentó a 72°C durante 6 horas. Se hizo una partición de la mezcla entre AcOEt (15 mL) y agua (10 mL), y la fase acuosa se extrajo tres veces con AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para dar el producto crudo como un aceite amarillo. El compuesto principal (65 mg) se obtuvo por purificación mediante HPLC preparativa.

RMN-¹H: (DMSO-d₆): δ 10.75 (1H, s); 8.72 (2H, s); 8.03 (1H, s); 6.28 (1H, m); 3.84 (2H, m); 3.47 (2H, q); 3.30 (2H, m); 2.37 (2H, m); 2.21 (1H, m); 1.33 (3H, s); 1.10 (2H, m); 1.02 (2H, m).

APCI-MS m/z: 416 [MH⁺].

a) 5-Bromo-2-ciclopropilpirimidina

Se preparó la 5-Bromo-2-ciclopropilpirimidina por el método de Budesinsky, Z., *Coll. Czech. Chem. Commun.*, 1949, 14, 223-235. Se disolvió clorhidrato de ciclopropanocarboximidamida (2.5 g, 20.7 mmol) en EtOH (4 mL), se adicionó EtONa 4.1M en etanol (4.8mL) recién preparado, seguido de ácido mucobromico (2.7 g, 10.3 mmol). La mezcla se calentó a 56°C durante 30 minutos, se adicionó

más EtONa en EtOH (4.1M, 3.2 mL) y la reacción se agitó otros 15 minutos a 56°C y posteriormente se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. El solvente se evaporó, se adicionó HCl acuoso (2M, 10 mL) y el sólido café se filtró. La fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para dar un aceite café que junto con el sólido dieron el intermediario crudo ácido 5-bromo-2-ciclopropilpirimidina-4-carboxílico (1.6 g). El intermediario crudo se calentó durante 8 minutos a 140°C para dar un aceite café pegajoso que luego se disolvió parcialmente en diclorometano. La solución se decantó de la mezcla y se concentró para dar el compuesto secundario como un aceite (673 mg).

RMN-¹H (CDCl₃): δ 8.61 (2H, s); 2.25 (1H, m); 1.13 (4H, m).

APCI-MS m/z: 199/201 1:1 [MH⁺].

b) (5S)-5-([4-Etini]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)sulfonil)metil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona

Durante toda la noche se agitó la (5S)-5-Metil-5-([4-[(trimetilsilil)etini]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)sulfonil)metil)imidazolidina-2,4-diona (2.27 g, 6.0 mmol) con fluoruro de potasio (1.07 g, 18.4 mmol) a temperatura ambiente, en metanol (50 mL). El solvente se evaporó y el residuo se disolvió en AcOEt, se lavó con agua y posteriormente con salmuera, se secó (sulfato de sodio) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con iso-hexano/AcOEt 1:1 para dar un producto sólido (1.81 g).

RMN-¹H (CDCl₃) δ 1.66 (3H, s), 2.37 (2H, dt), 2.95 (1H, s), 3.24 - 3.50 (4H, m), 3.89 (2H, t), 6.11 (1H, s), 6.68 (1H, s), 8.75 (1H, s).

APCI-MS m/z: 298 [MH⁺].

c) (5S)-5-Metil-5-([4-[(trimetilsilil)etini]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)sulfonil)metil)imidazolidina-2,4-diona

Se agitó el clorhidrato de 4-[(Trimetilsilil)etini]-1,2,3,6-tetrahidropiridina (3.43 g, 15.9 mmol) en THF (100 mL) con cloruro de [(4S)-4-metil-2,5-dioxolimidazolidin-4-il]metanosulfonilo (3.39 g, 15 mmol) y se enfrió en un baño hielo con sal (temperatura aproximada -10 °C). Se adicionó N-Etildisopropilamina (5.13 mL, 30 mmol) en THF (100 mL) gota a gota durante 2 horas y la mezcla se agitó durante dos horas más. La mezcla de reacción se lavó con agua, la fase acuosa se extrajo con AcOEt (x2) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl 2M (x2), con una solución saturada de bicarbonato de sodio (x2) y posteriormente

con salmuera, se secaron (sulfato de sodio) y se evaporaron para dar el producto crudo (5.06 g). Este compuesto se usó sin purificación adicional.

RMN-¹H (DMSO-*d*₆) δ 10.74 (1H, s), 8.01 (1H, s), 6.13 (1H, quinteto), 3.75 (2H, d), 3.44 (2H, dd), 3.23 (2H, t), 2.18 - 2.28 (2H, m), 1.32 (3H, s), 1.32 (9H, s).

APCI-MS *m/z*: 370 [MH⁺].

d) Clorhidrato de 4-[(Trimetilsilil)etinil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina

Se agitó el 4-[(trimetilsilil)etinil]-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-Butilo (2.75 g, 9.8 mmol) en metanol (10 mL) y se adicionó cloruro de acetilo gota a gota (2.1 mL, 29.2 mmol). Durante la adición, la temperatura aumentó de 18 °C a 30 °C, y la mezcla se mantuvo a 40 °C hasta verificar por CCD la ausencia de material de partida. Posteriormente se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se adicionó AcOEt (15 mL) y se filtró el sólido para obtener un sólido blanco apagado (1.6 g).

RMN-¹H (DMSO-*d*₆) δ 9.46 (2H, s), 6.09 (1H, quinteto), 3.60 (2H, dd), 3.13 (2H, t), 2.35 (2H, td), 0.17 (8H, s).

APCI-MS *m/z*: 180 [MH⁺].

e) 4-[(trimetilsilil)etinil]-3,6-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-Butilo

El compuesto se preparó a partir de *N*-Boc-piperidin-4-ona tal como en el documento WO 96/05200.

