



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

05-16425

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO "2,5-DIOXOIMIDAZOLIDIN-4-ILACETAMIDAS Y ANALOGOS COMO INHIBIDORES DE
METALOPROTEINASA MMP12"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 233/78 A61K31/4166,
A61P11/06.

71. SOLICITANTE ASTRAZENECA AB

DOMICILIO SODERTALJE, SUECIA

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

22. BOGOTÁ, D.C. 22 FEB 2005

SS

PETITORIO



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 05016425 00000000

Folios: 131

Fecha (MD): 2005-02-22 16:26:03

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2005 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 27-03-2005

①

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **ASTRAZENECA AB**

Dirección: SE-151 85 Södertälje, Suecia.

Nacionalidad o Domicilio: Södertälje, Suecia.

Lugar de Constitución: Suecia.

Teléfono: 3284270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual _____

Número _____

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: **ALICIA LLORED RICAURTE**

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

Teléfono: 3284270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual _____

Número 39.890.713 TP 53.215

④

**INVENTOR(ES)
(72)**

Nombre: **HENRIKSSON, Krister y MUNCK AF ROSENSCHÖLD, Magnus.**

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

Nacionalidad o Domicilio: Suecia.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/SE2003/001328

Fecha: 26/08/03

Publicación Internacional No. WO 2004/020415 A1

Fecha: 11/03/04

⑥

Título (54) "2,5-DIOXOIMIDAZOLIDIN-4-ILACETAMIDAS Y ANALOGOS COMO INHIBIDORES DE METALOPROTEINASA MMP12"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 233/78

A61K31/4166 ; A61P11/06

⑧

Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

SE

(32) Fecha

27/08/02

(31) Número de Solicitud

0202539-3

⑨

Comprobante de Pago No. 05-8,836

Fecha: Febrero 7 de 2005

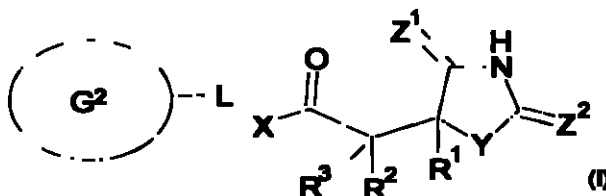
10

ANEXOS

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

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALICIA LOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 8,836
FECHA : FEBRERO 7 DE 2005

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05016425 00000000 Folios: 131
Fecha (AMD): 2005-02-22 16:36:03
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	30609433	07/02/2005	2,126,000.00

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

CANT. REMITISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	TRANITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
	TOTAL :	443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2

ANEXO

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


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

u

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

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

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

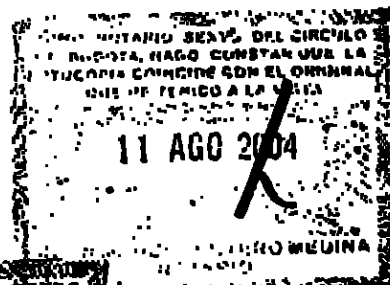
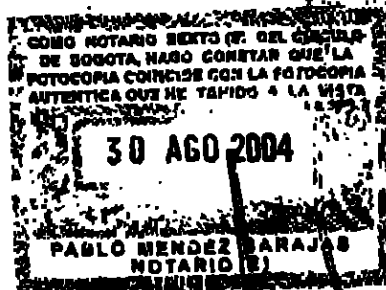
Certificación Notarial

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

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra



MLA
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

5

APOSTILLA

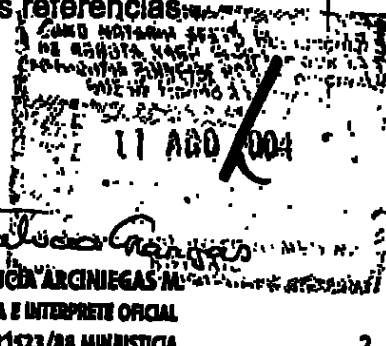
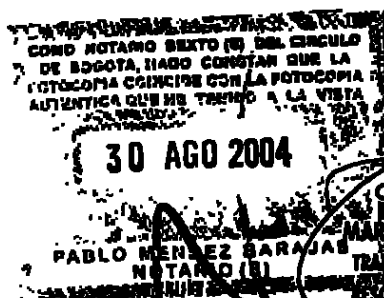
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento público
2. ha sido firmado por **John Halg Erksørdjian**
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
Aparece el Sello de la Oficina
de Asuntos Exteriores y del Commonwealth
10. Firma
E.M. Fitzgerald

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



5

MINISTERIO DE

750168

Marta Arenas

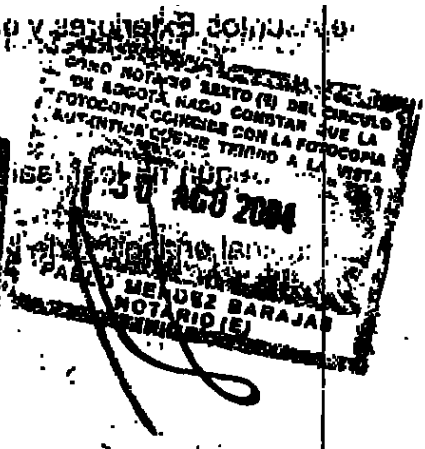
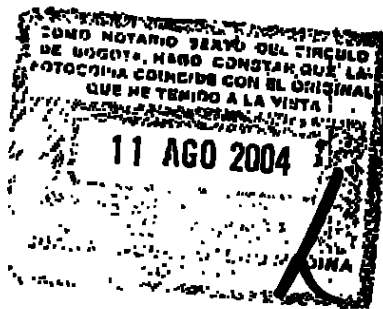
COPY, FIRMADA POR MEE EN EL
DOCUMENTO DE SERENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO EL ASUME
...AD DEL TEXTO

12:06

...IZACIONES

...A D.C.



STATION RICHARD REEVES
DUPA Authorised Signatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

{ss

{ss

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

de AstraZeneca AB,
la compañía nombrada en el documento que
antecede, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes de Suecia

domiciliada en la
ciudad de Vastra Malarehamnen 9, SE-151
85 Sodertalje, Suecia,
legalmente constituida para un periodo de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social
conforme a las leyes de Suecia

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

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

Notary Public (Notario Público).

On this 26th day of July, 2004,
personally Simon Richard Reeves
came

to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the
duly authorized signatory of AstraZeneca AB,
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of Sweden

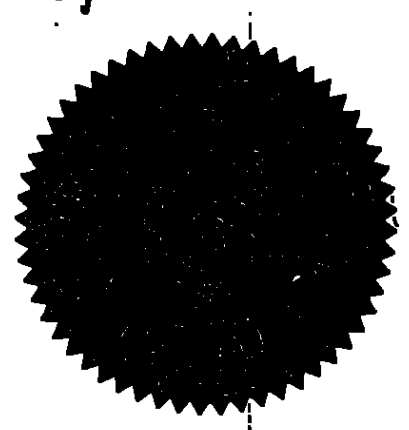
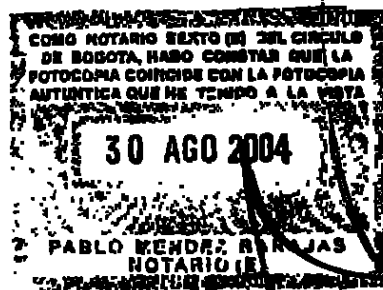
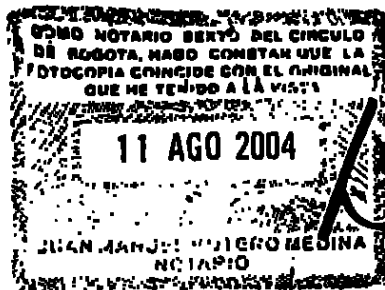
domiciled at
Vastra-Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertalje,
Sweden

legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of Sweden

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

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

J. H. Hsing
Notary Public
Wilkesbarre
Pennsylvania
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 John Halg Elverdjian
a été signé par

3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/Londres

Certified/Auusté
6. the/le 02 August 2004

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

8. Number/sous No **G479981**

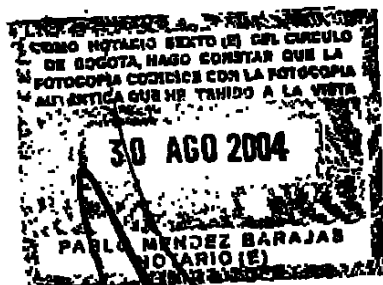
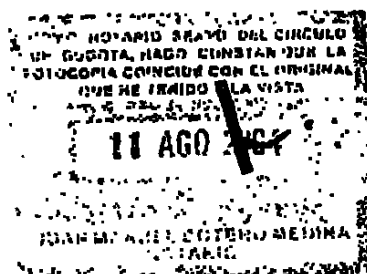
9. Stamp:
timbre:

10. Signature: E. M. Fitzgerald



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

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.



Folio 9 extracto
10 y 11 folios
E

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Reyni
Technologies S.A.
Calle 10 No. 100, San José, Costa Rica

Expediente No		05016425	No de Follo
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		
Observaciones:			
Sobre vacío.			

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONALSolicitud Internacional No.
PCT/SE 03/01328**Casilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron Inescrutables (Continuación del Item 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.: 18-19

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:
ver próxima hoja

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

3. ☐ Reivindicaciones Nos.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla II Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 2 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 Reporte de Búsqueda Internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.
3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este Reporte de Búsqueda Internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:

4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este Reporte de Búsqueda Internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

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 BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 03/01328

Las reivindicaciones 18-19 se refieren a un método de tratamiento del cuerpo humano o animal por cirugía o por terapia/un método de diagnóstico practicado en el cuerpo humano o animal/Regla 39.1(iv). Sin embargo, una búsqueda ha sido ejecutada para estas reivindicaciones. La búsqueda ha sido basada en los efectos alegados de los compuestos/composiciones.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 03/01328

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO

C07D 233/78, A61K 31/4166, A61P 11/06, A61P 17/02, A61P 17/06, A61P 19/00,
IPC7: A61P 25/28, A61P 29/00, A61P 35/00, A61P 37/00, A61P 41/00 // C07C 233/01, A61K 31/165

Según la Clasificación de Patente Internacional (IPC) o según la clasificación nacional y la IPC

B. CAMPOS BUSCADOS

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

IPC7: C07D, A61K, A61P

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

SE, DK, FI, NO clases como las anteriores

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

CHEM. ABS DATO, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, EPO-INTERNACIONAL

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	EP 1191024 A1 (TSCHESCHE, HARALD), 27 de Marzo de 2002 (27.03.02), ver en particular compuestos 23-25 de la página 5 --	1-19
X	WO 0035886 A2 (AXYS PHARMACEUTICALS, INC.), 22 de Junio de 2000 (22.06.00), páginas 77 y 86, Ex. No. 383 en la Tabla 2a, página 155, líneas 12 y 19; reivindicaciones --	1-19
P,X	WO 0296426 A1 (ASTRAZENECA AB), 26 de Septiembre de 2002 (26.09.02), página 1 - página 10; página 183, páginas 1-10, página 183, ejemplo 104, las reivindicaciones --	1-19

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

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

* Categorías especiales de documentos citados:

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

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

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

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

'T' 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 esté en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

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

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

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

3 de Diciembre de 2003

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

05-12-2003

Nombre y dirección de correo de la ISA/
Oficina de Patentes Sueca
Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM
Fax No. +46 8 666 02 86

Funcionario autorizado

Per Renström/EÖ

Teléfono No. +46 8 782 25 00

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 03/01328

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
P,X	WO 02074750 A1 (ASTRAZENECA AB), 26 de Septiembre de 2002 (26.09.02) —	1-19
P,X	WO 02074749 A1 (ASTRAZENECA AB), 26 de Septiembre de 2002 (26.09.02) —	1-19
P,X	WO 02074752 A1 (ASTRAZENECA AB), 26 de Septiembre de 2002 (26.09.02) —	1-19
A	WO 0134573 A1 (PHARMACIA AB), 17 de Mayo de 2001 (17.05.01) —	1-19
A	EP 0709375 A1 (ZENECA LIMITED), 1 de Mayo de 1996 (01.05.96), resumen, página 21, reivindicaciones — ————	1-19

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Información sobre miembros de familia de patentes

06/09/03

Solicitud Internacional No.

PCT/SE 03/01328

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes			Fecha de publicación
EP 1191024 A1	27/03/02	NINGUNO			
WO 00358860 A2	22/06/00	AU	2711500	A	03/07/00
		BR	9916363	A	11/12/01
		CA	2355249	A	22/06/00
		CN	1344256	T	10/04/02
		CZ	20012006	A	13/03/02
		EE	200100323	A	15/08/02
		EP	1140859	A	10/10/01
		HU	0104987	A	29/07/02
		IL	143801	D	00/00/00
		JP	2002532479	T	02/10/02
		NO	20012980	A	01/08/01
		PL	349192	A	01/07/02
		SK	7972001	A	04/06/02
WO 0296426 A1	26/09/02	NINGUNO			
WO 02074767 A1	26/09/02	AU	5282101	A	26/11/01
		SE	0100902	D	00/00/00
		WO	02074748	A	26/09/02
		WO	02074750	A	26/09/02
		WO	02074751	A	26/09/02
WO 02074750 A1	26/09/02	AU	5282101	A	26/11/01
		SE	0100902	D	00/00/00
		WO	02074748	A	26/09/02
		WO	02074751	A	26/09/02
		WO	02074767	A	26/09/02
		AU	5282201	A	12/11/01
		SE	0100903	D	00/00/00
		WO	02074749	A	26/09/02
		WO	02074752	A	26/09/02
WO 02074749 A1	26/09/02	AU	5282201	A	12/11/01
		SE	0100903	D	00/00/00
		WO	02074750	A	26/09/02
		WO	02074752	A	26/09/02
WO 02074752 A1	26/09/02	AU	5282201	A	12/11/01
		SE	0100903	D	00/00/00
		WO	02074749	A	26/09/02
		WO	02074750	A	26/09/02
WO 0134573 A1	17/05/01	AU	1746401	A	06/06/01
		SE	9904044	D	00/00/00
EP 0709375 A1	01/05/96	GB	9421411	D	00/00/00
		JP	8208605	A	13/08/96
		US	5710169	A	20/01/98
		US	6147083	A	14/11/00
		GB	9512367	D	00/00/00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l application No.
PCT/8203/01328

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

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

1. ☒ Claims Nos. 18-19
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see next sheet
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

14

15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. application No.
PCT/SE03/01328

Claims 18-19 relates to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy/a diagnostic method practised on the human or animal body/Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been executed for these claim. The search has been based on the alleged effects of the compounds/compositions.

16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 03/01328

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 233/78, A61K 31/4166, A61P 11/06, A61P 17/02, A61P 17/06, A61P 19/00,
 IPC7: A61P 25/28, A61P 29/00, A61P 35/00, A61P 37/00, A61P 41/00 // C07C 233/01, A61K 31/165
 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC7: C07D, A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to 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 (names of data base and, where practicable, search terms used)

CHEM. ABS DATA, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, EPO-INTERNAL

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1191024 A1 (TSCHESCHE, HARALD), 27 March 2002 (27.03.02), see especially compounds 23-25 on page 5	1-19
X	WO 0035886 A2 (AXYS PHARMACEUTICALS, INC.), 22 June 2000 (22.06.00), pages 77 and 86, Ex. No. 383 in Table 2a, page 155, lines 12 and 19; claims	1-19
P, X	WO 0296426 A1 (ASTRAZENECA AB), 26 Sept 2002 (26.09.02), page 1 - page 10; page 183, pages 1-10, page 183, example 104, the claims	1-19

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

* Special categories of cited documents:

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

"B" earlier application or patent but published on or after the international filing date

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

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

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

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

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

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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 December 2003

Date of mailing of the international search report

05-12-2003

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

Per Renström/EB

Telephone No. +46 8 782 25 00

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 03/01328

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 02074750 A1 (ASTRAZENECA AB), 26 Sept 2002 (26.09.02) ---	1-19
P, X	WO 02074749 A1 (ASTRAZENECA AB), 26 Sept 2002 (26.09.02) ---	1-19
P, X	WO 02074752 A1 (ASTRAZENECA AB), 26 Sept 2002 (26.09.02) ---	1-19
A	WO 0134573 A1 (PHARMACIA AB), 17 May 2001 (17.05.01) ---	1-19
A	EP 0709375 A1 (ZENECA LIMITED), 1 May 1996 (01.05.96), abstract, page 21, claims -----	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

06/09/03

International application No.

PCT/SE 03/01328

Patent document cited in search report			Publication date	Patent family number(s)		Publication date
EP	1191024	A1	27/03/02	NONE		
WO	0035886	A2	22/06/00	AU	2711500 A	03/07/00
				BR	9916363 A	11/12/01
				CA	2355249 A	22/06/00
				CN	1344256 T	10/04/02
				CZ	20012006 A	13/03/02
				EE	200100323 A	15/08/02
				EP	1140859 A	10/10/01
				HU	0104987 A	29/07/02
				IL	143801 D	00/00/00
				JP	2002532479 T	02/10/02
				NO	20012980 A	01/08/01
				PL	349192 A	01/07/02
				SK	7972001 A	04/06/02
WO	0296426	A1	26/09/02	NONE		
WO	02074767	A1	26/09/02	AU	5282101 A	26/11/01
				SE	0100902 D	00/00/00
				WO	02074748 A	26/09/02
				WO	02074750 A	26/09/02
				WO	02074751 A	26/09/02
WO	02074750	A1	26/09/02	AU	5282101 A	26/11/01
				SE	0100902 D	00/00/00
				WO	02074748 A	26/09/02
				WO	02074751 A	26/09/02
				WO	02074767 A	26/09/02
				AU	5282201 A	12/11/01
				SE	0100903 D	00/00/00
				WO	02074749 A	26/09/02
				WO	02074752 A	26/09/02
WO	02074749	A1	26/09/02	AU	5282201 A	12/11/01
				SE	0100903 D	00/00/00
				WO	02074750 A	26/09/02
				WO	02074752 A	26/09/02
WO	02074752	A1	26/09/02	AU	5282201 A	12/11/01
				SE	0100903 D	00/00/00
				WO	02074749 A	26/09/02
				WO	02074750 A	26/09/02
WO	0134573	A1	17/05/01	AU	1746401 A	06/06/01
				SE	9904044 D	00/00/00
EP	0709375	A1	01/05/96	GB	9421411 D	00/00/00
				JP	8208605 A	13/08/96
				US	5710169 A	20/01/98
				US	6147083 A	14/11/00
				GB	9512367 D	00/00/00

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
11 de Marzo de 2004 (11.03.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/020415 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 233/78,
A61K 31/4166, A61P 11/06, 17/02, 17/06, 19/00, 25/28,
29/00, 35/00, 37/00, 41/00 // C07C 233/01, A61K 31/165

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/SE2003/001328

(22) Fecha de Registro Internacional: 26 de Agosto de 2003
(26.08.2003)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Fecha de Prioridad:
0202539-3 27 de Agosto de 2002 (27.08.2002) SE

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto Estados
Unidos de América): ASTRAZENECA AB [SE/SE];
S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventores; e

(73) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América
solamente): HENRIKSSON, Krister [SE/SE];
AstraZeneca R & D Lund, S-221 87 Lund (SE).
MUNCK AF ROSENSCHÖLD, Magnus [SE/SE];
AstraZeneca R & D Lund, S-221 87 Lund (SE).

(74) Agente: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY;
AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).

(81) Estados Designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU,
ZA, ZM, ZW.

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

Declaración según la Regla 4.17:

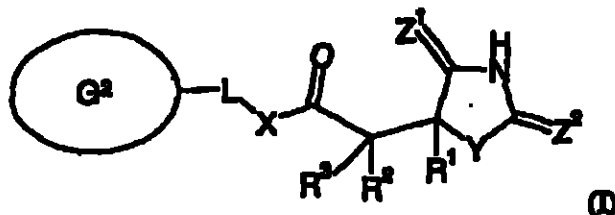
— relativa al derecho del solicitante de solicitar y obtener una
patente (Regla 4.17(ii)) para las siguientes designaciones AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC,
SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, patente ARIPO (GH, GM, KE, LS,
MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Euroasiática
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), patente Europea
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR,
HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), patente
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG)

Publicada:

— con reporte de búsqueda internacional

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

(54) Título: 2,5-DIOXOIMIDAZOLIDIN-4-ILACETAMIDAS Y ANALOGOS COMO INHIBIDORES DE METALOPROTEINASA
MMP12



(57) Resumen: La invención proporciona compuestos de fórmula
(I) en la cual L, X, Y, Z¹, Z², R¹, R², R³ y G² tienen los
significados definidos en la descripción; procesos para su
preparación; composiciones farmacéuticas que los contienen; un
proceso para la preparación de las composiciones farmacéuticas;
y su uso en terapia. Los compuestos de la invención son
inhibidores de la metaloproteinasa MMP12 y son entre otras
cosas útiles para el tratamiento de enfermedades obstructivas de
las vías respiratorias, tal como asma y enfermedad pulmonar
obstructiva crónica (COPD).

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
11 March 2004 (11.03.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/020415 A1

(51) International Patent Classification: C07D 233/78,
A61K 31/4166, A61P 11/06, 17/02, 17/06, 19/00, 25/28,
29/00, 35/00, 37/00, 41/00 // C07C 233/01, A61K 31/165

MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC,
SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) International Application Number:
PCT/SE2003/001328

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

(22) International Filing Date: 26 August 2003 (26.08.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0202539-3 27 August 2002 (27.08.2002) SE

Declaration under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,
PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO
patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

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

(72) Inventor: and

(73) Inventor/Applicants (for US only): HENRIKSSON,
Kristen [SE/SE]; AstraZeneca R & D Lund, S-221 87
Lund (SE). MUNCK AF ROSENCHÖLD, Magnus
[SE/SE]; AstraZeneca R & D Lund, S-221 87 Lund (SE).

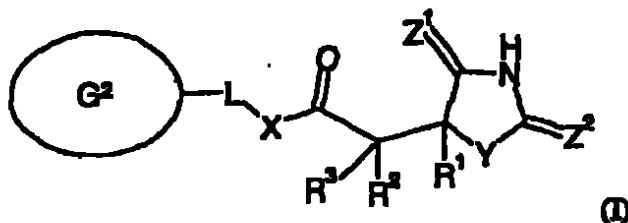
(74) Agent: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY; As-
traZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).

Published:

— with international search report

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

(54) Title: 2,5-DIOXOIMIDAZOLIDIN-4-YL ACETAMIDES AND ANALOGUES AS INHIBITORS OF METALLOPRO-
TEINASE MMP12.



(57) Abstract: The invention provides compounds of
formula (I) in which L, X, Y, Z¹, Z², R¹, R², R³ and
G² have the meanings defined in the specification;
processes for their preparation; pharmaceutical
compositions containing them; a process for preparing
the pharmaceutical compositions; and their use in
therapy. The compounds of the invention are inhibitors
of metalloproteinase MMP12 and are among other things
useful for the treatment of obstructive airways diseases,

such as asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

WO 2004/020415 A1

21

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes)

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente 100604-1 WO	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416																									
Solicitud internacional No. PCT/SE2003/001328	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 26.08.2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 27.08.2002																								
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D 233/78, A61K 31/4166, A61P 11/06, 17/02, 17/06, 19/00, 25/28, 29/00, 35/00, 37/00, 41/00 // C07C 233/01, A61K 31/165																										
Solicitante AstraZeneca AB y col																										
1. Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y transmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>6</u> hojas, incluyendo esta carátula. 3. Este reporte también es acompañado por ANEXOS, que comprenden: a. ☐ (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de _____ hojas, como sigue: ☐ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas). ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera que contienen una modificación que va más allá de la revelación en la solicitud internacional como se presentó, como se indicó en el ítem 4 de la Casilla No. I y la Casilla Suplementaria. b. ☐ (enviado únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de medio(s) electrónico(s)) _____, que contienen un listado de secuencias y/o tablas con ello, únicamente en una forma legible en computador, como se indicó en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).																										
4. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 10%;">☒</td> <td style="width: 30%;">Casilla No. I</td> <td>Bases del reporte</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. II</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. III</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. IV</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. V</td> <td>Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. VI</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VII</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VIII</td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td> </tr> </table>			☒	Casilla No. I	Bases del reporte	☒	Casilla No. II	Prioridad	☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial	☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención	☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación	☒	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados	☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional	☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
☒	Casilla No. I	Bases del reporte																								
☒	Casilla No. II	Prioridad																								
☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial																								
☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención																								
☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación																								
☒	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados																								
☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional																								
☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional																								
Fecha de presentación de la demanda 27.02.2004	Fecha de terminación de este reporte 30.06.2004																									
Nombre y dirección de correo de la IPEA/SE Patent- och registreringsverket Box 5055 S-102 42 STOCKHOLM Fax No. +46 8 667 72 88	Funcionario autorizado Per. Renström/EÖ Teléfono No. +46 8 782 25 00																									

Casilla No. I Bases del reporte

1. Respecto al idioma, este reporte se basó en la solicitud internacional en el idioma en el cual fue presentada, a menos que se indique lo contrario según este ítem.

☐ Este reporte se basó en una traducción del idioma original al siguiente idioma _____, el cual es el idioma de una traducción suministrada para los propósitos de:

- ☐ búsqueda internacional (según la Regla 12.3. y 23.1 (b))
- ☐ publicación de la solicitud internacional (según la Regla 12.4)
- ☐ examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3)

2. Respecto a los elementos de la solicitud internacional este Reporte se basó en (hojas reemplazadas que has sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación según Artículo 14, son referidas en este reporte como "originalmente presentadas" y no son anexadas a este reporte):

☒ la solicitud internacional según se presentó/suministro originalmente

☐ la descripción:

páginas _____ como se presentó/suministro originalmente

páginas * _____ recibida por esta Autoridad en _____

páginas * _____ recibida por esta Autoridad en _____

☐ las reivindicaciones:

páginas _____ como se presentó/suministro originalmente

páginas * _____ las modificaciones (todas con afirmación)según Artículo 19

páginas * _____ recibida por esta Autoridad en _____

páginas * _____ recibida por esta Autoridad en _____

☐ los dibujos:

páginas _____ como se presentó/suministro originalmente

páginas * _____ recibida por esta Autoridad en _____

páginas * _____ recibida por esta Autoridad en _____

☐ listado de secuencia y/o alguna tabla(s)-ver Casilla Suplementaria en relación al Listado de Secuencia

3. ☐ Las modificaciones resultaron en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas _____
- ☐ las reivindicaciones, Nos. _____
- ☐ los dibujos, hojas/figuras _____
- ☐ listado de secuencia (*especificar*) _____
- ☐ cualquier tabla(s) relacionadas con la serie de listados (*especificar*) _____

4. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (alguno de) los anexos corregidos a este reporte y numerado antes no ha sido hecho, desde que ellos han sido considerados a través de la presentación original, como esta indicado en la Casilla Suplementaria (Regla 70.2(c)).

- ☐ la descripción, páginas _____
- ☐ las reivindicaciones, Nos. _____
- ☐ los dibujos, hojas/figuras _____
- ☐ secuencia que enumera (*especificar*): _____
- ☐ alguna tabla(s) relatada al listado de secuencia (*especificar*): _____

* Si el Ítem 4 aplica, algunas o todas aquellas hojas pueden ser marcadas "reemplazadas".

Casilla No. II Prioridad

1. ☐ Este reporte ha sido establecido como si no se hubiese reivindicado ninguna prioridad debido a una falla en proporcionar dentro del límite tiempo prescrito lo que se ha solicitado:
 - ☐ copia de la solicitud anterior cuya prioridad se ha reivindicado (Regla 66.7(a)).
 - ☐ traducción de la solicitud anterior cuya prioridad se ha reivindicado (Regla 66.7(b)).
2. ☐ Este reporte ha sido establecido como si no se hubiese reivindicado ninguna prioridad debido al hecho de que se ha encontrado que la prioridad reivindicada es inválida (Regla 64.1). Por lo tanto, para los efectos de este reporte, se considera que la fecha de presentación internacional indicada anteriormente es la fecha relevante.
3. Observaciones adicionales, si es necesario:

La prioridad se considera válida. Por lo tanto, los documentos citados en la Casilla VI no tienen una relevancia particular.

24

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

Las cuestiones de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar nivel inventivo (ser no obvia) o ser industrialmente aplicable no han sido examinadas respecto a:

☐ toda la solicitud internacional

☒ las reivindicaciones Nos. 18-19

porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 18-19 se relacionan con la siguiente materia objeto las cuales no requieren examen preliminar internacional (especificar):

Ver Regla 67.1(iv) del PCT: Métodos para el tratamiento del cuerpo humano o animal por cirugía o terapia, así como métodos de diagnóstico.

☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos. _____ son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especifique*):

☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. _____ están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.

☐ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos. _____

☐ el listado de secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos no cumple con la norma proporcionada por el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que:

la forma escrita

☐ no ha sido suministrada

☐ no cumple con la norma

la forma legible en computador

☐ no ha sido suministrada

☐ no cumple con la norma

☐ las tablas relacionadas con el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos, si únicamente en forma legible en computador, no cumple con los requerimientos técnicos proporcionados por el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.

☐ ver Casilla Suplementaria para detalles adicionales.

27

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2003/001328

Casilla No. V Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Reivindicaciones	1-17	SI
	Reivindicaciones	-	NO
Nivel Inventivo (IS)	Reivindicaciones	1-17	SI
	Reivindicaciones	-	NO
Aplicabilidad Industrial (IA)	Reivindicaciones	1-17	SI
	Reivindicaciones	-	NO

2. Citaciones y explicaciones (Regla 70.7)

Los documentos citados en el Reporte de Búsqueda Internacional:

- D1: EP 1191024 A1 (TSCHESCHE, HARALD), 27 de Marzo de 2002
(27.03.02), ver especialmente los compuestos 23-25 en la página 5
- D2: WO 0035886 A2 (AXYS PHARMACEUTICALS, INC.) 22 de Junio de 2000
(22.06.00), páginas 77 y 86, Ex. No. 383 en la Tabla 2a, página 155, líneas 12 y 19; reivindicaciones
- D3: WO 0134573 A1 (PHARMACIA AB), 17 de Mayo de 2001
(17.05.01)
- D4: EP 0709375 A1 (ZENECA LIMITED), 1 de Mayo de 1996
(01.05.96), resumen, página 21, reivindicaciones

Los documentos citados representan el estado general de la técnica.

Ninguno de estos documentos revela la invención definida en las reivindicaciones 1-17.

La técnica anterior citada no da ninguna indicación que lleve a un persona experta en la técnica a los compuestos, procesos, composiciones y usos reivindicados. Por lo tanto, la invención reivindicada no es obvia para una persona experta en la técnica.

En concordancia, la invención definida en las reivindicaciones 1-17 es novedosa y se considera que comprende un nivel inventivo. La invención es aplicable industrialmente.

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2003/001328

Casilla No. VI Ciertos documentos citados

1. Ciertos documentos publicados (Regla 70.10)

Solicitud No. Patente No.	Fecha de publicación (día/mes/año)	Fecha de presentación (día/mes/año)	Fecha de prioridad (reivindicación válida) (día/mes/año)
WO 0296426 A1	26.09.2002	13.03.2002	15.03.2001
WO 02074750 A1	26.09.2002	13.03.2002	15.03.2001
WO 02074749 A1	26.09.2002	13.03.2002	15.03.2001
WO 02074752 A1	26.09.2002	13.03.2002	15.03.2001

2. Revelaciones no escritas (Regla 70.9)

Tipo de revelación no escrita	Fecha de la revelación no escrita (día/mes/año)	Fecha de la revelación escrita que se refiere a la revelación no escrita (día/mes/año)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 100604-1 WO		FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA/16	
International application No. PCT/SE2003/001328		International filing date (day/month/year) 26.08.2003	Priority date (day/month/year) 27.08.2002
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 233/78, A61K 31/4166, A61P 11/06, 17/02, 17/06, 19/00, 25/28, 29/00, 35/00, 37/00, 41/00 // C07C 233/01, A61K 31/165			
Applicant AstraZeneca AB et al			
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>6</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ (sent to the applicant and to the International Bureau) a total of _____ sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets constituting rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) _____, containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions). 4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☒ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting each statement ☒ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 27.02.2004		Date of completion of this report 30.06.2004	
Name and mailing address of the IPEA/SE Patent- och registreringsverket Box 5055 S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 667 72 88 Form PCT/PEA/409 (cover sheet) (January 2004)		Authorized officer Per Renström/EÖ Telephone No. +46 8 782 25 00	

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/SE2003/001328

Box No. 1 Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

- ☐ This report is based on a translation from the original language into the following language _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of
- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
- ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
- ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)

2. With regard to the elements of the international application, this report is based on (replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annotated in this report):

- ☒ the international application as originally filed/furnished
- ☐ the description:
- pages _____ as originally filed/furnished
- pages* _____ received by this Authority on _____
- pages* _____ received by this Authority on _____
- ☐ the claims:
- pages _____ as originally filed/furnished
- pages* _____ as amended (together with any statement) under Article 19
- pages* _____ received by this Authority on _____
- pages* _____ received by this Authority on _____
- ☐ the drawings:
- pages _____ as originally filed/furnished
- pages* _____ received by this Authority on _____
- pages* _____ received by this Authority on _____
- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) -- see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/figs. _____
- ☐ the sequence listing (specify): _____
- ☐ any table(s) related to the sequence listing (specify): _____

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(e)).

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/figs. _____
- ☐ the sequence listing (specify): _____
- ☐ any table(s) related to the sequence listing (specify): _____

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superceded."

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/SE2003/001328

Box No. II Priority

1. ☐ This report has been established as if no priority had been claimed due to the failure to furnish within the prescribed time limit the requested:
- ☐ copy of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 66.7(a)).
 - ☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 66.7(b)).
2. ☐ This report has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rule 66.1). Thus for the purposes of this report, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:

The priority is considered valid. Therefore, the documents cited in Box VI are of no particular relevance.

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/SE2003/001328

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

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

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 18-19

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 18-19 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

See PCT Rule 67.1.(iv): Methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy, as well as diagnostic methods.

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

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

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

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form

☐

has not been furnished

☐

does not comply with the standard

the computer readable form

☐

has not been furnished

☐

does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in the Annex C-4b of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details.

31

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/SE2003/001328

Box No. V Reasoned statement under Article 33(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting each statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	<u>1-17</u>	YES
	Claims	<u>-</u>	NO
Inventive step (IS)	Claims	<u>1-17</u>	YES
	Claims	<u>-</u>	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	<u>1-17</u>	YES
	Claims	<u>-</u>	NO

2. Citations and explanations (Rule 70.7)

Documents cited in the International Search Report:

D1: EP 1191024 A1 (TSCHESCHE, HARALD), 27 March 2002 (27.03.02), see especially compounds 23-25 on page 5

D2: WO 0035886 A2 (AXYS PHARMACEUTICALS, INC.) 22 June 2000 (22.06.00), pages 77 and 86, Ex. No. 383 in Table 2a, page 155, lines 12 and 19; claims

D3: WO 0134573 A1 (PHARMACIA AB), 17 May 2001 (17.05.01)

D4: EP 0709375 A1 (ZENECA LIMITED), 1 May 1996 (01.05.96), abstract, page 21, claims

The cited documents represent the general state of the art. The invention defined in claims 1-17 is not disclosed by any of these documents.

The cited prior art does not give any indication that would lead a person skilled in the art to the claimed compounds, processes, compositions and uses. Therefore, the claimed invention is not obvious to a person skilled in the art. Accordingly, the invention defined in claims 1-17 is novel and is considered to involve an inventive step. The invention is industrially applicable.

34

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

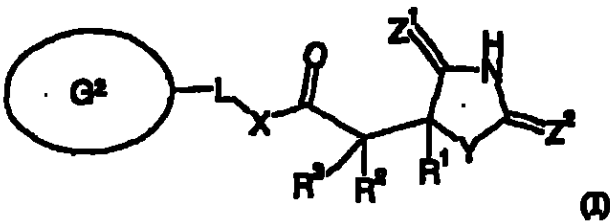
PCT/SE2003/001328

Box No. VI	Certain documents cited			
1.	Certain published documents (Rule 70.10)			
	Application No. Patent No.	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
	WO 0296426 A1	26.09.2002	13.03.2002	15.03.2001
	WO 02074750 A1	26.09.2002	13.03.2002	15.03.2001
	WO 02074749 A1	26.09.2002	13.03.2002	15.03.2001
	WO 02074752 A1	26.09.2002	13.03.2002	15.03.2001
2.	Non-written disclosures (Rule 70.9)			
	Kind of non-written disclosure	Date of non-written disclosure (day/month/year)	Date of written disclosure referring to non-written disclosure (day/month/year)	

**2,5-DIOXOIMIDAZOLIDIN-4-ILACETAMIDAS Y ANALOGOS
COMO INHIBIDORES DE METALOPROTEINASA MMP12**

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención proporciona compuestos de fórmula (I)



en la cual L, X, Y, Z¹, Z², R¹, R², R³ y G² tienen los significados definidos en la descripción; procesos para su preparación; composiciones farmacéuticas que los contienen; un proceso para la preparación de las composiciones farmacéuticas; y su uso en terapia. Los compuestos de la invención son inhibidores de la metaloproteinasa MMP12 y son entre otras cosas útiles para el tratamiento de enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, tal como asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

WO2004/020415

PCT/SE2003/001328

**2,5-DIOXOIMIDAZOLIDIN-4-ILACETAMIDAS Y ANALOGOS
COMO INHIBIDORES DE METALOPROTEINASA MMP12**

La presente invención se relaciona con compuestos novedosos, los procesos para su preparación, las composiciones farmacéuticas conteniéndolos y su uso terapéutico.