RMN-¹H (CDCl₃) δ 6.05 (1H, s), 3.94 (2H, dd), 3.47 (2H, t), 2.23 (2H, dq), 1.45 (10H, s), 0.15 (8H, s).

CGEM-EM *m/z*: 223 [M-55].

f) Cloruro de [(4*S*)-4-Metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il]metanosulfonilo

Este compuesto se preparó de acuerdo con los métodos descritos en las siguientes publicaciones: Mosher, J., *J. Org. Chem.* 1958. 23, 1257; Griffith, O., *J. Biol. Chem.* 1983. 258, (3), 1591; y WO 02/074767.

Ejemplo 2

(5*S*)-5-Metil-5-([(4-[(2-(metiltio)pirimidin-5-iletinil]-3,6-dihidropiridin-1(2*H*)-il]sulfonil)metil)imidazolidina-2,4-diona

El compuesto principal se preparó de acuerdo con el método general descrito por Nishihara y cols., *J. Org. Chem.*, 2000, 65, 1780-1787. A una solución de 2-

(metiltio)-5-[(trimetilsilil)etilil]pirimidina (0.55 g, 2.47 mmol) y trifluorometanosulfonato de 1-[(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)metil]sulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo (0.94 g, 2.22 mmol) en DMF (5 mL). Se adicionaron CuI (10 % mol) y PdCl₂(PPh₃)₂ (5 % mol) y la mezcla resultante se calentó durante 6 horas a 85 °C. Posteriormente, se hizo una partición de la mezcla entre AcOEt (20 mL) y agua (10 mL) y la fase acuosa se extrajo tres veces con AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, agua y se concentraron hasta obtener un aceite café (1.6 g). El compuesto principal se obtuvo como un sólido (10 mg) tras la purificación por HPLC preparativa (usando una columna Xterra-Prep-MS-C18 (50 × 19) con un gradiente 5-35% de acetonitrilo en agua con NH₃ 0.06% durante 12 minutos).

RMN-¹H (DMSO-*d*₆): δ 10.75 (1H, s); 8.73 (2H, s); 8.02 (1H, s); 6.29 (1H, m); 3.84 (2H, m); 3.48 (2H, q); 3.30 (2H, m); 2.53 (3H, s); 2.38 (2H, m); 1.33 (3H, s).

APCI-MS *m/z*: 422 [MH⁺].

a) 5-Bromo-2-(metiltio)pirimidina

El compuesto secundario se preparó siguiendo el método reportado en Takahashi y cols., *Chem. Pharm. Bull.*, 1958, 6, 334-337. A una solución de 5-bromo-2-cloropirimidina (1.0 g, 5.2 mmol) en EtOH a temperatura ambiente, se adicionó metanotiolato de sodio (0.38 g, 5.2 mmol), agitando la mezcla de reacción durante toda la noche. Se hizo una partición de la mezcla entre AcOEt (15 mL) y agua (10 mL). La fase acuosa se extrajo dos veces con AcOEt y se lavó con salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron, dando el compuesto secundario como un sólido blanco (1.1 g).

RMN-¹H (CD₃OD): δ 8.66 (2H, s); 2.54 (3H, s).

APCI-MS *m/z*: 204/206 1:1 [MH⁺].

b) 2-(Metiltio)-5-[(trimetilsilil)etilil]pirimidina

El compuesto secundario se preparó siguiendo el método reportado en Yamanaka y cols., *Synth. Commun.*, 1983, 312-314. A 5-bromo-2-(metiltio)pirimidina (0.60 g, 2.9 mmol) en Et₃N (3 mL), se adicionaron DMF (0.5 mL), CuI (5 % mol) y PdCl₂(PPh₃)₂ (3% mol). La mezcla se calentó a 95 °C durante 12 horas en un tubo sellado y luego se hizo una partición de ésta entre Et₂O (30 mL) y agua (10 mL). La fase acuosa se extrajo dos veces con Et₂O y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron, dando el producto crudo como un aceite de color café. El compuesto se purificó

mediante cromatografía flash usando un gradiente de AcOEt en heptano 10-80%, dando el compuesto secundario como un aceite incoloro (0.66 g).

RMN-¹H (CDCl₃): δ 8.56 (2H, s); 2.58 (3H, s); 0.27 (9H, s).

APCI-MS m/z: 223 [MH⁺].

c) trifluorometanosulfonato de 1-([[(4S)-4-Metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il]metil]sulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo

Se hizo reaccionar el cloruro de 4-[[[(Trifluorometil)sulfonil]oxi]-1,2,3,6-tetrahidropiridinio con cloruro de [(4S)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il]metanosulfonilo (Ejemplo 1f) de la misma manera que para el Ejemplo 1c.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ 10.77 (1H, s), 8.04 (1H, d), 6.10 (1H, t), 3.88 (2H, q), 3.36 - 3.58 (4H, m), 2.50 - 2.58 (2H, m), 1.32 (3H, s).

APCI-MS m/z: 422 [MH⁺].

d) Cloruro de 4-[[[(Trifluorometil)sulfonil]oxi]-1,2,3,6-tetrahidropiridinio

Se mezcló 4-[[[(trifluorometil)sulfonil]oxi]-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-Butilo (3.77g, 11.4 mmol) con THF (15 mL) y ácido clorhídrico concentrado (15 mL). Luego de 1 hora, la mezcla se evaporó y se secó mediante evaporación azeotrópica con tolueno y metanol dando un sólido de color beige (88 %) que puede ser usado sin purificación adicional.

RMN-¹H (CDCl₃) δ 9.72 (2H, s), 8.22 (1H, s), 3.75 (2H, q), 3.30 (2H, t), 2.65 (2H, td).