Las metaloproteinasas son una superfamilia de proteinazas (enzimas), cuya cantidad ha incrementado dramáticamente en los años recientes. Con base en consideraciones estructurales y funcionales, éstas enzimas han sido clasificadas en familias y subfamilias como se describe en N.M. Hooper (1994) FEBS Letters 354: 1-6. Ejemplos de metaloproteinasas incluyen las metaloproteinasas de matriz (MMPs) como las colagenasas (MMP1, MMP8, MMP13), las gelatinasas (MMP2, MMP9), las estromelisin (MMP3, MMP10, MMP11), matrilisina (MMP7), metaloelastasa (MMP12), enamelisina (MMP19), las MT-MMPs (MMP14, MMP15, MMP16, MMP17); la reprotisina o adamalisina o la familia MDC la cual incluye las secretasas y sedasas como las enzimas transformadoras TNF (ADAM10 y TACE); y la familia astacina que incluyen enzimas como la proteinasa procesadora de procolágeno (PCP); y otras metaloproteinasas como la agrecanasa, la familia de la enzima transformadora endotelina y la familia de la enzima transformadora angiotensina.

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

Las metaloproteinasas han sido asociadas con muchas enfermedades o condiciones patológicas. La inhibición de la actividad de una o más metaloproteinasas puede bien ser de beneficio en estas enfermedades o condiciones patológicas, por ejemplo, varias enfermedades inflamatorias y alérgicas como inflamación de articulaciones (especialmente artritis reumatoide, osteoartritis y gota), inflamación del tracto gastro-intestinal (especialmente la enfermedad de inflamación del intestino, colitis ulcerativa, y gastritis), inflamación de la piel (especialmente soriasis, eczema, dermatitis); en metástasis o invasión tumoral; en enfermedades asociadas con degradación incontrolada de la matriz extracelular como osteoartritis; en enfermedades resorptivas óseas (como osteoporosis y la enfermedad de Paget); en enfermedades asociadas con angiogénesis anormal; la reconstrucción intensificada de colágeno asociada con

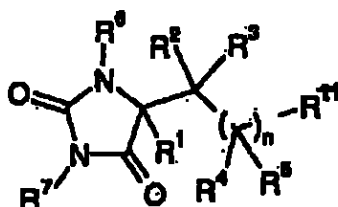
diabetes, enfermedad periodontal (como gingivitis), ulceración corneal, ulceración de la piel, condiciones post-operativas (como anastomosis colónica) y recuperación de heridas de la piel; enfermedades demielinizantes del sistema nervioso central y periférico (como esclerosis múltiple); enfermedad de Alzheimer; reconstrucción de la matriz extracelular observada en enfermedades cardiovasculares como restenosis y aterosclerosis; asma; rinitis; y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

MMP12, también conocida como macrófaga elastasa o metaloelastasa, fue inicialmente clonada en el ratón por Shapiro *et al* [1992, Journal of Biological Chemistry 267:4664] y en el hombre por el mismo grupo en 1995. MMP12 es preferencialmente expresada en macrófagos activados, y ha mostrado ser secretada por macrófagos alveolares de fumadores [Shapiro *et al*, 1993, Journal of Biological Chemistry, 268:23824] al igual que en células espuma en lesiones ateroscleróticas [Matsumoto *et al*, 1998, Am J Pathol 153:109]. Un modelo de ratón de COPD se basa en desafiar al ratón durante 6 meses con humo de cigarrillo, dos cigarrillos por día, seis días a la semana. Los ratones de tipo salvaje desarrollaron enfisema pulmonar después de este tratamiento. Cuando ratones MMP12 knock-out fueron probados en este modelo, éstos no desarrollaron enfisemas significativos, indicando fuertemente que MMP12 es una enzima clave en la patogénesis COPD. El rol de las MMPs como la MMP12 en COPD (enfisema y bronquitis) es discutido en Anderson y Shinagawa, 1992, Current Opinion in Anti-inflammatory and Immunomodulatory Investigational Drugs 1(1): 29-38. Fue recientemente descubierto que fumar incrementa la infiltración de macrófagos y la

expresión MMP12 macrófago-derivada en las placas arteriales carótidas humanas Kangavari [Matetzky S, Fishbein MC *et al.*, *Circulation* 102:(18), 36-39 Suppl. S, Oct 31, 2000].

Un número de inhibidores de metaloproteinasas es conocido (ver por ejemplo los análisis de inhibidores MMP por Beckett R.P. y Whittaker M., 1998, *Exp. Opin. Ther. Patents*, 8(3):259-282, y por Whittaker M. *et al.*, 1999, *Chemical Reviews* 99(9):2735-2776).

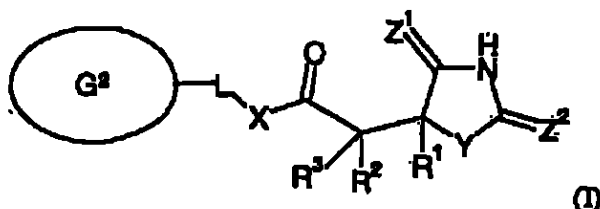
La Aplicación de Patente Internacional publicada No. WO 02/096426 (Bristol - Myers Squibb Company) describe derivados de hidantoína de fórmula



en donde los sustituyentes R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y R^{11} son ampliamente definidos. Se dice que los derivados, en términos generales, actúan como inhibidores de metaloproteinasas, en particular TACE, MMPs y/o agrecanasa, aunque no hay información incluida en la aplicación que demuestre actividad biológica.

Nosotros hemos descubierto ahora una nueva clase de compuestos que son inhibidores potentes y selectivos de MMP12 y tienen perfiles de actividad deseada, en particular ellos son inhibidores altamente selectivos para MMP12 en relación con, por ejemplo, MMP14, MMP19 y TACE.

De acuerdo con la presente invención, se provee un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aprobada o un solvato



donde

X representa un átomo de oxígeno o un grupo NR^4 o CH_2 ;

Y representa NH o N-metil;

Z^1 y Z^2 cada una independientemente representa un átomo de oxígeno o azufre, siempre que al menos una de Z^1 y Z^2 represente un átomo de oxígeno;

R^1 representa o un hidrógeno o un grupo seleccionado de $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil y un sistema de anillos saturados o no saturados de 3- a 10- miembros el cual puede comprender al menos un heteroátomo en el anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, cada grupo siendo opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxil, ciano, carboxil, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{CONR}^7\text{R}^8$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcoxi, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilcarbonil (oxi), $-\text{S}(\text{O})_m\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil donde m es 0, 1 o 2, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilsulfonilamino, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcoxicarbonil (amino), benciloxi y un anillo saturado o no saturado de 5- o 6- miembros el cual puede comprender al menos un heteroátomo en el anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, el anillo en cambio siendo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxil, oxo ($=\text{O}$), carboxil, ciano, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquil, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcoxicarbonil y $\text{C}_1\text{-C}_6$ hidroxialquil;

R^2 representa hidrógeno y C_1-C_6 alquil, y

R^3 representa hidrógeno o C_1-C_6 alquil;

o

R^1 y R^2 juntos con los átomos de carbono a los cuales están enlazados forman un anillo saturado de 5- a 6- miembros opcionalmente comprendiendo un heteroátomo en el anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, y R^3 es como es descrito anteriormente;

o

R^2 y R^3 juntos con el átomo de carbono al cual están enlazados forman un anillo saturado de 5- a 6- miembros opcionalmente comprendiendo un heteroátomo en el anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, y R^1 es como es descrito anteriormente;

R^4 representa hidrógeno o C_1-C_6 alquil;

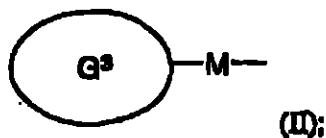
R^5 , R^6 , R^7 y R^8 cada uno independientemente representa hidrógeno o C_1-C_6 alquil opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de hidroxil, halógeno y C_1-C_6 alcoxi;

L representa $-CH_2C(O)-$ o $-C(O)CH_2-$, o

L representa un grupo C_2-C_6 alquil o C_2-C_6 alquil opcionalmente interrumpido o terminado por al menos un medio seleccionado de O, NH, S, SO, SO_2 y C(O), o L representa un grupo C_3-C_6 cicloalquil, metil C_3-C_6 cicloalquil o C_3-C_6 cicloalquilmetil, cada uno de los grupos mencionados siendo opcionalmente sustituidos por al menos un sustituyente seleccionado de hidroxil, halógeno, C_1-C_4 alquil, C_1-C_4 haloalquil, C_1-C_4 alcoxi y C_1-C_4 haloalcoxi; o

L representa una cadena C₃-C₄ alquileo, de la cual sus terminaciones están enlazadas a un anillo adyacente de átomos de carbono en el sistema de anillos de 5- a 10- miembros de G² para formar un anillo;

G² representa un sistema saturado o no saturado de anillos de 5- a 10- miembros el cual puede comprender al menos un heteroátomo en el anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, el sistema de anillos siendo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxil, ciano, nitro, C₁-C₆ alquil (opcionalmente sustituido por uno o más de ciano, halógeno, hidroxil y metoxi), C₂-C₆ alquenoil, C₁-C₆ alcoxi (opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógenos), -S(O)_nC₁-C₆ alquil donde n es 0, 1 o 2, C₁-C₆ alquilcarbonil (amino), C₁-C₆ alquilcarboniloxi, fenil, benciloxi, -NR⁹R¹⁰ y un grupo de la fórmula



R⁹ y R¹⁰ cada uno independientemente representa hidrógeno o C₁-C₆ alquil opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de hidroxil, halógeno y C₁-C₆ alcoxi;

M representa un enlace o -O-, -S-, -C≡C-, -CH₂O- o -OCH₂-;

G³ representa un sistema de anillos no saturados de 5- a 10- miembros, el cual puede comprender al menos un heteroátomo en el anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, el sistema de anillos siendo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxil, ciano, nitro, C₁-C₆ alquil (opcionalmente sustituido por uno o más de ciano, halógeno, hidroxil y

metoxi), C₂-C₆ alquenil, C₁-C₆ alcoxi (opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógenos), -S(O)_tC₁-C₆ alquil donde t es 0, 1 o 2, C₁-C₆ alquilcarbonil (amino), C₁-C₆ alquilcarboniloxi, fenil, benciloxi y -NR¹¹R¹²; y

R¹¹ y R¹² cada uno independientemente representa hidrógeno o C₁-C₆ alquil opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de hidroxil, halógeno y C₁-C₆ alcoxi.

En el contexto de la presente especificación, al menos que sea especificado de otro modo, un grupo sustituyente alquil, alquenil o alquinil o una mitad en un grupo sustituyente puede ser lineal o ramificado. Un grupo sustituyente haloalquil o haloalcoxi comprenderá al menos un átomo de halógeno, cada grupo uno, dos, tres o cuatro átomos de halógenos. Un sustituyente hidroxialquil puede contener uno o más grupos hidroxil pero preferiblemente contiene uno o dos grupos hidroxil. Cuando R¹ y R², o R² y R³, forman un anillo, se debe entender que el anillo puede comprender hasta un heteroátomo en el anillo únicamente. En la definición de R¹, se debe señalar que cada uno de los sistemas de anillos saturados o no saturados de 3- a 10- miembros y los anillos saturados o no saturados de 5- a 6- miembros pueden llegar a tener propiedades alicíclicas o aromáticas. El mismo comentario se aplica al sistema de anillos saturados o no saturados de 5- a 10- miembros en la definición de G². Un sistema de anillos no saturados será parcialmente o completamente no saturado. Cuando L representa un grupo C₂-C₆ alquil o C₂-C₆ alquinil opcionalmente interrumpido o terminado por más de una mitad (e.g. dos mitades seleccionadas de O, NH, S, SO, SO₂ y C(O)), puede en algunas instancias ser posible para las dos mitades estar adyacentes una a la otra pero, de

lo contrario, las mitades necesitaran ser separadas por uno o más átomos de carbono. Por ejemplo, mientras que es aceptable para C(O) o SO₂ y NH estar adyacentes uno al otro, combinaciones como NH-NH, NH-O, O-O, O-SO, O-SO₂, SO₂-SO₂ y demás son indeseables. La persona versada en el arte sabrá cuales mitades pueden ser colocadas una al lado de la otra.

En una incorporación de la invención, X representa un átomo de oxígeno o un grupo NR⁴, donde R⁴ representa hidrógeno o C₁-C₆, preferiblemente C₁-C₄, alquil (e.g. metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil, tert-butil, n-pentil o n-hexil).

En otra incorporación de la invención, X representa NH o N-metil. En otra incorporación más, X representa NH.

En una incorporación, Z¹ y Z² ambos representan un átomo de oxígeno.

En una incorporación de la invención, R¹ representa hidrógeno o un grupo seleccionado de C₁-C₆, preferiblemente C₁-C₄, alquil (e.g. metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil, tert-butil, n-pentil o n-hexil) y un sistema de anillos saturado o no saturado de 3- a 10- miembros el cual puede comprender al menos un heteroátomo en el anillo (e.g. uno, dos, tres o cuatro heteroátomos en el anillo independientemente) seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, cada grupo siendo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (e.g. uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de halógenos (e.g. cloro, flúor, bromo o yodo), hidroxil, ciano, carboxil, -NR⁵R⁶, -CONR⁷R⁸, C₁-C₆,

preferiblemente C₁-C₄, alquil (e.g. metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil, tert-butil, n-pentil o n-hexil), C₁-C₆, preferiblemente C₁-C₄, alcoxi (e.g. metoxi, etoxi, n-propoxi o n-butoxi), C₁-C₆, preferiblemente C₁-C₄, alquilcarbonil(oxi) (e.g. metilcarbonil(oxi), etilcarbonil(oxi), n-propilcarbonil(oxi), isopropilcarbonil(oxi), n-butilcarbonil(oxi), n-pentilcarbonil(oxi) o n-hexilcarbonil(oxi)), -S(O)_mC₁-C₆, preferiblemente C₁-C₄, alquil donde m es 0, 1 o 2 (e.g. metilitio, etiltio, metilsulfinil, etilsulfinil, metilsulfonil o etilsulfonil), C₁-C₆, preferiblemente C₁-C₄, alquilsulfonilamino (e.g. metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, n-propilsulfonilamino, isopropilsulfonilamino, n-butilsulfonilamino, n-pentilsulfonilamino o n-hexilsulfonilamino), C₁-C₆, preferiblemente C₁-C₄, alcoxicarbonil(amino) (e.g. metoxicarbonil(amino), etoxicarbonil(amino), n-propoxicarbonil(amino) o n-butoxicarbonil(amino)), benciloxi y un anillo saturado o no saturado de 5- a 6-miembros el cual puede comprender al menos un heteroátomo en el anillo (e.g. uno, dos, tres o cuatro heteroátomos en el anillo independientemente) seleccionado de nitrógeno, oxígeno o azufre, el anillo en cambio siendo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (e.g. uno, dos o tres sustituyentes independientemente) seleccionados de halógeno (e.g. cloro, flúor, bromo o yodo), hidroxil, oxo, carboxil, ciano, C₁-C₆, preferiblemente C₁-C₄, alquil (e.g. metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil, tert-butil, n-pentil o n-hexil), C₁-C₆, preferiblemente C₁-C₄, alcoxicarbonil (e.g. metoxicarbonil o etoxicarbonil) y C₁-C₆, preferiblemente C₁-C₄, hidroxialquil (e.g. -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH o -CH(OH)CH₃);

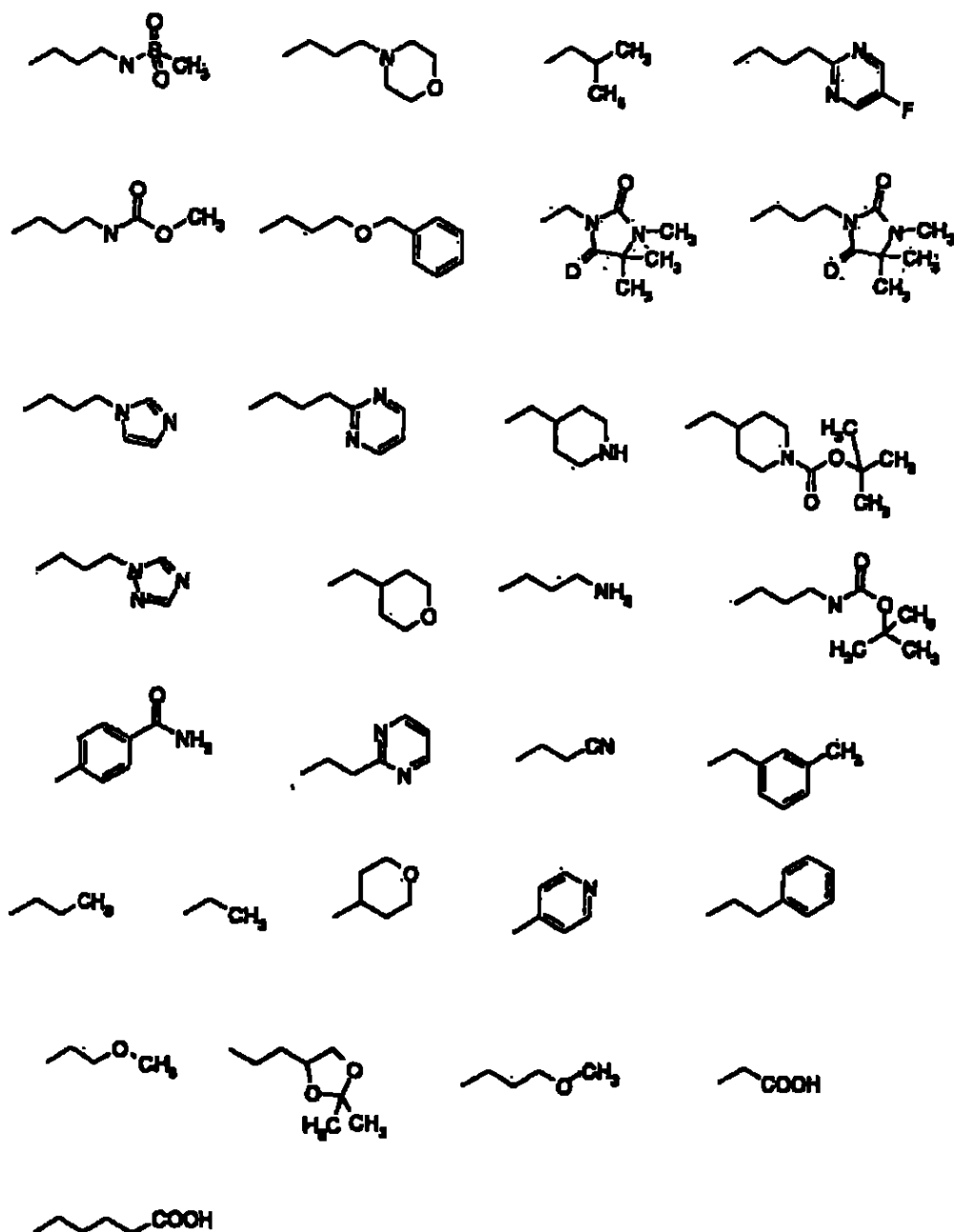
R² representa hidrógeno o C₁-C₆, preferiblemente C₁-C₄, alquil (e.g. metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil, tert-butil, n-pentil o n-hexil); y

R^3 representa hidrógeno o C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 , alquil (e.g. metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil, tert-butil, n-pentil o n-hexil).

Ejemplos de sistemas de anillos saturados o no saturados de 3- a 10- miembros que pueden ser usados, que pueden ser monocíclicos o policíclicos (e.g. bicíclico) en los cuales los dos o más anillos están fusionados, incluyen uno o más (en cualquier combinación) de ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, biciclo[2.2.1]heptil, ciclopentenil, ciclohexenil, fenil, pirrolidinil, piperidinil, piperacinil, morfolinil, tiomorfolinil, diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il, naftil, benzofuranil, benzotienil, benzodioxolil, quinolinil, 2,3-dihidrobenzofuranil, tetrahidropiranil, pirazolil, piracinil, tiazolidinil, indanil, tienil, isoxazolil, piridazinil, tiadiazolil, pirrolil, furanil, tiazolil, indolil, imidazolil, pirimidinil, bencimidazolil, triazolil, tetrazolil y piridinil. Sistemas de anillos preferidos incluyen fenil, piridinil y tetrahidropiranil.

Ejemplos de anillos sustituyentes saturados o no saturados de 5- a 6- miembros en R^1 incluyen ciclopentil, ciclohexil, fenil, pirrolidinil, piperidinil, piperacinil, morfolinil, tetrahidropiranil, tiomorfolinil, pirazolil, piracinil, piridacinil, tiazolidinil, tienil, isoxazolil, pirimidinil, tiadiazolil, pirrolil, furanil, tiazolil, imidazolil, triazolil, tetrazolil y piridinil. Anillos preferidos incluyen morfolinil, pirimidinil, fenil, imidazolil, piperidinil, tetrahidropiranil y triazolil.

Valores particulares para R^1 incluyen los siguientes:



En otra incorporación de la invención, R^1 representa hidrógeno o un grupo seleccionado de C_1 - C_4 alquil y y un sistema de anillos saturado o no saturado de 5- a 10- miembros el cual puede comprender al menos un heteroátomo en el anillo

(e.g. uno, dos, tres o cuatro heteroátomos en el anillo independientemente) seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, cada grupo siendo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (e.g. uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente) seleccionados de halógeno, hidroxil, ciano, carboxil, $-NR^5R^6$, $-CONR^7R^8$, C_1-C_4 alquil, C_1-C_4 alcoxi, C_1-C_4 alquilcarbonil(oxi), $-S(O)_mC_1-C_4$ alquil donde m es 0, 1 o 2, C_1-C_4 alquilsulfonilamino, C_1-C_4 alcoxycarbonil(amino), benciloxi y un anillo saturado o no saturado de 5- a 6- miembros el cual puede comprender al menos un heteroátomo en el anillo (e.g. uno, dos, tres o cuatro heteroátomos en el anillo independientemente) seleccionado de nitrógeno, oxígeno o azufre, el anillo en cambio siendo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (e.g. uno, dos o tres sustituyentes independientemente) seleccionados de halógeno, hidroxil, oxo, carboxil, ciano, C_1-C_4 alquil, C_1-C_4 alcoxycarbonil y C_1-C_4 hidroxialquil;

R^2 representa hidrógeno o C_1-C_4 alquil; y

R^3 representa hidrógeno o C_1-C_4 .

En aún otra incorporación más, R^1 representa hidrógeno o C_1-C_4 alquil, particularmente metil; R^2 representa hidrógeno; y R^3 representa hidrógeno.

Alternativamente, R^1 y R^2 pueden juntos con los átomos de carbono al cual están enlazados formar un anillo saturado de 5- a 6- miembros opcionalmente incluyendo un heteroátomo en el anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno o azufre (e.g. ciclopentil, ciclohexil, pirrolidinil, piperidinil, tetrahidrofuranil o tetrahidrotiofenil), y R^3 es como fue definido anteriormente.

Como una alternativa más, R^2 y R^3 pueden juntos con el átomo de carbono al cual están enlazados formar un anillo saturado de 5- a 6- miembros opcionalmente incluyendo un heteroátomo en el anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno o azufre (e.g. ciclopentil, ciclohexil, pirrolidinil, piperidinil, tetrahidrofuranil o tetrahidrotiofenil), y R^1 es como fue definido anteriormente.

R^5 , R^6 , R^7 y R^8 cada uno independientemente representa hidrógeno o C_1-C_8 , preferiblemente C_1-C_4 , alquil (e.g. metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil, tert-butil, n-pentil o n-hexil) opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente (e.g. uno, dos o tres sustituyentes independientemente) seleccionado de hidroxil, halógeno (e.g. cloro, flúor, bromo o yodo) y C_1-C_8 , preferiblemente C_1-C_4 , alcoxi (e.g. metoxi, etoxi, n-propoxi o n-butoxi).

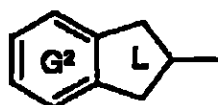
En una incorporación de la invención, R^5 , R^6 , R^7 y R^8 cada uno independientemente representa hidrógeno o C_1-C_8 , preferiblemente C_1-C_4 , alquil. En otra incorporación, R^5 , R^6 , R^7 y R^8 cada uno independientemente representa hidrógeno.

L representa $-CH_2C(O)-$ o $-C(O)CH_2-$, o

L representa un grupo C_2-C_8 , preferiblemente C_2-C_4 , alquil o C_2-C_8 , preferiblemente C_2-C_4 , alquinil opcionalmente interrumpido o terminado por al menos una mitad (e.g. una o más mitades independientemente) seleccionada de O, NH, S, SO, SO_2 y C(O) (por ejemplo, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_6-$, $-C\equiv C-$, $-CH_2-C\equiv C-$, $-C\equiv C-CH_2-$, $-O-(CH_2)_3-NH-$, $-NH-(CH_2)_3-O-$, $-CH(CH_3)-$, -

$(\text{CH}_2)_2\text{-C(O)-}$, $-\text{C(O)-}(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2\text{-O-CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{-O-}(\text{CH}_2)_2-$, o L representa un grupo $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquil (e.g. ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil o ciclohexil), metil $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquil (e.g. metilciclopropil) o $\text{C}_3\text{-C}_8$ cicloalquilmetil (e.g. ciclopropilmetil), cada uno de los grupos mencionados siendo opcionalmente sustituidos por al menos un sustituyente (e.g. uno, dos o tres sustituyentes independientemente) seleccionado de hidroxil, halógeno (e.g. cloro, flúoro, bromo o yodo), $\text{C}_1\text{-C}_4$, preferiblemente $\text{C}_1\text{-C}_2$, alquil (e.g. metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil o t-butil), $\text{C}_1\text{-C}_4$, preferiblemente $\text{C}_1\text{-C}_2$, haloalquil (e.g. trifluorometil o pentafluoroetil), $\text{C}_1\text{-C}_4$, preferiblemente $\text{C}_1\text{-C}_2$, alcoxi (e.g. metoxi o etoxi) y $\text{C}_1\text{-C}_4$, preferiblemente $\text{C}_1\text{-C}_2$, haloalcoxi (e.g. trifluorometoxi) (como $-\text{CH}_2\text{OCH(R)CH}_2\text{NH-}$ o $-\text{NHCH}_2\text{CH(R)OCH}_2-$ donde R representa metil, hidroxil o metoxi, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-CH(OH)-}$, $-\text{CH(OH)-CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2\text{CH(OH)-}$, $-\text{CH(OH)CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH(OCH}_3)-$ o $-\text{CH(OCH}_3)\text{CH}_2-$), o

L representa una cadena $\text{C}_3\text{-C}_4$ alquilenos, de la cual sus terminaciones están enlazadas a átomos de carbono adyacentes en el sistema de anillos de 5- a 10- miembros de G^2 para formar un anillo (por ejemplo, si G^2 representa un grupo fenil no sustituido y L representa una cadena C_3 alquilenos, G^2 y L juntos forman un grupo 2,3-dihidroinden-2-il de la siguiente estructura:



En una incorporación de la invención, leyendo de izquierda a derecha en la fórmula (I),

L representa $-\text{C(O)CH}_2-$, o

L representa C_2 - C_4 alquil opcionalmente interrumpido o terminado por un átomo de oxígeno, ciclopropil o ciclopropilmetil, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de hidroxil, halógeno, metil, trifluorometil, metoxi y trifluorometoxi, o

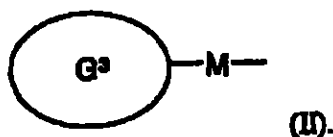
L representa una cadena C_3 - C_4 alquilen, de la cual sus terminaciones están enlazadas a átomos de carbono adyacentes en el sistema de anillos de 5- a 10-miembros de G^2 para formar un anillo.

En una incorporación adicional de la invención, L representa (leyendo de izquierda a derecha en la fórmula (I)) $-C(O)CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)CH_2-$, $-CH(OH)-CH(CH_3)-$, $-CH(OH)CH_2-$, $-CH(OCH_3)CH_2-$, $-CH_2-O-(CH_2)_2$, ciclopropil, ciclopropilmetil, o

L representa una cadena C_3 alquilen, de la cual sus terminaciones están enlazadas a átomos de carbono adyacentes en el sistema de anillos de 5- a 10-miembros de G^2 para formar un anillo.

G^2 representa un sistema de anillos saturado o no saturado de 5- a 10- miembros el cual puede incluir al menos un heteroátomo en el anillo (e.g. uno, dos, tres o cuatro heteroátomos en el anillo independientemente) seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, el sistema de anillos siendo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (e.g. uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente) seleccionados de halógeno (e.g. cloro, flúor, bromo o yodo), hidroxil, ciano, nitro, C_1 - C_6 , preferiblemente C_1 - C_4 , alquil como metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil isobutil, tert-butil, n-pentil o n-hexil (opcionalmente sustituido por

uno o más, e.g. uno, dos o tres, sustituyentes independientemente seleccionados de ciano, halógeno como cloro, flúor, bromo o yodo, hidroxil y metoxi), C_2-C_6 , preferiblemente C_2-C_4 , alquenil (e.g. etenil, prop-1-enil, prop-2-enil, but-1-enil, pent-1-enil, hex-1-enil o 2-metil-pent-2-enil), C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 , alcoxi como metoxi, etoxi, n-propoxi o n-butoxi (opcionalmente sustituido por uno o más, e.g. uno, dos o tres, átomos de halógenos como cloro, flúor, bromo o yodo), - $S(O)_n C_1-C_6$, preferiblemente C_1-C_4 , alquil donde n es 0, 1 o 2 (e.g. metilito, etilito, metilsulfinil, etilsulfinil, metilsulfonil o etilsulfonil), C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 , alquilcarbonil(amino) (e.g. metilcarbonil(amino), etilcarbonil(amino), n-propilcarbonil(amino), isopropilcarbonil(amino), n-butilcarbonil(amino), n-pentilcarbonil(amino) o n-hexilcarbonil(amino)), C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 , alquilcarboniloxi (e.g. metilcarboniloxi, etilcarboniloxi, n-propilcarboniloxi, isopropilcarboniloxi, n-butilcarboniloxi, n-pentilcarboniloxi o n-hexilcarboniloxi), fenil, benciloxi, $-NR^9R^{10}$ y un grupo de fórmula



Ejemplos de sistemas de anillos saturados o no saturados de 5- a 10- miembros que pueden llegar a ser usados en G^2 , el cual puede ser monocíclico o policíclico (e.g. bicíclico) en los cuales los dos o más anillos están fusionados, incluyen uno o más (en cualquier combinación) de ciclopentil, ciclohexil, biciclo[2.2.1]heptil, ciclopentenil, ciclohexenil, fenil, pirrolidinil, piperidinil, piperacinil, morfolinil, tiomorfolinil, diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il, naftil, benzofuranil, benzotienil, benzodioxolil, quinolinil, 2,3-dihidrobenzofuranil, tetrahidropiranil, pirazolil, piracinil,

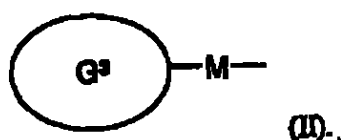
51

tiazolidinil, indanil, tienil, isoxazolil, piridazinil, tiadiazolil, pirrolil, furanil, tiazolil, indolil, imidazolil, pirimidinil, bencimidazolil, triazolil, tetrazolil y piridinil. Sistemas de anillos preferidos incluyen fenil, indolil, tienil y piperidinil.

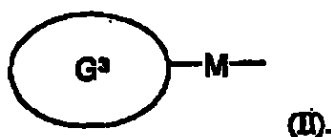
R^9 y R^{10} cada uno independientemente representa hidrógeno o C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 , alquil (e.g. metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil, tert-butil, n-pentil o n-hexil), opcionalmente sustituidos por al menos un sustituyente (e.g. uno, dos o tres sustituyentes independientemente) seleccionados de hidroxil, halógeno (e.g. cloro, flúoro, bromo o yodo) y C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 , alcoxi (e.g. metoxi, etoxi, n-propoxi o n-butoxi).

En una incorporación de la invención, G^2 representa un sistema de anillos saturado o no saturado de 5- a 9- miembros el cual puede incluir un heteroátomo en el anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, el sistema de anillos siendo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxil, ciano, nitro, C_1-C_4 alquil (opcionalmente sustituido por uno o más, e.g. uno, dos o tres, sustituyentes independientemente seleccionados de ciano, halógeno como cloro, flúor, bromo o yodo, hidroxil y metoxi), C_2-C_4 alquenil, C_1-C_4 , alcoxi (opcionalmente sustituido por uno o más, e.g. uno, dos o tres, átomos de halógenos como cloro, flúor, bromo o yodo), $-S(O)_n C_1-C_4$ alquil donde n es 0, 1 o 2, C_1-C_4 alquilcarbonil(amino), C_1-C_4 , alquilcarboniloxi, fenil, benciloxi, $-NR^9R^{10}$ y un grupo de fórmula

5A



En otra incorporación, G^2 representa un sistema de anillos saturado o no saturado de 5- a 9- miembros el cual puede incluir un heteroátomo en el anillo seleccionado de nitrógeno y azufre (e.g. fenil, indolil, tienil o piperidinil), el sistema de anillos siendo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, C_1 - C_4 alquil y un grupo de fórmula



En una incorporación de la invención, M representa un enlace, -O- o -C=C-. En una incorporación adicional, M representa un enlace.

G^3 representa un sistema de anillos saturados o no saturados de 5- a 10- miembros el cual puede incluir al menos un heteroátomo en el anillo (e.g. uno, dos, tres o cuatro heteroátomos en el anillo independientemente) seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, el sistema de anillos siendo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente (e.g. uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente) seleccionado de halógeno (e.g. cloro, flúor, bromo o yodo), hidroxil, ciano, nitro, C_1 - C_8 , preferiblemente C_1 - C_4 , alquil como por ejemplo metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil, tert-butil, n-pentil o n-hexil (opcionalmente sustituido por uno o más, e.g. uno, dos o tres, sustituyentes independientemente

seleccionados de ciano, halógeno como cloro, flúor, bromo o yodo, hidroxil y metoxi), C_2-C_6 , preferiblemente C_2-C_4 , alquenil (e.g. etenil, prop-1-enil, prop-2-enil, but-1-enil, pent-1-enil, hex-1-enil o 2-metil-pent-2-enil), C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 , alcoxi como por ejemplo metoxi, etoxi, n-propoxi o n-butoxi (opcionalmente sustituido por uno o más, e.g. uno, dos o tres, átomos de halógenos como cloro, flúor, bromo o yodo), $-S(O)_tC_1-C_6$, preferiblemente C_1-C_4 , alquil donde t es 0, 1 o 2 (e.g. metiltio, etiltio, metilsulfinil, etilsulfinil, metilsulfonil o etilsulfonil), C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 , alquilcarbonil(amino) (e.g. metilcarbonil(amino), etilcarbonil(amino), n-propilcarbonil(amino), isopropilcarbonil(amino), n-butilcarbonil(amino), n-pentilcarbonil(amino) o n-hexilcarbonil(amino)), C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 , alquilcarboniloxi (e.g. metilcarboniloxi, etilcarboniloxi, n-propilcarboniloxi, isopropilcarboniloxi, n-butilcarboniloxi, n-pentilcarboniloxi o n-hexilcarboniloxi), fenil, benciloxi y $-NR^{11}R^{12}$.

Ejemplos de sistemas de anillos no saturados de 5- a 10- miembros que pueden llegar a ser usados en G^3 , el cual puede ser monocíclico o policíclico (e.g. bicíclico) en los cuales los dos o más anillos están fusionados, incluyen uno o más (en cualquier combinación) de ciclopentenil, ciclohexenil, fenil, naftil, benzofuranil, benzotienil, benzodioxolil, quinolinil, 2,3-dihidrobenzofuranil, pirazolil, piracinil, tiazolidinil, indanil, tienil, isoxazolil, piridazinil, tiadiazolil, pirrolil, furanil, tiazolil, indolil, imidazolil, pirimidinil, bencimidazolil, triazolil, tetrazolil y piridinil. Sistemas de anillos preferidos incluyen fenil, tienil, naftil, benzofuranil, benzotienil, piridinil, pirrolil, furanil, benzodioxolil, quinolinil y 2,3-dihidrobenzofuranil.

R^{11} y R^{12} cada uno independientemente representa hidrógeno o C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 , alquil (e.g. metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, isobutil, tert-butil, n-pentil o n-hexil), opcionalmente sustituidos por al menos un sustituyente (e.g. uno, dos o tres sustituyentes independientemente) seleccionados de hidroxil, halógeno (e.g. cloro, flúoro, bromo o yodo) y C_1-C_6 , preferiblemente C_1-C_4 , alcoxi (e.g. metoxi, etoxi, n-propoxi o n-butoxi).