APCI-MS m/z: 232 [MH⁺].

e) 4-[[[(trifluorometil)sulfonil]oxi]-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-Butilo

Durante aproximadamente 30 minutos, se adicionó una solución de *N*-boc-piperidin-4-ona (10.14 g, 60 mmol) en THF (80 mL) a una solución enfriada (-78 °C) de LDA 2M en THF (30 mL, 60 mmol, 1.2 eq.) y THF (80 mL). Después de agitar durante 10 minutos más, se adicionó una solución de 1,1,1-trifluoro-*N*-fenil-*N*-[[[(trifluorometil)sulfonil]metanosulfonamida (20 g, 56 mmol, 1.1 eq.) en THF (80 mL), y se permitió que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente. La solución se lavó con agua y la fase acuosa se lavó con AcOEt (x2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro de amonio y con salmuera, se secaron con sulfato de sodio y se evaporaron. El residuo se filtró a través de Alúmina neutra (200 g) eluyendo con *n*-heptano seguido de *n*-

heptano/AcOEt 9:1. Tras la evaporación, el espectro RMN-¹H mostró que el agente triflante aún estaba presente. Sin embargo, el producto crudo se usó sin purificación adicional. Rendimiento (13.17 g, 79.5%). (Wustrow, D. J., *Synthesis*, 1991, 993-995).

RMN-¹H (CDCl₃) δ 5.77 (1H, s), 4.05 (2H, q), 3.64 (2H, t), 2.45 (2H, quinteto), 1.48 (9H, s).

CGEM-EM m/z: 274 [M-57].

Ejemplo 3

(5S)-5-Metil-5-((14-((2-(trifluorometil)pirimidin-5-iletinil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)sulfonil)metil)imidazolidina-2,4-diona

El compuesto principal se preparó con un rendimiento del 48% a partir de 2-(trifluorometil)-5-((trimetilsilil)etinil)pirimidina usando el mismo método del Ejemplo 2. Se obtuvo un sólido blanco a partir de EtOH 95%. Descomposición: 240-245 °C. RMN-¹H (DMSO-*d*₆) δ 10.8 (1H, br s), 9.16 (2H, s), 8.05 (1H, s), 6.42 (1H, m), 3.88 (2H, m), 3.56 (1H, d), 3.42 (1H, d), 3.32 (2H, m), 2.41 (2H, m) y 1.33 (3H, s). APCI-MS m/z: 444 [MH⁺].

a) 2-(Trifluorometil)-5-((trimetilsilil)etinil)pirimidina

En un vial con tapa rosca, se mezcló trifluorometanosulfonato de 2-(Trifluorometil)pirimidina-5-ilo (0.45 g, 1.5 mmol) con trietilamina seca (1.0 mL). La solución se purgó con argón seco durante 10 minutos. Se adicionaron trimetilsililacetileno (0.43 mL, 3.0 mmol), CuI finamente molido (0.010 g, 0.05 mmol) y PdCl₂(PPh₃)₂ (0.020 g, 0.030 mmol). El vial se selló y se calentó a 80 °C en un bloque de aluminio. Tras una agitación de 5 horas, se evaporaron los volátiles a temperatura ambiente (el producto se sublima a 35-40 °C/ 9.9·10⁻³ atm). El residuo negro se tomó en AcOEt (20 mL) y se concentró a sequedad con sílica (aproximadamente 5 a 10 g). La cromatografía flash en sílica con AcOEt/heptano (1:30) arrojó el compuesto

2-(trifluorometil)-5-((trimetilsilil)etinil)pirimidina como un sólido blanco (0.35 g, 95%), punto de fusión: 75.5-76.0 °C.

RMN-¹H (CDCl₃) δ 8.90 (2H, s) y 0.30 (9H, s).

APCI-MS m/z: 245 [MH⁺].

b) trifluorometanosulfonato de 2-(Trifluorometil)pirimidina-5-ilo

A una mezcla en agitación de 2-(trifluorometil)pirimidin-5-ol (preparado de acuerdo con el documento de patente US 4,558,039) (0.82 g, 5.0 mmol), tolueno (10 mL) y fosfato de potasio acuoso (30% en peso, 10 mL), se adicionó gota a gota anhídrido triflico (1.01 mL, 6.0 mmol), a la temperatura dada por un baño de hielo (Frantz y cols., *Organic Letters*, 2002, 4(26), 4717-4718). Cuando se completó la adición, la solución se retiró del baño de hielo tras lo cual se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Las fases claras se separaron y la fase orgánica se lavó con agua y luego con salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró en el rotavapor a temperatura ambiente, dando trifluorometanosulfonato de 2-(trifluorometil)-pirimidina-5-ilo como un aceite incoloro (1.38 g, 93%). Punto de ebullición. 75-77 °C (9.9×10^{-3} atm).
RMN-¹H (CDCl₃) δ 8.90 (2H, s).

Ejemplo 4

(5S)-5-Metil-5-((4-((2-metilpirimidin-5-il)etinil)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)sulfonil)metil)imidazolidina-2,4-diona

Se trató el 4-((2-metilpirimidin-5-il)etinil)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-Butilo con TFA en EtOH. Al finalizar la reacción, se evaporó el solvente y la mezcla se secó por congelación. El residuo se tomó en DMF (1.5 mL) y la muestra se enfrió a 4 °C. Se adicionó *N*-Etil-diisopropilamina (2.2 eq.) y se agitó la mezcla durante 20 minutos antes de adicionar el cloruro de [(4S)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il]metanosulfonilo (Ejemplo 1f) (1.1 eq.) en DMF (1 mL). Esta mezcla se agitó durante 10 minutos a una temperatura de 4 °C y luego se agitó durante 2 h a temperatura ambiente antes de que el solvente se evaporara. El producto se purificó por HPLC preparativa dando el compuesto principal (0.022 g, 30%).

RMN-¹H (DMSO-*d*₆): 10.75 (1H, s); 8.80 (2H, s); 8.02 (1H, s); 7.80 (1H, m); 7.32 (1H, d, *J* = 8.1 Hz); 6.24 (1H, s); 3.81 (2H, d, *J* = 3.2 Hz); 3.34 - 3.21 (2H, m); 3.30 (3H, s); 2.75 (2H, q, *J* = 20.8 Hz); 2.34 (2H, m); 1.29 (3H, s); 1.19 (3H, t, *J* = 7.6 Hz).

APCI-MS *m/z*: 390 [MH⁺].

a) 2-Metil-5-((trimetilsilil)etinil)pirimidina

Se mezcló 5-Bromo-2-metil-pirimidina (la cual se preparó de acuerdo con la solicitud de patente del Reino Unido, GB 2 157 288) (0.2 g, 1.16 mmol) con (trimetilsilil)acetileno (164 µL, 1.3 mmol), CuI (0.022 g, 0.116 mmol) y PdCl₂(PPh₃)₂

54

(0.082 g, 0.116 mmol) en Et_3N (2 mL) y THF (2 mL), la mezcla se agitó durante 4 horas a 80 °C. Después del enfriamiento, se removieron los solventes con vacío y el residuo se purificó por cromatografía para dar el compuesto secundario (0.16 g, 50%).

APCI-MS m/z : 191 $[\text{MH}^+]$.

b) 4-[(2-metilpirimidin-5-il)etilil]-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-Butilo

A una solución de CuCl (1 mg, 0.01 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.003 g, 0.004 mmol) en DMF (2 mL) se adicionaron 2-metil-5-[(trimetilsilil)etilil]pirimidina (0.088 g, 0.462 mmol) y 4-[(trifluorometil)sulfonyloxi]-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (Ejemplo 2e) (0.183 g, 0.555 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 8 horas. Después de enfriar, se detuvo la reacción con HCl 1N y se extrajo con éter (x3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de NaHCO_3 acuoso, con salmuera y se secaron. La filtración y evaporación permitieron obtener un aceite de color café, que se purificó usando HPLC para dar el compuesto secundario (0.082 g, 45%).

APCI-MS m/z : 300 $[\text{MH}^+]$.

Ejemplo 5

Trifluoroacetato de (5S)-5-[(14-[(2-Etilpirimidin-5-il)etilil]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-[sulfonil]metil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona

El compuesto principal se preparó tal como se describió en el Ejemplo 4. El material de partida 5-bromo-2-etil-pirimidina se preparó usando la metodología descrita en el documento GB 2 157 288.

RMN- ^1H ($\text{DMSO}-d_6$): 10.75 (1H, s); 8.82 (2H, s); 8.05 (1H, s); 6.24 (1H, s); 3.81 (2H, d, $J = 3.2$ Hz); 3.34 - 3.21 (2H, m); 3.30 (3H, s); 2.92 (2H, q, $J = 17.8$ Hz); 2.75 (2H, q, $J = 20.8$ Hz); 2.34 (2H, m); 1.26 (3H, t, $J = 12.8$ Hz); 1.19 (1H, s).

APCI-MS m/z : 404 $[\text{MH}^+]$.

Ejemplo 6

57

(5S)-5-(((4-((2-Metoxipirimidin-5-yl)etini)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)sulfoni)metil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona

El compuesto principal se preparó a partir de 5-bromo-2-metoxipirimidina y (5S)-5-(((4-etini)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)sulfoni)metil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona de la manera descrita en el Ejemplo 1.

RMN-¹H (DMSO-*d*₆): δ 10.75 (1H, s); 8.73 (2H, s); 8.04 (1H, s); 6.26 (1H, s); 3.95 (3H, s); 3.81 (2H, d, *J* = 3.2 Hz); 3.34 - 3.21 (2H, m); 3.30 (3H, s); 2.75 (2H, q, *J* = 20.8 Hz); 2.34 (2H, m); 1.19 (3H, t, *J* = 7.6 Hz).

APCI-MS *m/z*: 406 [MH⁺].

Ejemplo Farmacológico

Ensayos de Enzimas aisladas

MMP12

El dominio catalítico humano recombinante de la MMP12 puede ser expresado y purificado tal como se describe en Parker A.A. y cols, (2000), Protein Expression and Purification, 20, 152. La enzima purificada puede ser usada para monitorear los inhibidores de la actividad, tal como se muestra a continuación: Se incubó la MMP12 (concentración final 50 ng/mL) con el sustrato sintético Mca-Pro-Cha-Gly-Nva-His-Ala-Dpa-NH₂ (10 μM) durante 60 minutos a temperatura ambiente en el buffer de ensayo (buffer "Tris-HCl" (marca registrada) 0.1M, pH 7.3 que contiene NaCl 0.1M, CaCl₂ 20mM, ZnCl 0.020 mM y detergente "Brij 35" (marca registrada) al 0.05% (p/v)) en presencia (10 concentraciones) o ausencia de inhibidores. La actividad se determina midiendo la fluorescencia a λ_{ex} 320 nm y λ_{em} 405 nm. El porcentaje de inhibición se calcula como se muestra a continuación:

% Inhibición es igual a [Fluorescencia *mas el inhibidor* - Fluorescencia *fondo*] dividido entre [Fluorescencia *menos el inhibidor* - Fluorescencia *fondo*].