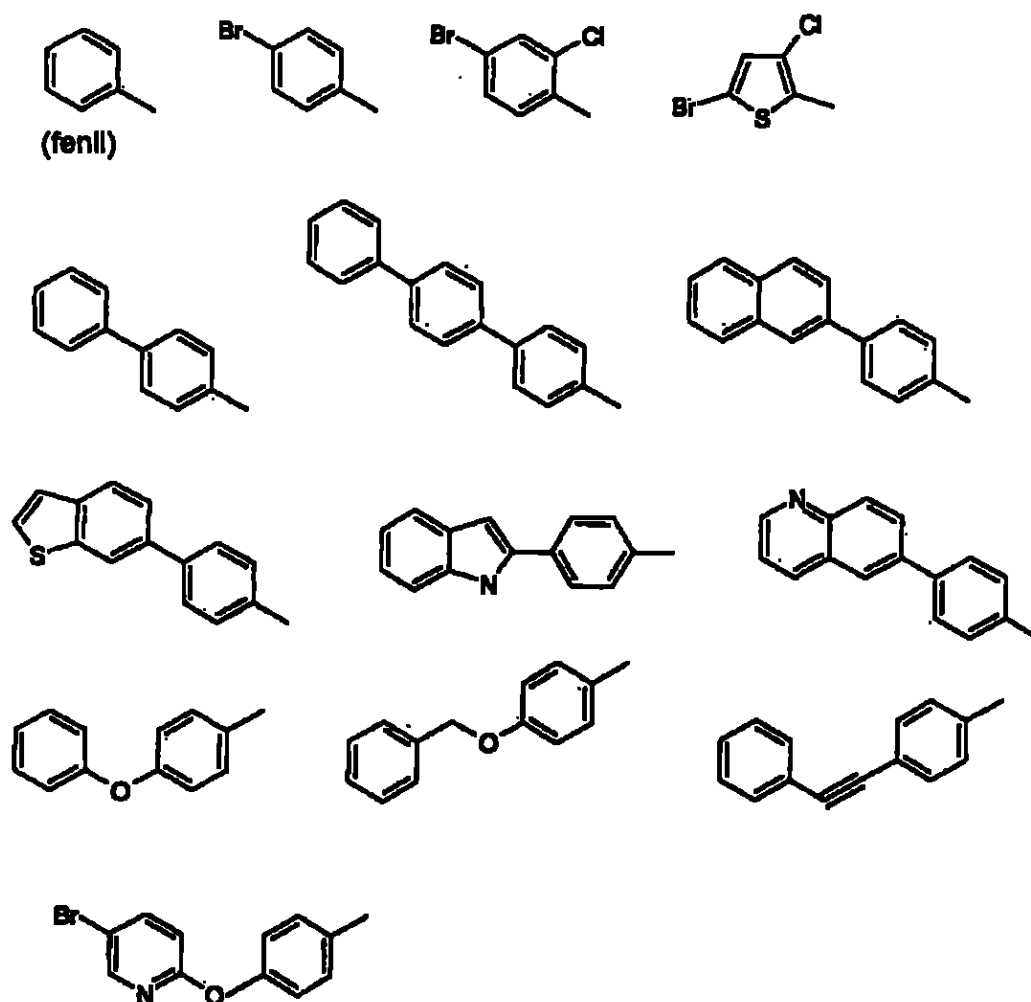
En una incorporación, G^3 representa un sistema de anillos no saturado de 5- a 10- miembros el cual puede incluir uno o dos heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre (e.g. fenil, tienil, naftil, benzofuranil, benzotienil, piridinil, pirrolil, furanil, benzodioxolil, quinolinil y 2,3-dihidrobenzofuranil), el sistema de anillos siendo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxil, ciano, nitro, C_1-C_4 alquil (opcionalmente sustituido por uno o más, e.g. uno, dos o tres, sustituyentes independientemente seleccionados de ciano, halógeno como cloro, flúor, bromo o yodo, hidroxil y metoxi), C_2-C_4 alqueniil, C_1-C_4 , alcoxi (opcionalmente sustituido por uno o más, e.g. uno, dos o tres, átomos de halógenos como cloro, flúor, bromo o yodo), $-S(O)_t C_1-C_4$ alquil donde t es 0, 1 o 2, C_1-C_4 alquilcarbonil(amino), C_1-C_4 , alquilcarboniloxi, fenil, benciloxi y $-NR^{11}R^{12}$.

En otra incorporación, G^3 representa un sistema de anillos no saturado de 5- a 10- miembros el cual puede incluir uno o dos heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre (e.g. fenil, tienil, naftil, benzofuranil, benzotienil, piridinil, pirrolil, furanil, benzodioxolil, quinolinil y

2,3-dihidrobenzofuranil), el sistema de anillos siendo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, ciano, nitro, C₁-C₄ alquil (opcionalmente sustituido por uno o más, e.g. uno, dos o tres, sustituyentes independientemente seleccionados de ciano, halógeno), C₁-C₄ alcoxi (opcionalmente sustituido por uno o más, e.g. uno, dos o tres, átomos de halógenos), C₁-C₄ alquiltio, C₁-C₄ alquilcarbonil(amino), fenil y benciloxi.

En otra incorporación más, G³ representa un sistema de anillos no saturado de 5- a 10- miembros el cual puede incluir uno o dos heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre (e.g. fenil, tienil, naftil, benzofuranil, benzotienil, piridinil, pirrolil, furanil, benzodioxolil, quinolinil y 2,3-dihidrobenzofuranil), el sistema de anillos siendo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de flúor, cloro, ciano, nitro, metil, cianometil, trifluorometil, metoxi, trifluorometoxi, metiltio, metilcarbonil (acetil), metilcarbonilamino (acetilamino), fenil y benciloxi.

Valores particulares para G² incluyen los siguientes:



En una incorporación de la invención:

X representa -NH- o -N(CH₃)-;

Y representa NH;

Z¹ y Z² ambos representan un átomo de oxígeno;

R¹ representa hidrógeno o metil;

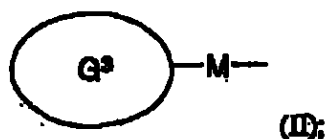
R² representa hidrógeno;

R³ representa hidrógeno;

L representa $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$, ciclopropil, ciclopropilmetil, o

L representa una cadena C3 alquileo, de la cual sus terminaciones están enlazadas a átomos de carbono adyacentes en el sistema de anillos de 5- a 9- miembros de G^2 para formar un anillo;

G^2 representa un sistema de anillos saturado o no saturado de 5- a 9- miembros el cual puede incluir un heteroátomo en el anillo seleccionado de nitrógeno y azufre, el sistema de anillos siendo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, C_1 - C_4 alquil y un grupo de la fórmula



M representa un enlace, $-\text{O}-$ o $-\text{C}=\text{C}-$; y

G^3 representa un sistema de anillos no saturado de 5- a 10- miembros el cual puede incluir uno o dos heteroátomos en el anillo independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, el sistema de anillos siendo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de flúor, cloro, ciano, nitro, metil, cianometil, trifluorometil, metoxi, trifluorometoxi, metiltio, metilcarbonil, metilcarbonilamino, fenil y benciloxi.

Ejemplos de compuestos de la invención incluyen:

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-etil]-acetamida,
N-[2-(4'-Ciano-bifenil-4-il)-etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,
2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-(2-fenil-ciclopropil)-acetamida,
N-[2-(4-Clorofenil)etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,
N-(2-Bifenil-4-il-etil)-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,
2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(7-metil-1H-indol-3-il)etil]-acetamida,
2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4-fenoxifenil)etil]-acetamida,
2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4-fluorofenil)etil]-acetamida,
N-[2-(4-Bromofenil)etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,
N-[2-(2,4-Diclorofenil)etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,
N-[2-(3'-Cloro-bifenil-4-il)etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,
N-[2-(4'-Benciloxi-bifenil-4-il)etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,
2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4-tiofen-3-il-fenil)etil]-acetamida,
2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4-tiofen-2-il-fenil)etil]-acetamida,
N-[2-(4'-Cloro-bifenil-4-il)etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,
2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4'-metilsulfanil-bifenil-4-il)etil]-acetamida,
2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(3'-nitro-bifenil-4-il)etil]-acetamida,
2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4'-metil-bifenil-4-il)etil]-acetamida,
N-[2-(3'-Acetilamino-bifenil-4-il)etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,
2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4-naftalen-2-il-fenil)etil]-acetamida,
N-[2-(3',5'-Dicloro-bifenil-4-il)etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,
2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(3'-metil-bifenil-4-il)etil]-acetamida,
N-[2-(4-Benzofuran-2-il-fenil)etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(3'-metoxi-bifenil-4-il)etil]-acetamida,
 2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-(2-[1,1';4',1'']terfenil-4-iletil)-acetamida,
 N-[2-(4'-Acetil-bifenil-4-il)etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,
 N-[2-(4-Benzo[b]tiofen-2-il-fenil)etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,
 N-[2-(4'-Cianometil-bifenil-4-il)etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,
 2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4-piridin-3-il-fenil)etil]-acetamida,
 2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-[4-(1H-pirrol-2-il)fenil]etil]-acetamida,
 2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4-furan-3-il-fenil)etil]-acetamida,
 2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4-furan-2-il-fenil)etil]-acetamida,
 2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-(2-tiofen-2-il-etil)-acetamida,
 N-[2-(4-tert-Butilfenil)etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,
 N-[2-(4-Clorofenil)-1-metiletil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,
 N-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]metil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetamida,
 N-2,3-Dihidro-1H-inden-2-il-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il) acetamida,
 N- [2-(4-Clorofenil)etil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetamida,
 N-[2-(4-Clorofenil)propil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetamida,
 N-[2-(4'-Ciano-1,1'-bifenil-4-il)etil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetamida,
 N-[2-(4'-Fluoro-1,1'-bifenil-4-il)etil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetamida,
 2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)propil]-acetamida,
 N- [(1S,2R)- 2-(4'-Metoxibifenil-4-il)ciclopropil]-2-(4-metil-2,5dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,
 N-[(1S,2R)-2-(4'-Cianobifenil-4-il)ciclopropil]-2-(4-metil-2,5dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[(1S,2R)-2-(4'-Acetilbifenil-4-il)ciclopropil]-2-(4-metil-2,5dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[(1S,2R)-2-[4'-(Acetilamino)bifenil-4-il]ciclopropil]-2-(4-metil-2,5dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[2-(4'-Cianobifenil-4-il)propil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(3'-metoxibifenil-4-il)etil]-acetamida,

N-[2-(4'-Ciano-3'-metilbifenil-4-il)propil]-2-(4-metil-1,2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-metil-N-(2-feniletil)-acetamida,

N-[1-(4-Clorofenil)etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-(2-hidroxi-1-metil-2-feniletil)-acetamida,

N-[2-[4-(1,3-Benzodioxol-5-il)fenil]propil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(3'-metoxibifenil-4-il)propil]-acetamida,

N-[2-[3'-(Acetilamino)bifenil-4-il]propil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[2-(3'-Acetilbifenil-4-il)propil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[2-(4'-Acetilbifenil-4-il)propil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[2-[4-(1-Benzotien-2-il)fenil]propil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[2-(3'-Cianobifenil-4-il)propil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[2-(4'-Cianobifenil-4-il)propil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida.

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4'-fluoro-3'-metilbifenil-4-il)propil]acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-[3'-(metiltio)bifenil-4-il]propil]acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]propil]acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4'-metoxy-3'-metilbifenil-1-4-il)propil]acetamida,
N-[2-[4-(2,3-Dihidro-1-benzofurano-5-il)fenil]propil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-
acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-[3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-il]propil]acetamida,
N-[2-(3',4'-Dimetoxibifenil-4-il)propil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4-quinolin-3-ilfenil)propil]-acetamida,

N-[2-(4'-Ciano-3'-metilbifenil-4-il)propil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetamida,

N-[5-(1,3-Benzodioxol-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-
acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[5-(3-metoxifenil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]
acetamida,

N-[5-[3-(Acetilamino)fenil]-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-
acetamida,

N-[5-(3-Acetilfenil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)
acetamida,

N-[5-(4-Acetilfenil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)
acetamida,

N-[5-(1-Benzotien-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)
acetamida,

N-[5-(3-Cianofenil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-
acetamida,

N-[5-(4-Cianofenil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)
acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[5-(4-fluoro-3-metilfenil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[5-[3-(metiltio)fenil]-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[5-(6-metoxipiridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[5-(4-metoxi-3-metilfenil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-acetamida,

N-[5-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(3,4-Dimetoxifenil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[2-(4'-Fluorobifenil-4-il)propil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[2-[4-(1,3-Benzodioxol-5-il)fenil]propil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[2-(3'-Metoxibifenil-4-il)propil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[2-[4-(1-Benzotien-2-il)fenil]propil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[2-(3'-Cianobifenil-4-il)propil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[2-(4'-Fluoro-3'-metilbifenil-4-il)propil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(4-Metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-[3'-(metiltio)bifenil-4-il]propil]-acetamida,

N-[2-[4-(6-Metoxipiridin-3-il)fenil]propil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[2-(4'-Metoxi-3'-metilbifenil-4-il)propil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[2-[4-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-5-il)fenil]propil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(4-Metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-*N*-[2-[3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-il]propil]-acetamida,

N-[2-(3',4'-Dimetoxibifenil-4-il)propil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(4-Metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-*N*-[2-(4-quinolin-3-ilfenil)propil]-acetamida,

N-[5-(4-Fluorofenil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(1,3-Benzodioxol-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(3-Metoxifenil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-[3-(Acetilamino)fenil]-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(3-Acetilfenil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(4-Acetilfenil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(1-Benzotien-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(3-Cianofenil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(4-Cianofenil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(4-Fluoro-3-metilfenil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(4-Metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-N-(5-[3-(metiltio)fenil]-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-acetamida,

N-[5-(6-Metoxipiridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(4-Metoxi-3-metilfenil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(4-Metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-N-(5-[3-(trifluorometoxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-acetamida,

N-[5-(3,4-Dimetoxifenil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(4-Ciano-3-metilfenil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-(2-{4-(4(trifluorometil)fenoxi]fenil}etil)acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-{2-[4-(4-metoxifenoxi)fenil]etil}acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-(2- {4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]fenil}etil)
acetamida,

N- {2-[4-(4-Clorofenoxi)fenil]etil}-2-(2,S-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N- {2-[4-(4-Acetilfenoxi)fenil]etil}-2-(2,S-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-{2-[4-(piridin-3-iloxi)fenil]etil}-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-(2- {4-[(6-metoxipiridin- 3-il)oxi]fenil}etil)
acetamida,

N-{2-[4-(4-Cianofenoxi)fenil]etil}-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-{2-[4-(4-metilfenoxi)fenil]etil}-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-{2-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]etil}-acetamida,

N-(2- Bifenil-4- il- 2-hidroxi-etil)-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[2-(1,1'-Bifenil-4-il)-2-metoxietil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida, N-

[2-(1,1'-Bifenil-4-il)-etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-N-metilacetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4-feniletinil-piperidin-1-il)etil]

acetamida,

N-{2-[(4-Bromobencil)oxi]etil}-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(1,1'-Bifenil-4-il)-2-oxoetil (2,5-dioxoimidazolidin-4-il) acetato,

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

Se apreciaría que los sustituyentes particulares y la cantidad de sustituyentes en los compuestos de la invención sean seleccionados, con el fin de evitar combinaciones estéricamente indeseables.

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

Se apreciaría que los compuestos de acuerdo a la invención puedan contener uno o mas átomos de carbono sustituidos asimétricamente. La presencia de uno o más de estos centros asimétricos (centros quirales) en los compuestos de acuerdo a la invención pueden dar lugar a esteroisómeros, y en cada caso se debe entender que la invención se extiende a todos los dichos esteroisómeros, incluyendo enantiómeros y diastereómeros, y mezclas incluyendo mezclas racémicas de los mismos. Los racematos se pueden separar en formas individuales óptimamente activas usando procedimientos conocidos (ver. Advanced Organic Chemistry: Tercera Edición: autor J.March, P.104 – 107 incluyendo por ejemplo la formación de derivados diastereoméricos teniendo convenientemente especies auxiliares ópticamente activas, seguidas por la separación y luego la escisión de las especies auxiliares.

Donde existan centros ópticamente activos en los compuestos de la invención nosotros revelamos todas las formas y las combinaciones individuales ópticamente activas de éstas como incorporaciones específicas individuales de la invención, así como también sus correspondientes racematos.

Donde existan tautómeros en los compuestos de la invención nosotros revelamos todas las formas y combinaciones tautoméricamente individuales de éstos, como incorporaciones específicas individuales de la invención.

Los compuestos de la invención se pueden proveer como sales o solvatos farmacéuticamente aceptables. Estos incluyen la adición de sales ácidas tales como clorhidrato, bromhidrato, citrato, tosilato y sales maleato y sales formadas

con ácido fosfórico y sulfúrico. En otro aspecto las sales apropiadas son sales base tales como una sal de metal alcalino por ejemplo sodio o potasio, una sal de metal alcalinotérreo por ejemplo calcio o magnesio, o sal amina orgánica por ejemplo trietilaminá. Ejemplos de solvatos incluyen hidratos.

Los compuestos de fórmula (I) tienen actividad como farmacéuticos. Como se explicó anteriormente los compuestos de la invención son inhibidores metaloproteínasa, en particular son inhibidores de MMP12 y se pueden utilizar en el tratamiento de enfermedades o condiciones mediadas por MMP12 tales como asma, rinitis, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (COPD), artritis (tal como artritis reumatoide y osteoartritis), aterosclerosis y restenosis, cáncer, invasión y metástasis, enfermedades que involucran destrucción del tejido, aflojamiento de reemplazos de articulaciones de la cadera, enfermedades periodontales, enfermedades fibróticas, infarto y enfermedades cardíacas, fibrosis hepática y renal, endometriosis, enfermedades relacionadas al debilitamiento de la matriz extracelular, falla cardíaca, aneurismas aórticos, enfermedades relacionadas con CNS (sistema nervioso central) como la enfermedad de Alzheimer y esclerosis múltiple (MS), y desórdenes hematológicos).

Los compuestos de la invención muestran un perfil de selectividad favorable. Aunque nosotros no deseamos ligarnos a consideraciones teóricas, los compuestos de la invención se cree que muestran inhibición selectiva para cualquiera de las anteriores indicaciones relativas a cualquier actividad inhibitoria MMP1, a manera de un ejemplo no limitante ellas pueden mostrar una selectividad 100-1000 veces sobre cualquier actividad inhibitoria MMP1.

Por consiguiente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos como se definió anteriormente, para uso terapéutico.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, como se definió anteriormente, para la fabricación de un medicamento de uso terapéutico.

En el contexto de la presente especificación, el término "terapia" también incluye "profilaxis" a menos que se especifique de otra manera. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" se deben interpretar de conformidad.

La invención además proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad o condición mediada por MMP12, el cual comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, como se definió anteriormente.

La invención también proporciona un método para el tratamiento de enfermedades respiratorio obstructivas (Ej. Asma o COPD) lo cual comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, como se definió anteriormente.

Para los usos terapéuticos antes mencionados, la dosis administrada variará por supuesto con el compuesto empleado, el método de administración, el tratamiento deseado y el desorden pertinente. La dosis diaria del compuesto de fórmula (I)/sal/solvato (ingrediente activo) puede estar en el rango desde 0.001 mg/kg

hasta 75 mg/kg, en particular desde 0.5 mg/kg hasta 30 mg/kg. Esta dosis diaria puede ser administrada en dosis divididas, según sea necesario.

Típicamente las formas de unidad de dosis contendrán alrededor de 1 mg hasta 500 mg de un compuesto de esta invención.

Los compuestos de fórmula (I) y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden utilizar por sí mismos pero generalmente se administrarán en la forma de una composición farmacéutica en la cual la fórmula (I) compuesto/sal/solvato (ingrediente activo) está asociada con un coadyuvante farmacéuticamente aceptable, diluyente o portador. Dependiendo del método de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferiblemente desde 0.05 hasta 99% w (porcentaje por peso), más preferiblemente desde 0.10 hasta 70% w, de ingrediente activo y, desde 1 hasta 99.95% w, más preferiblemente desde 30 hasta 99.90% w, de un coadyuvante diluyente o portador farmacéuticamente aceptable; todos los porcentajes por peso se basan en la composición total.