MMP8

La pro-MMP8 purificada es comprada a Calbiochem. La enzima (a una concentración de 10 μg/ml) es activada por acetato p-amino-fenil-mercúrico (APMA) a una concentración 1 mM durante 2.5 h a 35 °C. La enzima activada puede ser usada para monitorear los inhibidores de la actividad, tal como se muestra a continuación: Se incubó la MMP8 (concentración final 200 ng/ml)

durante 90 minutos a 35 °C (80% H₂O) con el sustrato sintético Mca-Pro-Cha-Gly-Nva-His-Ala-Dpa-NH₂ (12.5 µM) en el buffer de ensayo (buffer "Tris-HCl" (marca registrada) 0.1M, pH 7.5 que contiene NaCl 0.1M, CaCl₂ 30mM, ZnCl 0.040 mM y detergente "Brij 35" (marca registrada) al 0.05% (p/v)) en presencia (10 concentraciones) o ausencia de inhibidores. La actividad se determina midiendo la fluorescencia a λ_{ex} 320 nm y λ_{em} 405 nm. El porcentaje de inhibición se calcula como se muestra a continuación:

% Inhibición es igual a $[\text{Fluorescencia}_{\text{mas el inhibidor}} - \text{Fluorescencia}_{\text{fondo}}]$ dividido entre $[\text{Fluorescencia}_{\text{menos el inhibidor}} - \text{Fluorescencia}_{\text{fondo}}]$.

MMP9

El dominio catalítico humano recombinante de la MMP9 se expresó y luego se purificó mediante cromatografía de columna de quelato de Zn, seguida de cromatografía de columna de afinidad de hidroxamato. La enzima puede ser usada para monitorear los inhibidores de la actividad, tal como se muestra a continuación: Se incubó la MMP9 (concentración final 5 ng/ml) durante 30 minutos a temperatura ambiente con el sustrato sintético Mca-Pro-Cha-Gly-Nva-His-Ala-Dpa-NH₂ (5 µM) en el buffer de ensayo (buffer "Tris-HCl" (marca registrada), 0.1M, pH 7.3 que contiene NaCl 0.1M, CaCl₂ 20mM, ZnCl 0.020 mM y detergente "Brij 35" (marca registrada) al 0.05% (p/v)) en presencia (10 concentraciones) o ausencia de inhibidores. La actividad se determina midiendo la fluorescencia a λ_{ex} 320 nm y λ_{em} 405 nm. El porcentaje de inhibición se calcula como se muestra a continuación:

% Inhibición es igual a $[\text{Fluorescencia}_{\text{mas el inhibidor}} - \text{Fluorescencia}_{\text{fondo}}]$ dividido entre $[\text{Fluorescencia}_{\text{menos el inhibidor}} - \text{Fluorescencia}_{\text{fondo}}]$.

MMP14

El dominio catalítico humano recombinante de la MMP14 puede ser expresado y purificado como se describe en Parkar A.A. y cols. (2000), Protein Expression and Purification, 20, 152. La enzima purificada puede ser usada para monitorear los inhibidores de la actividad, tal como se muestra a continuación: Se incubó la MMP14 (concentración final 10 ng/ml) durante 60 minutos a temperatura ambiente con el sustrato sintético Mca-Pro-Cha-Gly-Nva-His-Ala-Dpa-NH₂ (10 µM) en el buffer de ensayo (buffer "Tris-HCl" (marca registrada) 0.1M, pH 7.5 que contiene NaCl 0.1M, CaCl₂ 20mM, ZnCl 0.020 mM y detergente "Brij 35" (marca registrada) al 0.05% (p/v)) en presencia (5 concentraciones) o ausencia de inhibidores. La

actividad se determina midiendo la fluorescencia a λ_{ex} 320 nm y λ_{em} 405 nm. El porcentaje de inhibición se calcula como se muestra a continuación:

% Inhibición es igual a $[\text{Fluorescencia}_{\text{mas el inhibidor}} - \text{Fluorescencia}_{\text{fondo}}]$ dividido entre $[\text{Fluorescencia}_{\text{menos el inhibidor}} - \text{Fluorescencia}_{\text{fondo}}]$.

En documentos como por ejemplo C. Graham Knight y cols., (1992) FEBS Lett., 296(3), 263-266, se describe un protocolo para la evaluación de otras metaloproteinasas de la matriz, incluyendo MMP9, usando MMP expresadas y purificadas.

MMP19

El dominio catalítico humano recombinante de la MMP19 puede ser expresado y purificado como se describe en Parkar A.A. y cols., (2000), Protein Expression and Purification, 20:152. La enzima purificada puede ser usada para monitorear los inhibidores de la actividad, tal como se muestra a continuación: Se incuba la MMP19 (concentración final 40 ng/ml) durante 120 minutos a 35 °C, con el sustrato sintético Mca-Pro-Leu-Ala-Nva-Dpa-Ala-Arg-NH₂ (5 μ M) en el buffer de ensayo (buffer "Tris-HCl" (marca registrada) 0.1M, pH 7.3 que contiene NaCl 0.1M, CaCl₂ 20mM, ZnCl 0.020 mM y detergente "Brij 35" (marca concentrada) al 0.05% (p/v)) en presencia (5 concentraciones) o ausencia de inhibidores. La actividad se determina midiendo la fluorescencia a λ_{ex} 320 nm y λ_{em} 405 nm. El porcentaje de inhibición se calcula como se muestra a continuación:

% Inhibición es igual a $[\text{Fluorescencia}_{\text{mas el inhibidor}} - \text{Fluorescencia}_{\text{fondo}}]$ dividido entre $[\text{Fluorescencia}_{\text{menos el inhibidor}} - \text{Fluorescencia}_{\text{fondo}}]$.

Enlace a proteínas

El enlace a proteínas de plasma se determinó mediante ultrafiltración en un ensayo automatizado de formato de 96 pozos. En cada momento de la evaluación, se monitoreó paralelamente el enlace a proteínas de plasma de un compuesto de referencia (budesonida).

Los compuestos de prueba (10 mM disueltos en DMSO) se adicionaron al plasma hasta obtener una concentración final de 10 μ M y se equilibró a temperatura

ambiente durante 10 minutos. Se transfirieron 350 μ L del plasma a la placa de ultrafiltración, Microcon-96 (Límite 10kDa, Millipore). La placa de ultrafiltración se centrifugó a 3000G durante 70 minutos a temperatura ambiente. Tras la centrifugación, se determinó la concentración de los compuestos en el agua del plasma (fracción no enlazada) obtenida mediante CL-EM/EM usando una curva de calibración de 3 puntos y se comparó con la concentración del plasma fijado original.

Los análisis se realizaron empleando un sistema cromatográfico con gradiente de ácido acético/acetonitrilo como fase móvil. La detección se realizó usando un espectrómetro de masas de triple cuadrupolo, API3000 o API4000, de Applied Biosystems, con una interfase electrospray.

Protocolo para la Determinación de la Solubilidad

Se determinó la solubilidad de los compuestos de prueba en un buffer fosfato 0.1M, pH 7.4, como se muestra a continuación:

Se pesó el compuesto de ensayo (1 mg) en un vial de vidrio de 2 mL con tapa rosca y se adicionó buffer fosfato 0.1M pH 7.4. (1.00 mL). El vial de muestra se llevó al ultrasonido durante aproximadamente 10 minutos y luego se puso en un agitador toda la noche a una temperatura de 20 °C. Se filtró el contenido del vial de muestra a través de un filtro Millipore Millex-LH de 0.45 μ m en un nuevo vial de vidrio de 2 mL dando una solución clara. Dicha solución clara (40 μ L) se transfirió a un nuevo vial de vidrio de 2 mL y se diluyó con buffer fosfato 0.1M, pH 7.4 (960 μ L).

Se estableció una curva de calibración estándar para cada compuesto de prueba particular, usando soluciones de concentración conocida. Estas soluciones de concentración conocida se escogieron de manera general para tener concentraciones de ~10 μ g/mL y ~50 μ g/mL, y se prepararon disolviendo un peso conocido del compuesto en etanol al 99.5 % (500 μ L) para posteriormente, de ser necesario, llevarlas al ultrasonido durante un minuto. En caso de que el compuesto no se hubiera disuelto completamente, se adicionaba DMSO (500 μ L) y la nueva mezcla se llevaba al ultrasonido un minuto más. La solución resultante se diluyó al volumen apropiado con una mezcla de acetonitrilo / acetato de amonio

100 mM pH 5.5 20-50 / 80-50. De ser necesario, una nueva solución estándar, más diluida, se preparaba por dilución.

Se analizaron las soluciones estándar y las soluciones de los compuestos de prueba mediante HPLC con detección UV usando los siguientes parámetros, con los cuales se determinó la solubilidad de los compuestos de prueba en el buffer fosfato 0.1M

Equipo HPLC:	HP1100/HP1050
Columna:	HyPURITY Advanced, 5 μ m, 125 x 3mm
Temperatura de la columna:	Temperatura ambiente
Velocidad de flujo:	1 mL/min
Fase móvil:	A = acetonitrilo B = acetato de amonio 100 mM pH 5.5
Relación isocrática:	A/B 20-50/80-50
Detector UV:	254 nm (220-280 nm)
Volumen Inyección:	20 μ L
Sistema de manejo de datos cromatográficos:	ATLAS/Xchrome

Protocolo para la Determinación de Log D

Se determinaron los valores de Log D a pH 7.4 usando un método de agitación de frasco. En un vial de vidrio de 2 mL con tapa rosca, se puso una pequeña cantidad del compuesto de prueba y 600 μ L de 1-octanol (saturado con buffer fosfato 10 mM pH 7.4) a temperatura ambiente. Posteriormente se llevó el vial al ultrasonido para disolver el compuesto completamente, tras lo cual se adicionaron 600 μ L de buffer fosfato 10 mM pH 7.4 (saturado con 1-octanol) y se agitó el vial durante 4 minutos para mezclar las dos fases. Luego, se separaron las dos fases centrifugando la mezcla a 1000g durante 10 minutos a temperatura ambiente. Finalmente, las fases orgánica y acuosa se analizaron por separado mediante HPLC, por duplicado, usando las siguientes condiciones:

Inyector:	Spark Holland, Endurance
Bomba:	HP1050
Detector:	Kratos, Spectroflow 783

Columna: YMC Pro C18, 5 μ m, 50x4mm, Part no. AS12S050504QT
Temperatura de la columna: Temperatura ambiente
Velocidad de flujo: 1 mL/min
Fase móvil: A = acetonitrilo
 B = ácido fórmico 25 mM
 C = acetato de amonio 100 mM pH 5.5
 D = acetato amonio 0.05 %
Gradiente: 0.00 min A/B o A/C o A/D 5/95
 5.00 min A/B o A/C o A/D 100/0
 7.00 min A/B o A/C o A/D 100/0
 7.02 min A/B o A/C o A/D 5/95
Detector UV: 254 nm
Volumen de inyección: 50 μ L de fase acuosa sin diluir y 5 μ L de la fase orgánica diluida 10 veces (con metanol)
Tiempo del ciclo de inyección: 11 minutos
Centrífuga: Hettich, Universal 30RF
Vortex: Scientific Industries, Vortex-2 genie
Sistema de manejo de datos cromatográficos: ATLAS/Xchrome

Se calculó el valor de Log D_{pH 7.4} de manera automática (ver la ecuación más adelante) usando una hoja de cálculo de Excel después de digitar manualmente las áreas de cada uno de los picos reportadas por el sistema de manejo de datos cromatográficos ATLAS.