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

La invención además proporciona un proceso para la preparación de una composición farmacéutica de la invención el cual comprende mezclar un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, como se definió anteriormente, con un coadyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

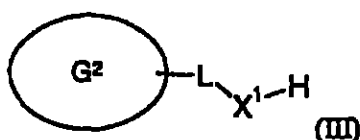
Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar de una manera estándar para la enfermedad o condición que se desea tratar, por ejemplo por vía oral, tópica, parenteral, bucal, nasal, vaginal o rectal o mediante inhalación. Para estos propósitos los compuestos de esta invención se pueden formular por medios conocidos en la técnica en forma de por ejemplo tabletas, cápsulas, soluciones acuosas o aceitosas, suspensiones, emulsiones, cremas, ungüentos, geles, inhaladores nasales, supositorios, talcos finamente divididos o aerosoles para inhalación, y para uso parenteral (incluyendo infusión, intravenoso, intramuscular) soluciones estériles acuosas o aceitosas o suspensiones o emulsiones estériles.

En adición a los compuestos de la presente invención la composición farmacéutica de esta invención también puede contener, o ser co-administrada (simultánea o secuencialmente) con, uno o más agentes farmacológicos de valor en el tratamiento de una o más enfermedades o condiciones referidas anteriormente tales como el producto "Symbicort" (marca registrada).

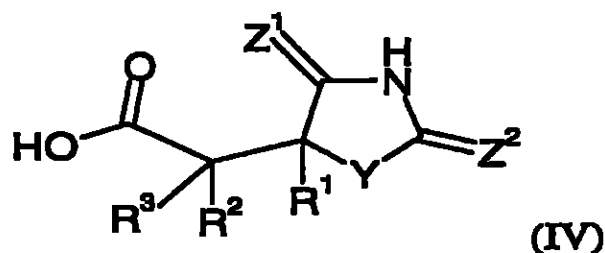
Preparación de los compuestos de la invención

La presente invención proporciona además un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos como se definió anteriormente el cual comprende,

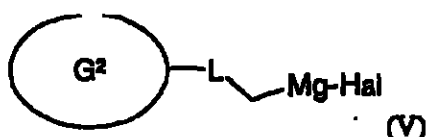
- (a) Cuando X representa un átomo de oxígeno o un grupo NR^4 , reaccionando un compuesto de fórmula.



En donde X^1 representa un átomo de oxígeno o un grupo NR^4 y L , G^2 y R^4 como se definieron la fórmula (I), con un ácido carboxílico activado de fórmula.

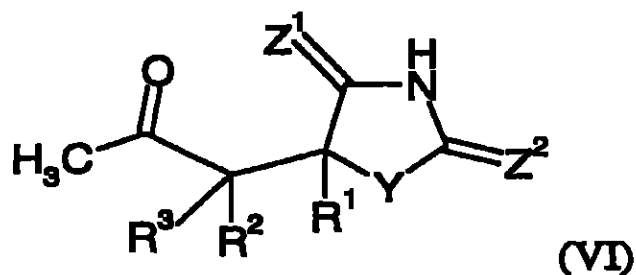


Donde Y , Z^1 , Z^2 , R^1 , R^2 y R^3 son según lo definido en fórmula (I); o (b) cuando X representa CH_2 reaccionando un ácido carboxílico activado de fórmula (IV) como se definió en (a) anteriormente con metoximetilamina o una sal de la misma (Ej. Sal Clorhidrato) seguido por una reacción con un reactivo de fórmula Grignard.

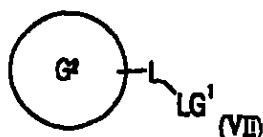


En donde Hal representa un átomo de alógeno tal como cloro o bromo y L y G^2 son como se definió en fórmula (I); o

c) cuando X representa CH_2 , reaccionando un compuesto de fórmula



en donde Y , Z^1 y Z^2 , R^1 , R^2 y R^3 son según lo definido en fórmula (I), con un compuesto de fórmula.



En donde LG^1 representa un grupo saliente tal como un halógeno o sulfonato (Ej. metilsulfonato o toluenosulfonato) y L y G^2 son según lo definido en fórmula (I), en la presencia de una base fuerte (Ej. Hidruro de sodio o diisopropilamida de litio);

Y después opcionalmente (a), (b) o (c) formando una sal o solvato farmacéuticamente aceptable.

En el proceso (a), la reacción entre los compuestos de fórmulas (III) y (IV) representa una amida simple o un acoplamiento éster bien conocido por aquellos versados en el arte. El ácido carboxílico de fórmula (IV) debe ser activado de alguna manera, por ejemplo como ácido hálido, anhídrido, acil urea o acil derivado de N-hidroxisuccinimida. Para una descripción general sobre la preparación de amidas y ésteres vea por ejemplo, Carey, F.A. y Sundberg, J., Advanced Organic Chemistry, 3rd Edition, pp 144-152, 1990.

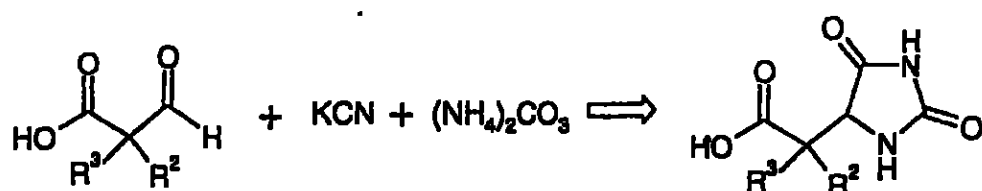
Será muy apreciado por aquellos versados en el arte que en los procesos de la presente invención ciertos grupos funcionales tales como hidroxilo o grupos aminos en los reactivos de partida o en los compuestos intermedios, puedan necesitar ser protegidos por grupos protectores. Por lo tanto, la preparación de los compuestos de la invención, puede involucrar, en ciertas etapas, la adición o remoción de uno o más de los grupos protectores.

La protección y desprotección de los grupos funcionales se describe en "Protective Groups in Organic Chemistry", editado por J.W.F.McOmica, Plenum

Press (1973) y "Protective Groups in Organic Síntesis", 3rd edición, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Wiley Interscience (1999).

Los compuestos de las fórmulas (III), (IV), (V), (VI) y (VII) o están disponibles comercialmente, o son conocidos en la literatura o se pueden preparar utilizando técnicas conocidas.

Por ejemplo, los compuestos de fórmula (IV) en los cuales R^1 representa un átomo de hidrógeno, Y representa NH y Z^1 y Z^2 juntos representan oxígeno, se pueden preparar de acuerdo con el esquema de reacción siguiente:



Intermedio I

De una manera alterna, los compuestos de fórmula (IV) en los cuales R^1 representa un átomo de hidrógeno, Y representa NH, Z^1 representa azufre y Z^2 representa oxígeno, se pueden preparar mediante la reacción intermedia 1 anterior, con ácido tiocarbámico ($\text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{S})-\text{OH}$) y cianuro de sodio en presencia de una mezcla solvente de etanol y agua, ejemplo según se describe en J. Chem. Soc; 1959 página 396.

Otros métodos están disponibles para la preparación de compuestos de fórmula (IV). Por ejemplo, un amplio rango de α -aminoácidos son útiles como Synthons a dioxo-imidazolidinas y oxo-tioxo-imidazolidinas. Es bien sabido que las sales de ácido ciánico, urea, o ácido tioxianico, junto con una sal de amonio, reaccionan con α -aminoácidos para formar estos heterociclos. (Anteunis, M.J.O.; Spiessens, L.; Witte, M.De; Callens, R.; Reyniers, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, EN, 96, 6, 1987,

459-466; Dakin; *Am. Chem. J.*, 44, 1910, 49; Haurowitz et al., *K. Biol. Chem.*, 224, 1957).

Varios ácidos dioxo-imidazolidinos y oxo-tioxo-imidazolidinos apropiados, están disponibles comercialmente o como se describe en la literatura indicada más adelante (a menos que se defina de otra manera, los números entre paréntesis son números de registro CAS):

Ácido(2,5-Dioxo-imidazolidin-4-il)-acético (5427-26-9, 26184-52-1, 26184-53-2, 67337-71-7);

Ácido (2-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)-acético (26972-46-3);

Ácido 5-Oxo-2-tioxo-Imidazolidin-4-il)-acético (41679-36-1. 61160-00-7);

Ácido (2,5-Dioxo-4-fenil-imidazolidin-4-il)-acético (62985-01-7);

Ácido (4-Metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)-ácético (*beilstein registry number* 145446);

Acido-4-Imidazolidinacético, 4-(hidroximetil), 2,5-dioxo-, (4R) - (9CI) (391870-39-6);

Acido- 4-Imidazolidinacético, 4-(4-clorofenil)-2,5-dioxo-(9CI) (250352-11-5);

Acido- 4-Imidazolidinacético, α-metil-2,5-dioxo-(9CI) (184681-52-5);

Acid 1,3-Diazaspiro[4.4]nonano-6-carboxílico, 2,4-dioxo-, cis- (9CI) (147676-21-9);

Acido 1,3-Diazaspiro[4.5] decano-6-carboxílico, 2,4-dioxo- (7CI, 8CI) (947-10-4);

Acido 1,3-Diazaspiro[4.4] nonano-6- carboxílico, 2-oxo-4-tioxo-(9CI)(197315-95-0);

4-Imidazolidin-ácido acético, 5-oxo-2-tioxo- (9CI) (41679-36-1);

4,4-Imidazolidin-ácido acético, 2,5-dioxo-(8CI, 9CI) (5624-17-9); y

4-Imidazolidin-ácido acético, 4-hidroxi-2,5-dioxo- (9CI) (78703-76-1).

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

Procedimientos Generales

^1H NMR y ^{13}C NMR fueron registrados en un Varian ^{unity} Inova 400 MHz o un instrumento Varian Mercury- BX300MHZ. Los picos centrales de cloroformo-d (δ_{H} 7.27 ppm), dimetilsulfoxido- d_6 (δ_{H} 2.50 ppm) o metanol- d_4 (δ_{H} 3.31 ppm) fueron utilizados como referencias internas. El espectro de masa de baja resolución se obtuvo en un sistema Agilent 100LC-MS equipado con una cámara de ionización APCI. La cromatografía en columna se llevo a cabo utilizando gel sílica (0.063-0.2 mm) (Merck). A menos que se determine de otra manera, los materiales de partida estuvieron disponibles comercialmente. Todos los solventes y reactivos comerciales eran de grado laboratorio y fueron usados tal como se recibieron.

Abreviaturas

NMP: 1-metil-pirolidinona

TFA: ácido trifluoroacético

HOBt: 1-hidroxibenzotriazola

$\text{PdCl}_2(\text{dppf})$: bis(difenilfosfino)ferrocene-paladium(II)clorurodiclorometano complejo.

THF: tetrahidrofurano

BOC: tert-butoxicarbonil

EtOH: etanol

EtOAc: etilacetato

TLC: Cromatografía de capa delgada

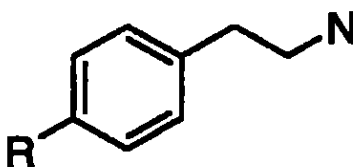
DMSO: Dimetilsulfóxido

PEG: Polietilen glicol

Ejemplos

A. Procedimiento General para la preparación de 2-(2,5-dioxo-imidazolidin-4-il-acetamidas.

I.- Preparación de aminas no comerciales

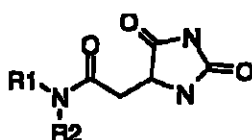


2-(4-bromo-fenil)-etilamina(2mmol, 400mg) fue disuelta en 4mL THF (seco, molsieves) y se adicionó lentamente di-tert-butil bicarbonato (1.2eq 2.4mmol 520mg).

La mezcla de reacción se agitó durante una hora antes de ser diluída con 100 mL de acetato de etilo y se lavó con 100 mL NaHCO₃ /acuoso. La fase orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ filtrada y evaporada hasta el secado. La amina protegida BOC fue disuelta en una mezcla de 10 mL tolueno, 2.5 mL etanol y 2.5 mL 2M Na₂CO₃ /acuoso PdCl₂ (dppf) (0.03eq, 50mg) fue adicionado junto con un ácido borónico correspondiente (1.05eq, 2.5mmol). La solución fue degasificada con nitrógeno y el vaso fue sellado antes de ser agitado durante la noche a 80°C. La mezcla de reacción se diluyó con 50 mL de tolueno y 50 mL de agua. Después de mezclar, la capa orgánica se transfirió directamente a una columna de sílica y se purificó mediante cromatografía (tolueno-etilacetato). Para remover el grupo protector, el compuesto fue agitado en una mezcla de 5 mL concentrado HCl en 10 mL THF durante 30 minutos. La solución fue neutralizada con 1M NaOH/acuoso y extraída con diclorometano (2x). Las capas orgánicas

combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas y evaporadas hasta el secado. Las aminas fueron utilizadas en la síntesis amida sin ninguna purificación adicional.

II. Acoplamiento de aminas a 5 ácido acético hidantoino: síntesis amida



600 μL de una solución de 0.15M en NMP de ácido acético 5-hidantoino se mezcló con 98 mg de resina carbodimida poliestireno-enlazada (cargando 1.28 mmol/g). 340 μL de una solución 0.3M de HOBT en NMP se adicionó a la mezcla y se vortizó (vortice) durante 10 minutos antes de adicionar una solución de 200 μL 0.3M en NMP de la amina correspondiente. Las mezclas de reacción fueron vortizadas durante la noche a temperatura ambiente en recipientes sellados. La resina se removió por filtración y la solución se evaporó hasta el secado. Los productos se purificaron en la columna semiprep-HPLC- C_{18} (H_2O : CH_3CN , 0.1% TFA búfer, gradiente 10% a 95% CH_3CN , 10 minutos).

Las siguientes 2-(2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)-acetamidas se prepararon de conformidad con procedimiento general A descrito anteriormente.

Ejemplo 1

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-etil]-acetamida

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.56 (JH, s); 8.07 (JH, t); 7.71-7.65 (2H, m); 7.59-7.55 (2H, m); 7.32-7.24 (4H, m); 4.23-4.19 (1H, m); 3.35-3.26 (2H, m); 2.75 (2H, t) 2.56-2.37 (2H, m)

APCI-MS m/z: 356.4 $[\text{MH}^+]$

Ejemplo 2**N-[2-(4'-Cloro-bifenil-4-il)-etil]-2-(2,5-dioxolimidazolidin-4-il)-acetamida**¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆): δ 10.56 (1H, s); 8.07 (1H, o); 7.92-7.84 (4H, m); 7.79 (1H, s); 7.69 (2H, d); 7.35 (2H, d); 4.21(1H, t); 3.37-3.27 (2H, m); 2.78 (2H, t) 2.57-2.36(2H, m)APCI-MS *m/z*: 363.4 [MH⁺]**Ejemplo 3****2-(2,5-Dioxolimidazolidin-4-il)-N-(2-fenil-ciclopropil)-acetamida**APCI-MS *m/z*: 274.3 [MH⁺]**Ejemplo 4****N-[2-(4-Clorofenil)etil]-2-(2,5-dioxolimidazolidin-4-il)-acetamida**APCI-MS *m/z*: 296.3 [MH⁺]**Ejemplo 5****N-(2-Bifenil-4-il-etil)-2-(2,5-dioxolimidazolidin-4-il)-acetamida**APCI-MS *m/z*: 338.4 [MH⁺]**Ejemplo 6****2-(2,5-Dioxolimidazolidin-4-il)-N-[2-(7-metil-1H -indol-3-il)etil]-acetamida**APCI-MS *m/z*: 315.3 [MH⁺]**Ejemplo 7****2-(2,5- Dioxolimidazolidin -4-il)-N-[2-(4-fenoxifenil)etil]-acetamida**APCI-MS *m/z*: 354.4 [MH⁺]**Ejemplo 8****2-(2,5-Dioxolimidazolidin-4-il)-N- [2-(4- fluorofenil)etil]-acetamida**APCI-MS *m/z*: 280.3 [MH⁺]**Ejemplo 9****N-[2-(4- Bromofenil)etil]-2-(2,5-dioxolimidazolidin-4-il)-acetamida**APCI-MS *m/z*: 340.3; 342.3 [MH⁺]**Ejemplo 10****N-[2-(2,4-Diclorofenil)etil]-2-(2,5 -dioxolimidazolidi-4-il)-acetamida**APCI-MS *m/z*: 330.3 ; 332.3[MH⁺]**Ejemplo 11****N-[2- (3 '-Cloro-bifenil-4-il)-etil]-2-(2,5-dioxolimidazolidin-4-il)-acetamida**APCI-MS *m/z*: 372.4 [MH⁺]

Ejemplo 12**N-[2-(4'-Benziloxi-bifenil-4-il)-etil]-2-(2,5-dioxolimidazolidin-4-il)-acetamida**APCI-MS *m/z*: 444.5 [MH⁺]**Ejemplo 13****2-(2,5-Dioxolimidazolidin-4-il)-N-[2-(4-tiofen-3-il-fenil)etil]-acetamida**APCI-MS *m/z*: 344.3 [MH⁺]**Ejemplo 14****2-(2,5-Dioxolimidazolidin-4-il)-N-[2-(4-tiofen-2-il-fenil)etil]-acetamida**APCI-MS *m/z*: 344.3 [MH⁺]**Ejemplo 15****N-[2-(4'-Cloro-bifenil-4-il)-etil]-2-(2,5-dioxolimidazolidin-4-il)-acetamida**APCI-MS *m/z*: 372.3 [MH⁺]**Ejemplo 16****2-(2,5-Dioxolimidazolidin-4-il)-N-[2-(4'-metilsulfonil-bifenil-4-il)etil]-acetamida**APCI-MS *m/z*: 384.4 [MH⁺]**Ejemplo 17****2-(2,5-Dioxolimidazolidin-il)-N-[(3'-nitro-bifenil-4-il)etil]-acetamida**APCI-MS *m/z*: 383.4 [MH⁺]**Ejemplo 18****2-(2,5-Dioxolimidazolidin-4-il)-N-[2-(4'-metil-bifenil-il)etil]-acetamida**APCI-MS *m/z*: 352.4 [MH⁺]**Ejemplo 19****N-[2-(3',5'-Acetilamino-bifenil-4-il)etil]-2-(2,5-dioxolimidazolidin-4-il)-acetamida**APCI-MS *m/z*: 395.4 [MH⁺]**Ejemplo 20****2-(2,5-Dioxolimidazolidin-4-il)-N-[2-(4-naftalen-2-il-fenil)etil]-acetamida**APCI-MS *m/z*: 388.4 [MH⁺]**Ejemplo 21****N-[2-(3',5'-Dicloro-bifenil-4-il)etil]-2-(2,5-dioxolimidazolidin-4-il)-acetamida**APCI-MS *m/z*: 406.3 ; 408.4 [MH⁺]**Ejemplo 22****2-(2,5-Dioxolimidazolidin-4-il)-N-[2-(3'-metil-bifenil-4-il)etil]-acetamida**APCI-MS *m/z*: 352.4 [MH⁺]

Ejemplo 23

N-[2-(4-Benzofuran-2-il-fenil)etil]-2-(2,5-dioxolimidazolidin-4-il)-acetamida
 APCI-MS *m/z*: 378.4 [MH⁺]

Ejemplo 24

2-(2,5-Dioxolimidazolidin-4-il)-N-[2-(3'-metoxi-bifenil-4-il)etil]-acetamida
 APCI-MS *m/z*: 368.3 [MH⁺]

Ejemplo 25

2-(2,5-Dioxolimidazolidin-4-il)-N-(2-[1,1';4',1'']terfenil-4-il)etil)-acetamida
 APCI-MS *m/z*: 414.4 [MH⁺]

Ejemplo 26

N-[2-(4'-Acetil-bifenil-4-il)etil]-2-(2,5-dioxolimidazolidin-4-il)-acetamida
 APCI-MS *m/z*: 380.4 [MH⁺]

Ejemplo 27

N-[2-(4-Benzo[b]tiofen-2-il-fenil)etil]-2-(2,5-dioxolimidazolidin-4-il)-acetamida
 APCI-MS *m/z*: 394.4 [MH⁺]

Ejemplo 28

N-[2-(4'-Clanometil-bifenil-4-il)etil]-2-(2,5-dioxolimidazolidin-4-il)-acetamida
 APCI-MS *m/z*: 377.4 [MH⁺]

Ejemplo 29

2-(2,5-Dioxolimidazolidin-4-il)-N-[2-(4-piridina-3-il-fenil)etil]-acetamida
 APCI-MS *m/z*: 339.4 [MH⁺]

Ejemplo 30

2-(2,5-Dioxolimidazolidin-4-il)-N-[2-(4-(1H-pirrol-2-il)fenil)etil]-acetamida
 APCI-MS *m/z*: 327.4 [MH⁺]

Ejemplo 31

2-(2,5-Dioxolimidazolidin-4-il)-N-[2-(4-furano-3-il-fenil)etil]-acetamida
 APCI-MS *m/z*: 328.4 [MH⁺]

Ejemplo 32

2-(2,5-Dioxolimidazolidin-4-il)-N-[2-(4-furano-2-il-fenil)etil]-acetamida
 APCI-MS *m/z*: 328.4 [MH⁺]

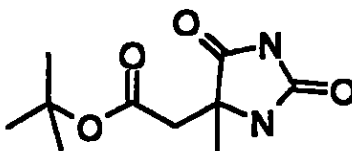
Ejemplo 33

2-(2,5-Dioxolimidazolidin-4-il)-N-(2-tiofen-2-il-etil)-acetamida
 APCI-MS *m/z*: 268.3 [MH⁺]

Ejemplo 34**N-[2-(4-*tert*-Butilfenil)etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida**APCI-MS *m/z*: 318.4 [MH⁺]**Ejemplo 35****N-[2-(4-Clorofenil)-1-metiletil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida**¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.55(1H, d); 7.88 (1H, dd); 7.76 (1H, d); 7.33-7.31 (2H, m); 7.21-7.19 (2H, m); 4.19-4.16 (1H, m); 3.94-3.88 (1H, m); 2.77-2.32 (4H, m); 0.99 (3H, dd)APCI-MS *m/z*: 310.3 [MH⁺]**Ejemplo 36****N-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]metil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetamida**¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.53(1H, d); 7.95 (1H, t); 7.73 (1H, s); 7.33-7.25 (4H, m); 4.18-4.15 (1H, m); 3.39-3.22 (2H, m); 2.54-2.37 (2H, m); 0.90-0.88 (2H, m); 0.76-0.73 (2H, m)APCI-MS *m/z*: 322.3 [MH⁺]**Ejemplo 37****N-2,3-Dihidro-1H-inden-2-il-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetamida**¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.54(1H, d); 8.24 (1H, d); 7.82 (1H, s); 7.22-7.20(2H, m); 7.16-7.13 (2H, m); 4.47-4.42 (1H, m); 4.22-4.19 (1H, m); 3.19-3.12(2H, m); 2.80-2.72 (2H, m); 2.54-2.36 (2H, m)APCI-MS *m/z*: 274.2 [MH⁺]

B. Procedimiento general para la preparación de (4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetamidas

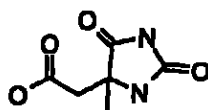
I. tert-butil(4-metil-2,5-dioxolimidazolidin-4-il)acetate



Tert-butil acetoacetate (200mg; 1.3mmol), KCN (165mg; 2.5mmol) y $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (605mg; 6.3mmol) se suspendió en EtOH (2mL) y H_2O (2mL) en un tubo sellado. La mezcla se calentó a 85-90 °C y se obtuvo una solución, el calentamiento se continuó durante la noche. La solución ligeramente amarilla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se formó un precipitado. La mezcla se neutralizó con 5%NaHSO₄ (acuoso) y se diluyó con H_2O (30mL). La suspensión se extrajo con EtOAc (2x50 mL). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó para lograr el compuesto del título como un sólido incoloro. Se obtuvieron 210 mg (rendimiento 73%).

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ 10.58 (1H, s), 7.91 (1H, s), 2.76+2.39 (1H each, ABq), 1.35 (9H, s), 1.23 (3H, s) ppm.

II. ácido (4-metil-2,5-dioxolimidazolidin-4-il)-acético



La desprotección produjo el compuesto del título.

Las siguientes acetamidas (4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il) se prepararon mediante el acoplamiento de la amina apropiada al ácido acético (4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il) mediante el procedimiento general A anterior.

Ejemplo 38**N-[2-(4-Clorofenil)etil]-2-(4-metil-2,5-dioxolimidazolldin-4-il)acetamida****¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆): δ 10.42(1H, s); 7.94(1H, t); 7.35(1H, s); 7.35-7.31 (2H, m); 7.24-7.21 (2H, m); 3.21 (2H, q); 2.67 (2H, dd); 2.53-2.36 (2H, m); 1.21 (3H, s)****APCI-MS *m/z*: 3103 [MH⁺]****Ejemplo 39****N-[2-(4-Clorofenil)propil]-2-(4-metil-2,5-dioxolimidazolldin-4-il)acetamida****¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆): δ 10.42 (t,m); 7.89-7.86 (1H, m); 7.65-7.64 (1H, m); 7.35-7.32 (2H, m); 7.24-7.22 (2H, m); 3.19-3.09 (2H, m); 2.87-2.77 (1H, m); 2.53-2.37 (2H, m); 1.19 (3H, d); 1.14 (3H, d)****APCI-MS *m/z*: 324.4 [MH⁺]****Ejemplo 40****N-[2-(4'-Clano-1,1'-bifenil-4-il)etil]-2-(4-metil-2,5-dioxolimidazolldin-4-il)acetamida****APCI-MS *m/z*: 377.3 [MH⁺]****Ejemplo 41****N-[2-(4'-Fluoro-1,1'-bifenil-4-il)etil]-2-(4-metil-2,5-dioxolimidazolldin-4-il)acetamida****¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆): δ 10.42 (1H,s); 7.99 (1H, t); 7.97-7.65 (3H, m); 7.56 (2B, d); 7.30-7.24 (4H, m); 3.28-3.23 (2R, m); 2.73-2.70 (2H, m); 2.54-2.39 (2H, m); 1.22 (3R, s)****APCI-MS *m/z*: 370.4 [MH⁺]****Ejemplo 42****2-(2,5-Dioxolimidazolldin-4-il)-N-[2-(4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)propil]-acetamida****a) 2-(4-Bromo-fenil)-propilamina**

2-Fenil-propilamina (1g, 7.4mmol) se disolvió en n-hexano (30mL) y HBr/acuoso (5 gotas) junto con ZnBr sobre sílica (1.75mmol/g, 1g). Br₂ (14.8 mmol, 900 µL) fue lentamente adicionado y la suspensión fue agitada durante toda la noche. La suspensión se diluyó con etilacetato (300mL) y se lavó con 2M Na₂CO₃ (300mL).

La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó hasta el secado. La purificación y separación de regioisómeros se hizo en C18-columna semiprep-HPLC ($\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}$, 1 % NH_4OAc bufer, gradiente 10% a 60% CH_3CN , 30 minutos). Rendimiento 23%

b) ácido [2-(4-Bromo-fenil)-propil]-carbámico tert-butil ester

2-(4-Bromo-fenil)-propilamina (18.7 mmol, 4g) se disolvió en 50mL THF (seco, mol sieves) y se adicionó lentamente di-tert-butil dicarbonato (1.2eq 23mmol 5g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de ser diluida con 300mL etil acetato y lavado con 300mL saturado NaHCO_3 /acuoso. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y evaporó hasta el secado.

c) ácido [2-(4'-Fluoro-bifenil-4-Il)-propil]- carbámico tert-butil ester

La amina protegida BOC-obtenida en b) anterior, se disolvió en una mezcla de 10 mL de tolueno, 2.5mL etanol y 2.5mL 2M Na_2CO_3 /acuoso. Se adicionaron PdCl_2 (dppf) (0.03eq, 50mg) y ácido 4-fluorobenzenoborónico (1.05eq, 2.1mmol) La solución fue degasificada con nitrógeno y el recipiente fue sellado antes de ser agitado toda la noche a 80°C . La mezcla de reacción se diluyó con 50mL de tolueno y 50mL de agua.. Después de mezclar, la capa orgánica fue transferida directamente a una columna sílica y purificada mediante cromatografía (tolueno, etilacetato).

d) 2-(4'- Fluoro-bifenil-4-Il)-propilamina

Para remover el grupo protector del compuesto obtenido en c) anterior, fue agitado en una mezcla de 5mL concentrado HCl en 10mL THF durante 30 minutos. La solución se neutralizó con 1M NaOH/acuoso y se extrajo con diclorometano (2x). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas y evaporadas hasta el secado.

e) 2-(2,5-Dioxolimidazolidin-4-Il)-N-[2-(4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-Il)propil]-acetamida

600 μL de una solución de 0.15M en NMP de ácido acético 5-hidantoino, se mezcló con 98mg de resina carbodiinida recubierta en poliestireno, (cargando

1.28mmol/g). 340µL de una solución de 0.3M de HOBt en NMP se adicionó a la mezcla y se vortizó durante 10 minutos antes de adicionar 200 µL de una solución de 0.3M en NMP de 2-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-propilamina. La mezcla de reacción fue vortizada durante la noche a temperatura ambiente en un recipiente sellado. La resina se removió por filtración y la solución se evaporó hasta el secado. El producto se purificó en Columna C₁₈ semiprep-HPLC (H₂O: CH₃CN, 0.1 % TFA bufer, gradiente 10% a 95% CH₃CN, 10 minutos).

¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆): δ 10.55 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 8.7, 5.5 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.32 - 7.25 (m, 4H), 4.22 - 4.17 (m, 1H), 3.23 (dd, J = 20.7, 6.3 Hz, 2H), 2.92 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 2.57 - 2.35 (m, 2H), 1.21 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

APCI-MS *m/z*: 370.2 [MH⁺]

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los métodos análogos del Ejemplo 42 anterior.

Ejemplo 43

N-[(1S,2R)-2-(4'-Metoxibifenil-4-il)ciclopropil]-2-(4-metil-2,5-dioxolimidazolidin-4-il)-acetamida

¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆): δ 10.44 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 6.8, 4.3 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.13 (dd, J = 8.3, 2.8 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.79 - 2.73 (m, 1H), 2.56 - 2.46 (m, 1H), 2.37 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 1.90 (dt, J = 6.1, 3.1 Hz, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.17 - 1.09 (m, 2H). APCI-MS *m/z*: 394.3 [MH⁺]

Ejemplo 44

N-[(1S,2R)-2-(4'-Cianobifenil-4-il)ciclopropil]-2-(4-metil-2,5-dioxolimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS *m/z*: 389.3 [MH⁺]

Ejemplo 45

N-[(1S,2R)-2-(4'-Acetilbifenil-4-il)ciclopropil]-2-(4-metil-2,5-dioxolimidazolidin-4-il)-acetamida

¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆): δ 10.44 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.20 (dd, *J* = 7.3, 4.3 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.21 (dd, *J* = 8.3,3.1 Hz, 2H), 2.80 (dd, *J* = 7.4,4.0 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.56 - 2.35 (m, 2H), 1.95 (tq, *J* = 6.2, 3.2 Hz, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.22 - 1.13 (m, 2H).

APCI-MS *m/z*: 406.3[MH⁺]

Ejemplo 46

N-[(1S,2R)-2-[4'-(Acetilamino)bifenil-4-il]ciclopropil]-2-(4-metil-2,5'dioxolimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS *m/z*: 421.3 [MH⁺]

Ejemplo 47

N-[2-(4'-Cianobifenil-4-il)propil]-2-(4-metil-2,5-dioxolimidazolidin-4-il)acetamida

¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆): δ 10.43 (s, 1H), 7.95 - 7.85 (m, 5H), 7.67 (dd, *f* = 14.2, 8.5 Hz, 3H), 7.36 (dd, *J* = 8.3,1.7 Hz, 2H), 1.19 (s, 3H), 1.21 (d, *J* = 3.9 Hz, 3H), 3.20 (sexteto, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.94 - 2.87 (m, H), 2.54 - 2.39 (m; 2H).

APCI-MS *m/z*: 391.3 [MH⁺]

Ejemplo 48

2-(2,5-Dioxolimidazolidin-4-il)-N-[Z-(3'-metoxibifenil-4-il)etil]-acetamida

¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆): δ 10.56 (s, 1H), 8.07 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.36 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 4.24 - 4.20 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.34 - 3.26 (m, 2R), 2.75 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.57 - 2.37 (m, 2H).

APCI-MS *m/z*: 368.2 [MH⁺]

Ejemplo 49

N-[2-(4'-Ciano-31-metilbifenil-4-il)propil]-2-(4-metil-2,5-dioxolimidazolidin-4-il)-acetamida

¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆): δ 10.41 (s, 1H), 7.92 (t, *J* = 5.6 Hz, 1R), 7.81 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.69 - 7.62 (m, 4H), 7.34 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 2H), 3.18 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.89 (dd, *J* = 6.9, 2.6 Hz, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.20 (d, *J* = 4.1 Hz, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.51 - 2.38 (m, 2H).

APCI-MS m/z : 405.3 $[MH^+]$

Ejemplo 50

2-(2,5-Dioxolimidazolidin-4-il) N-metil-N-(2-feniletíl)-acetamida

APCI-MS m/z : 276.2 $[MH^+]$

Ejemplo 51

N-[1-(4 Clorofenil)etil]-2-(2,5.dioxolimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z : 296.1 $[MH^+]$

Ejemplo 52

2-(2,5- Dioxoimidazolidin -4-il)- N-(2-hydroxy-1-metil-2-feniletíl)-acetamida

APCI-MS m/z : 292.3 $[MH^+]$

Ejemplo 53

N-[2-[4-{1,3-Benzodioxol-5-il}fenil]propil]-2-(2,5-dioxolimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z : 396.5 $[MH^+]$

Ejemplo 54

2-(2,5-Dioxolimidazolidin-4-il)-N -[2-(3'-metoxibifenil-4-il)propil]-acetamida

APCI-MS m/z : 382.4 $[MH^+]$

Ejemplo 55

N-[2-[3'-(Acetilamino)bifenil-4-il]propil]-2-(2,5-dioxolimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z : 409.5 $[MH^+]$

Ejemplo 56

N -[2-(3'-Acetilbifenil-4-il)propil]-2- (2,5-dioxoimidazolidin-4- il)-acetamida

APCI-MS m/z : 394.4 $[MH^+]$

Ejemplo 57

N-[2-(4'-il -Acetilbifenil-4-il)propil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z : 394.5 $[MH^+]$

Ejemplo 58

N-[2-[4-(1-Benzotien-2-il)fenil]propil]-2-(2,5-dioxolimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z : 408.4 $[MH^+]$

Ejemplo 59

N-[2-(3'-Clanobifenil-4-il)propil]-2-(2,5-dioxolimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z : 377.4 $[MH^+]$

Ejemplo 60**N-[2-(4'-Cianobifenil-4-Il)propil]-2-(2,5-dioxolimidazolidin-4-Il)-acetamida**APCI-MS *m/z*: 377.4 [MH⁺]**Ejemplo 61****2-(2,5-Dioxolimidazolidin-4-Il)-N-[2-(4'-fluoro-3'-metilbifenil-4-Il)propil]-acetamida**APCI-MS *m/z*: 384.4 [MH⁺]**Ejemplo 62****2-(2,5-Dioxolimidazolidin-4-Il)-N-[2-[3'-(metiltio)bifenil-4-Il]propil]-acetamida**APCI-MS *m/z*: 398.4 [MH⁺]**Ejemplo 63****2-(2,5-Dioxolimidazolidin-4-Il)-N-[2-(4-(6-metoxipiridin-3-Il)fenil)propil]-****acetamida**APCI-MS *m/z*: 383.4 [MH⁺]**Ejemplo 64****2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-Il)-N-[2-(4'-metoxi-3'-metilbifenil-4-Il)propil]-****acetamida**APCI-MS *m/z*: 396.5 [MH⁺]**Ejemplo 65****N-[2-[4-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-5-Il)fenil]propil]-2-(2,5-dioxolimidazolidin-4-Il)-acetamida**APCI-MS *m/z*: 394.5 [MH⁺]**Ejemplo 66****2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-Il)-N-[2-[3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-Il]propil]-****acetamida**APCI-MS *m/z*: 436.5 [MH⁺]

Ejemplo 67**N-[2-(3',4'-Dimetoxibifenil-4-il)propil]-2-(2,5-dioxolimidazolidin-4-il)-acetamida**APCI-MS m/z: 412.5 [MH⁺]**Ejemplo 68****2-(2,5-Dioxolimidazolidin-4-il)-N-[2-(4-quinolin-3-ilfenil)propil]-acetamida**APCI-MS m/z: 403.5 [MH⁺]**Ejemplo 69****N-[2-(4'-Ciano-3'-metilbifenil-4-il)propil]-2-(2,5-dioxolimidazolidin-4-il)-
acetamida**APCI-MS m/z: 391.5 [MH⁺]**Ejemplo 70****N-[5-(1,3-Benzodioxol-5-il)-2,3-dihidro-1H-Inden-2-il]-2-(2,5-dioxolimidazolidin-
4-il)-acetamida**APCI-MS m/z: 394.4 [MH⁺]**Ejemplo 71****2-(2,5-Dioxolimidazolidin-4-il)-N-[5-(3-metoxifenil)-2,3-dihidro-1H-Inden-2-il]-
acetamida**APCI-MS m/z: 380.4 [MH⁺]**Ejemplo 72****N-[5-[3-(Acetilamino)fenil]-2,3-dihidro-1H-Inden-2-il]-2-(2,5-dioxolimidazolidin-
4-il)-acetamida**APCI-MS m/z: 407.5 [MH⁺]