El cálculo de Log D_{pH 7.4} se realizó usando la ecuación:

$$\text{Log D} = \left(\frac{[\text{Analito}]_{\text{org}}}{[\text{Analito}]_{\text{ac}}} \right) = \log \left(\frac{\text{Area}_{\text{org}} \times \text{Factor de dilución}_{\text{org}}}{\text{Area}_{\text{ac}} \times \text{Factor de dilución}_{\text{ac}} \times \frac{V_{\text{iny}}(\text{org})}{V_{\text{iny}}(\text{ac})}} \right)$$

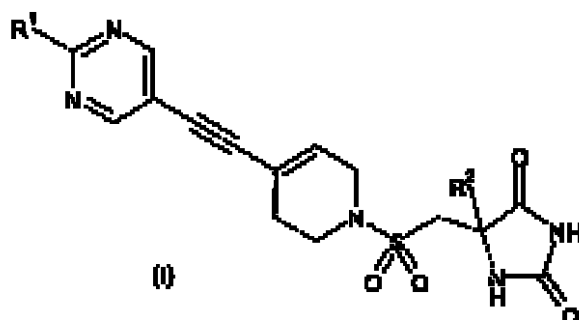
La siguiente tabla muestra los datos para una selección representativa de los compuestos de la presente invención y de compuestos seleccionados del documento WO 02/074767.

Tabla

Compuesto	hMMP12 IC ₅₀ (nM)	hMMP9 IC ₅₀ (nM)	hMMP8 IC ₅₀ (nM)	hMMP14 IC ₅₀ (nM)	hMMP19 IC ₅₀ (nM)	Solubilidad pH 7.4 (μ M)	Enlace de proteína s (% libre)
Ejemplo 5	9	9	1,140	>10,000	>10,000	81	47
Ejemplo 3	6	5	547	>10,000	7,800	118	33
Ejemplo 1	8	5	2,530	>10,000	>10,000	386	18
WO 02/074767, página 120 (5S)-5-([4-[(4- clorofenil)etil]-3,5- dihidropiridin-1(2H)- il]sulfonil)-metil]-5- metil-imidazolidina-2,4- diona	2	9	180	4,300	3,980	49	1.75
WO 02/074767, página 120 (5S)-5-metil-5-([4-[(4- metilfenil)etil]-3,5- dihidropiridin-1(2H)- il]sulfonil)- metil-imidazolidina-2,4- diona	3	34	384	4,430	1,970	72	2.25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



en donde

R^1 representa un grupo alquilo C_{1-2} , ciclopropilo, OCH_3 , SCH_3 o OCF_3 ; estando dicho grupo alquilo o ciclopropilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor; y

R^2 representa un grupo alquilo C_{1-3} .

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 representa un grupo alquilo C_{1-2} o ciclopropilo; estando dicho grupo alquilo o ciclopropilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R^1 representa un grupo alquilo C_{1-2} opcionalmente sustituido además con uno o más átomos de flúor.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R^1 representa CF_3 .

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R^1 representa un grupo ciclopropilo.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R^2 representa un grupo metilo o etilo.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que comprende:

(5S)-5-([4-[(2-ciclopropilpirimidin-5-il)etil]]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)sulfonil)metil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona;

(5S)-5-metil-5-([4-[[2-(metiltio)pirimidin-5-il]etil]]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)sulfonil)metil)imidazolidina-2,4-diona;

(5S)-5-metil-5-([4-[[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]etil]]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)sulfonil)metil)imidazolidina-2,4-diona;

(5S)-5-metil-5-([4-[(2-metilpirimidin-5-il)etil]]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)sulfonil)metil)imidazolidina-2,4-diona;

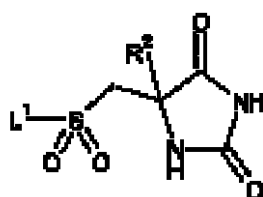
(5S)-5-([4-[(2-etilpirimidin-5-il)etil]]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)sulfonil)metil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona;

(5S)-5-([4-[(2-metoxipirimidin-5-il)etil]]-3,6-dihidropiridin-1(2H)-il)sulfonil)metil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

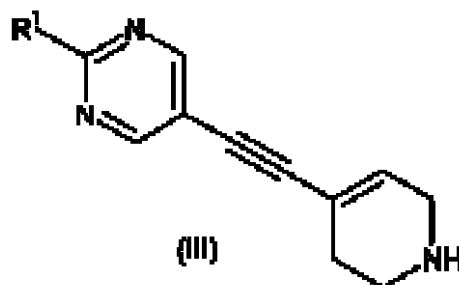
9. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) tal como se definió en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de mismo que comprende:

a) La reacción de un compuesto de fórmula (II)



(II)

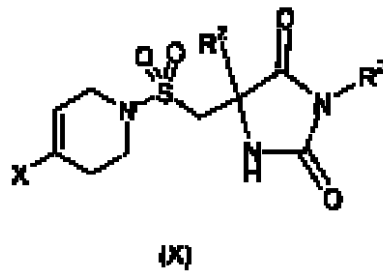
En donde R^2 es como se ha definido para la fórmula (I) y L^1 representa un grupo saliente, con un compuesto de fórmula (III) (o una sal del mismo)



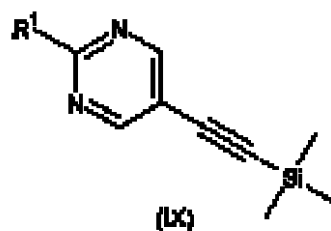
(III)

En donde R^1 es como se ha definido para la fórmula (I); o

b) La reacción de un compuesto de fórmula (X)

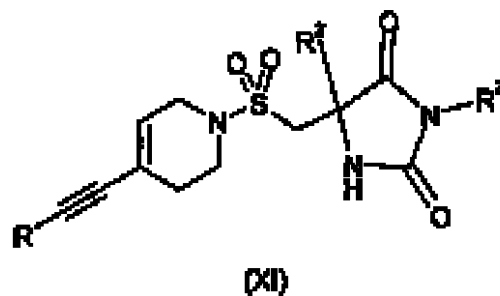


En donde R^2 es como se ha definido para la fórmula (I), R^3 es H o un grupo protector apropiado y X es un grupo saliente tal como un haluro o triflato, con un compuesto acetilénico de fórmula (IX)

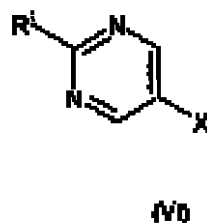


En donde R^1 es como se ha definido para la fórmula (I); o

c) La reacción un compuesto de fórmula (XI)



en donde R representa H o trimetilsililo, R^2 es como se ha definido para la fórmula (I) y R^3 representa H o un grupo protector adecuado; con un haluro de arilo o un triflato de fórmula (VI)



En donde R^1 es como se ha definido para la fórmula (I) y X representa un haluro o un triflato;

y opcionalmente formar posteriormente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

y opcionalmente formar posteriormente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en asociación con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

11. Un proceso para la preparación de una composición farmacéutica tal como se reivindica en la reivindicación 10, que comprende mezclar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

12. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su uso en terapia.

13. El uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una enfermedad obstructiva de las vías aéreas.

14. El uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la enfermedad obstructiva de las vías aéreas es asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

15. Un método para tratar una enfermedad o condición mediada por la MMP12 y/o la MMP9, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

16. Un método para tratar una enfermedad obstructiva de las vías aéreas, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de

un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

67

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Pais: Suecia

El presente documento oficial

2. ha sido firmado por Anne-Marie Bonde

3. en su calidad de Notario Público

**4. y lleva el timbre/sello de Notario Público
en Estocolmo**

Lo cual se certifica

5. en Estocolmo

6. el 20.11.2006

7. por Björn Sandin

Notario Público

8. No 4449

9. Timbre/Sello:

10. Firma:



[Handwritten signature]

ASSIGNMENT

The undersigned,

Balint GABOS, Lena RIPA, Kristina STENVALL

domiciled in

AstraZeneca R&D Lund, SE-221 87 Lund, Sweden
(same address for all inventors)hereby state under oath to be the sole and true inventor
ofNOVEL HYDANTOIN DERIVATIVES FOR THE TREATMENT OF OBSTRUCTIVE
AIRWAY DISEASES //COMPUESTOS NOVEDADOSOS DERIVADOS DE HIDANTOILA PARA EL
TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES OBSTRUCTIVAS DE LAS VÍAS RESGASWe state as well that we assign, without reservations or
limitation, in favor of

AstraZeneca AB

a corporation organized and existing under the laws of
Sweden

domiciled in

SE-151 85 Södertälje, Sweden

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

Balint GABOS


Kristina STENVALL

TRASPASO

abajo firmado

Balint GABOS, Lena RIPA, Kristina
STENVALL

domiciliado en

AstraZeneca R & D Lund, SE-221 87
Lund, Suecia
(la misma dirección para todos los
inventores)decla bajo juramento ser único y verdadero inventor
de.Declaro asimismo que cedo
y
transfiero sin reserva ni limitación, a favor de la
sociedad

AstraZeneca AB

organizada y existente de conformidad con la ley de
Suecia

domiciliada en

SE-151 85 Södertälje, Suecia

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

Lena RIPA


Yo, la suscrita, Anna-Marie Bonde, Notario Publico en Estocolmo, Suecia, certifica que

BALINT GABOS,

LENA RIPA y

KRISTINA STENVALL

han otorgado y firmado el documento que antecede.

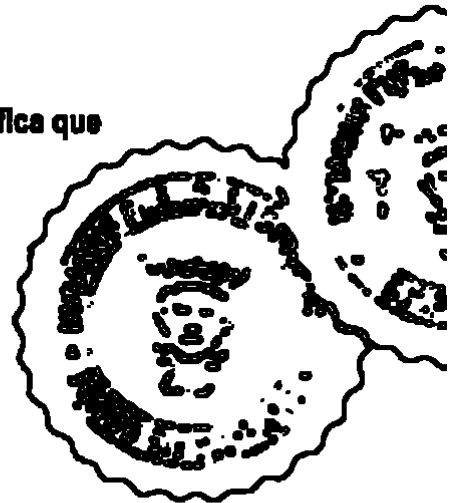
Derechos 300:-

Estocolmo, 2008-11-20

Coronas

De oficio:

Anna-Marie Bonde



69

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION [X]

MODELO DE UTILIDAD []

- ♦ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] 1
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 1
- ♦ Descripción de la invención [X]
- ♦ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2

COMPLETA [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ♦ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ♦ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ♦ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ♦ Representación gráfica del esquema trazado []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

70

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 22

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA	Radicación No.	06 129228
	Solicitud internacional	PCT/SE2005/001092
	Fecha inicio fase nacional	05/02/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	2444
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cómplase

Dado en Bogotá DC,

02 FEB. 2007

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

adpa10