Ejemplo 73

N-[5-(3-(Acetilfenil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-(2,5-dioximidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 392.4 [MH⁺]

Ejemplo 74

N-[5-(4-Acetilfenil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-(2,5-dioximidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 392.5 [MH⁺]

Ejemplo 75

N-[5-(1-Benzotien-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-(2,5-dioximidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 406.4 [MH⁺]

Ejemplo 76

N-[5-(3-Cianofenil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-(2,5-dioximidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 375.4 [MH⁺]

Ejemplo 77

N-[5-(4-Cianofenil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-(2,5-dioximidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 375.4 [MH⁺]

Ejemplo 78

2-(2,5-Dioximidazolidin-4-il)-N-[5-(4-fluoro-3-metilfenil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-acetamida

APCI-MS m/z: 382.4 [MH⁺]

Ejemplo 79

2-(2,5-Dioxolimidazolidin-4-il)-N-[5-[3-(metililo)fenil]-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-acetamida

APCI-MS m/z: 396.4 [MH⁺]

Ejemplo 80

2-(2,5-Dioxolimidazolidin-4-il)-N-[5-(6-metoxipiridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-acetamida

APCI-MS m/z: 381.4 [MH⁺]

Ejemplo 81

2-(2,5-Dioxolimidazolidin-4-il)-N-[5-(4-metoxi-3-metilfenil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-acetamida

APCI-MS m/z: 394.5 [MH⁺]

Ejemplo 82

N-[5-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(2,5-dioxolimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 392.4 [MH⁺]

Ejemplo 83

N-[5-(3,4-Dimetoxifenil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(2,5-dioxolimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 410.5 [MH⁺]

Ejemplo 84

N-[2-(4'-Fluorobifenil-4-il)propil]-2-(4-metil-2,5-dioxolimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 384.5 [MH⁺]

Ejemplo 85

N-{2-[4-(1,3-Benzodioxol-5-il)fenil]propil}-2-(4-metil-2,5-dioxolimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 410.5 [MH⁺]

Ejemplo 86

N-[2-(3'-Metoxibifenil-4-il)propil]-2-(4-metil-2,5-dioxolimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 396.5 [MH⁺]

Ejemplo 87

N-{2-[4-(1-Benzotien-2-il)fenil]propil}-2-(4-metil-2,5-dioxolimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 422.5 [MH⁺]

Ejemplo 88

N-[2-(3'-Cianobifenil-4-il)propil]-2-(4-metil-2,5-dioxolimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 391.5 [MH⁺]

Ejemplo 89

N-[2-(4'-Fluoro-3-metilbifenil-4-il)propil]-2-(4-metil-2,5-dioxolimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 398.5 [MH⁺]

Ejemplo 90

2-(4-Metil-2,5-dioxolimidazolidin-4-il)-N-{2-[3'-(metiltio)bifenil-4-il]propil}-acetamida

APCI-MS m/z: 412.5 [MH⁺]

Ejemplo 91

N-{2-[4-(6-Metoxipiridin-3-il)fenil]propil}-2-(4-metil-2,5-dioxolimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 397.5 [MH⁺]

Ejemplo 92

N-[2-(4'-Metoxi-3'-metilbifenil-4-il)propil]-2-(4-metil-2,5-dioxolimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 410.5 [MH⁺]

Ejemplo 93

N-{2-[4-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-5-il)fenil]propil}-2-(4-metil-2,5-dioxolimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 408.5 [MH⁺]

Ejemplo 94

2-(4-Metil-2,5-dioxolimidazolidin-4-il)-N-{2-[3'-(trifluorometoxi)bifenil-4-il]propil}-acetamida

APCI-MS m/z: 450.5 [MH⁺]

Ejemplo 95

N-[2-(3',4'-Dimetoxibifenil-4-il)propil]-2-(4-metil-2,5-dioxolimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 426.5 [MH⁺]

Ejemplo 96

2-(4-Metil-2,5-dioxolimidazolidin-4-il)-N-[2-(4-quinolin-3-ilfenil)propil]-acetamida

APCI-MS m/z: 417.5 [MH⁺]

Ejemplo 97

N-[5-(4-Fluorofenil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxolimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 382.5 [MH⁺]

Ejemplo 98

N-[5-(1,3-Benzodioxol-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxolimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 408.5 [MH⁺]

Ejemplo 99

N-[5-(3-Metoxifenil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxolimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 394.5 [MH⁺]

Ejemplo 100

N-[5-[3-(Acetilamino)fenil]-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxolimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 421.5 [MH⁺]

Ejemplo 101

N-[5-(3-Acetilfenil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxolimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 406.5 [MH⁺]

Ejemplo 102

N-[5-(4-Acetilfenil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxolimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 406.5 [MH⁺]

Ejemplo 103

N-[5-(1-Benzotien-2-il)-2,3-dihidro-1H-Inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxolimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 420.5 [MH⁺]

Ejemplo 104

N-[5-(3-Clanofenil)-2,3-dihidro-1H-Inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxolimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 389.5 [MH⁺]

Ejemplo 105

N-[5-(4-Clanofenil)-2,3-dihidro-1H-Inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxolimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 389.5 [MH⁺]

Ejemplo 106

N-[5-(4-Fluoro-3-metilfenil)-2,3-dihidro-1H-Inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxolimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 396.5 [MH⁺]

Ejemplo 107

2-(4-metil-2,5-dioxolimidazolidin-4-il)-N-[5-[3-(metililo)fenil]-2,3-dihidro-1H-Inden-2-il]-acetamida

APCI-MS m/z: 410.5 [MH⁺]

Ejemplo 108

N-[5-(6-Metoxipiridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-Inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxolimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 395.5 [MH⁺]

Ejemplo 109

N-[5-(4-Metoxi-3-metilfenil)-2,3-dihidro-1H-Inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxolimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 408.5 [MH⁺]

Ejemplo 110

N-[5-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxolimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 406.5 [MH⁺]

Ejemplo 111

2-(4-Metil-2,5-dioxolimidazolidin-4-il)-N-{5-[3-(trifluorometoxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-Inden-2-il}-acetamida

APCI-MS m/z: 448.5 [MH⁺]

Ejemplo 112

N-[5-(3,4-Dimetoxifenil)-2,3-dihidro-1H-Inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxolimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 424.5 [MH⁺]

Ejemplo 113

N-[5-(4-Clano-3-metilfenil)-2,3-dihidro-1H-Inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxolimidazolidin-4-il)-acetamida

APCI-MS m/z: 403.5 [MH⁺]

Ejemplo 114

2-(2,5-Dioxolimidazolidin-4-il)-N-(2-{4-[4-(trifluorometil)fenoxi]fenil}etil)-acetamida

a) [2-(4-Hidroxi-fenil)-etil]-ácido carbámico tert-butil ester

2-(4-Hidroxifenil)-etilamina (36.5mmol, 5g) fue disuelta en 100ml de THF (seca, mol tamiz) y se le agregó lentamente dicarbonato de di-tert-butil (1.2 eq, 43.8mmol, 9.5g). La mezcla reactiva fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora antes de ser diluida con 700mL de acetato etílico y lavada con 500mL de NaHCO_3 (ac) saturada. La fase orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 , filtrada y evaporada hasta ser secada.

b) {2-[4-(4-Trifluorometil-fenoxi)-fenil]-etil}-ácido carbámico tert-butil ester

0.5mmol de la amina BOC-protégida obtenida en el inciso anterior, a), fue disuelta en diclorometano (5mL) junto con acetato de cobre (II) (0.5mmol, 90mg), 4Å moles tamizados pulverizados (aprox. 100mg) y 4-(trifluorometil)ácido bencenoborónico (1mmol). Después de agitar la mezcla de la reacción durante la noche a temperatura ambiente la suspensión fue filtrada y purificada por cromatografía instantánea.

c) 2-[4-(4-Trifluorometil-fenoxi)-fenil]-etilamina

El grupo BOC fue removido por medio de la agitación del compuesto obtenido en el inciso anterior, b), en ácido hidrocloclorhídrico/THF (0.5mL HCl concentrado/1.5mL THF) durante 2 horas a temperatura ambiente antes de hacerlo básico con la adición de 10.5mL de 1M NaOH (ac). La amina libre fue extraída con 3x10mL de diclorometano que fue secado sobre Na_2SO_4 , filtrado y evaporado hasta ser secado. Producto 0.32mmol (62%).

d) 2-(2,5-Dioxolimidazolidin-4-Il)-N-(2-{4-[4-(trifluorometil)fenoxil]-fenil}etil)-acetamida

El compuesto titulado fue preparado por un método análogo al descrito en el Ejemplo 42 e).

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 10.55 (s, 1H), 8.05 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.08 (dd, J = 20.1, 8.5 Hz, 4H), 4.20 (dd, J = 6.2, 4.8 Hz, 1H), 3.29 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.73 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.57 - 2.36 (m, 2H).

APCI-MS m/z: 422.3 [MH⁺]

Los siguientes compuestos fueron preparados de acuerdo a métodos análogos al del Ejemplo 114 descrito anteriormente.

Ejemplo 115

2-(2,5-Dioxolimidazolidin-4-Il)-N-(2-{4-(4-metoxifenoxil)fenil}etil)-acetamida

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 10.54 (s, 1H), 8.01 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.97 - 6.91 (m, 4H), 6.83 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.18 (dd, J = 6.2, 4.6 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.22 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.55 - 2.33 (m, 2H).

APCI-MS m/z: 384.3 [MH⁺]

Ejemplo 116

2-(2,5-Dioxolimidazolidin-4-Il)-N-(2-{4-[4-(trifluorometoxi)fenoxil]fenil}etil)-acetamida

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 10.55 (s, 1H), 8.04 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.07 (td, *J* = 6.4, 4.0 Hz, 2H), 6.99 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.20 (dd, *J* = 6.1, 4.7 Hz, 1H), 3.27 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.71 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.57 - 2.35 (m, 2H).

APCI-MS *m/z*: 438.3 [MH⁺]

Ejemplo 117

N-{2-[4-(4-Clorofenoxi)fenil]etil}-2-(2,5-dioxolimidazolidin-4-il)-acetamida

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 10.55 (s, 1H), 8.04 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.41 (dd, *J* = 12.4, 3.5 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.01 - 6.95 (m, 4H), 4.20 (dd, *J* = 6.1, 4.7 Hz, 1H), 3.26 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.70 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.57 - 2.34 (m, 2H).

APCI-MS *m/z*: 388.3 [MH⁺]

Ejemplo 118

N-{2-[4-(4-Acetilfenoxi)fenil]etil}-2-(2,5-dioxolimidazolidin-4-il)-acetamida

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 10.55 (s, 1H), 8.05 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.04 (t, *J* = 8.8 Hz, 4H), 4.22 - 4.19 (m, 1H), 3.33 - 3.24 (m, 2H), 2.73 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.58 - 2.35 (m, 5H).

APCI-MS *m/z*: 396.3 [MH⁺]

Ejemplo 119

2-(2,5-Dioxolimidazolidin-4-il)-N-{2-[4-(piridin-3-iloxi)fenil]etil}-acetamida

APCI-MS *m/z*: 355.3 [MH⁺]

Ejemplo 120

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-{2-[4-[(6-metoxipiridin-3-il)oxi]fenil]etil}-acetamida

APCI-MS m/z: 385.1 [MH⁺]

Ejemplo 121

N-{2-[4-(4-Cianofenoxi)fenil]etil}-2-(2,5-dioxolimidazolidin-4-il)-acetamida

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 10.57 (s, 1H), 8.05 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 4.20 (dd, J = 6.1, 4.8 Hz, 1H), 3.28 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 2.73 (t, J = 7.3 Hz, 2H) 2.56 - 2.36 (m, 2H).

APCI-MS m/z: 379.3 [MH⁺]

Ejemplo 122

2-(2,5-Dioxolimidazolidin-4-il)-N-{2-[4-(4-metilfenoxi)fenil]etil}-acetamida

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 10.55 (s, 1H), 8.03 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 4H), 6.89 (d, J = 8.2 Hz, 4H), 4.20 (dd, J = 6.0 Hz, 1H), 3.25 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.68 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.56 - 2.35 (m, 2H), 2.28 (s, 3H).

APCI-MS m/z: 368.3 [MH⁺]

Ejemplo 123

2-(2,5-Dioxolimidazolidin-4-il)-N-{2-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]etil}-acetamida

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 10.53 (s, 1H), 8.02 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 4H), 7.02 (tt, J = 4.5, 2.3 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.18 (dd, J = 6.0, 4.7 Hz, 1H), 3.24 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 2.67 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.54 - 2.33 (m, 2H).

APCI-MS m/z: 372.3 [MH⁺]

Ejemplo 124

N-(2-Bifenil-4-il-2-hidroxi-etil)-2-(2,5-dioxolimidazolidin-4-il)-acetamida

a) 4-Fenilfeniloxirano

4-Fenil-(α -bromoacetofenona), 8.25g (0.030mol), fue suspendido en metanol (150mL). Borohidruro de sodio (3.80g; 0.10mol) fue agregado en porciones para dar una reacción exotérmica y una mezcla reactiva homogénea. Después de 20 horas, se le agregó agua (600mL) y la mezcla fue extraída con diclorometano (500mL). La fase orgánica fue evaporada para dar 7.25g de producto crudo. Análisis de NMR mostró principalmente una mezcla 1:1 de epóxido y bromo alcohol vecinal.

b) 2-Amino-1-bifenil-4-Il-etanol

El producto de la mezcla obtenido en el inciso anterior, a), fue disuelto en THF (alrededor de 100mL) y se le agregó un largo exceso de amoniaco concentrado y etanol para dar un sistema homogéneo. Análisis por TLC después de 4 horas mostró únicamente los materiales de partida. Un pequeño incremento en la temperatura dio un escaso mejoramiento y la mezcla fue finalmente calentada a 70°C en una vasija sellada por 20 horas. Análisis por TLC mostró ausencia de materiales de partida y análisis de NMR mostró una mezcla compleja de productos. Los solventes fueron evaporados y diclorometano (150mL) fue agregado para producir un precipitado. La mezcla fue filtrada y el sólido, cerca de 3.8g, y el filtrado fueron analizados con TLC y NMR, Los análisis mostraron mezclas de productos pero, posiblemente, producto esperado en la fase sólida. Una muestra del sólido (1.04g) fue purificada por medio de cromatografía con silica gel (200mL) usando diclorometano/ metanol/ amoniaco concentrado (90 + 10

+ 1) como eluente. Evaporación de las fracciones puras dio 0.62g del compuesto subtitulado.

c) N-(2-Bifenil-4-Il-2-hidroxi-etil)-2-(2,5-dioxolimidazolidin-4-Il)-acetamida

El compuesto titulado fue preparado por un método análogo al descrito en el Ejemplo 42 e).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 10.57 (s, 1H), 8.10 (q, J = 5.8 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.64 (t, J = 8.5 Hz, 4H), 7.45 (q, J = 7.7 Hz, 4H), 7.35 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.66 (t, J = 3.7 Hz, 1H), 4.26 - 4.17 (m, 1H), 3.20 - 3.09 (m, 1H), 2.59 (dt, J = 15.5, 3.5 Hz, 1H), 2.52 - 2.39 (m, 2H).

APCI-MS m/z : 336.3 [MH^+]

Ejemplo 125

N-[2-(1,1'-Bifenil-4-Il)-2-metoxietil]-2-(2,5-dioxolimidazolidin-4-Il)-acetamida

a) 4-(2-Amino-1-metoxietil)-bifenil

4-Vinil-bifenil, 1.70g (9.4mmol), fue disuelto en metanol (10mL) y diclorometano (15mL). Bromo, 0.48 mL (9.4mmol), disuelto en metanol (10mL) fue agregado por mas de 30 minutos y análisis por TLC mostró reacción completa. La mezcla fue diluida con diclorometano y añadida a una solución acuosa de sulfito de sodio-hidrógeno y la mezcla fue agitada. La fase del diclorometano fue lavada con carbonato de sodio-hidrógeno acuoso y agua, y evaporada para dar 2.81g de producto. El producto fue purificado por cromatografía con silica gel (200mL) con heptano/ acetato etílico (95 + 5) para dar 1.00g (39%) de 4-(2-bromo-1-metoxietil)-bifenil puro. 4-(2-bromo-1-metoxietil)-bifenil, 1.00g (3.64mmol), fue disuelto en

etanol (20mL) y agregado a un largo exceso de amoniacó concentrado (20mL). La mezcla fue calentada a 100°C en una vasija sellada durante 16 horas y evaporada. Cromatografía en silica gel (180ML) con diclorometano seguida por diclorometano/ metanol/ amoniacó concentrado (90 + 10 + 1) dio 0.47g (61%) del compuesto subtitulado.

b) N-[2-(1,1'-Bifenil-4-Il)-2-metoxietil]-2-(2,5-dioxolimidazolidin-4-Il)-acetamida

El compuesto titulado fue preparado por medio de un método análogo al descrito en el Ejemplo 42 e).

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 10.56 (s, 1H), 8.16 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.70 - 7.64 (m, 4H), 7.47 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.42 - 7.34 (m, 3H), 4.29 (dt, J = 7.8, 5.0 Hz, 1H), 4.23 - 4.19 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.61 - 2.53 (m, 2H), 2.50 - 2.39 (m, 2H).

APCI-MS m/z: 368.2 [MH⁺]

Ejemplo 126

N-[2-(1,1'-Bifenil-4-Il)-etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-Il)-N-metilacetamida

a) (4-Fenilfenetil)-N-metilamina

4-Fenilfenetil amina, 0.48g (2.4mmol), fue agregada a un exceso de formato de metilo (5mL) y diclorometano (5mL) fue agregado para mejorar la solubilidad. La mezcla reactiva heterogénea fue sometida a reflujo para dar una solución dentro de 20 horas. Análisis por NMR de una mezcla mostró conversión casi completa a N-formil amina. La mezcla reactiva fue evaporada para dar 0.47g (87%). El

compuesto formil, 0.47g (2.09mmol), fue disuelto en THF y 2.1mL de 1.0M hidruro de litio-aluminio (2.1mmol) en THF fueron agregados. Análisis por TLC después de 20 horas mostró únicamente el material de partida y 2mL (2mmol) de la solución de hidruro de litio-aluminio fueron agregados. Análisis después de 1 hora mostró el material de partida y la mezcla fue calentada en reflujo. Después de 1.5 horas se formó un precipitado, el material de partida se consumió y se le agregó tetrahidrofurano (15mL). La mezcla fue interrumpida por medio de adición de agua (0.15g), 15% hidróxido de sodio acuoso (0.15g) y agua (0.45g). La mezcla fue filtrada y evaporada para dar 0.33g de producto crudo. El producto crudo fue purificado por medio de cromatografía de silica gel (100mL) usando diclorometano/ metanol/ amoniaco concentrado (90 + 10 + 1) como eluyente. La evaporación de fracciones puras dio 78mg (18%) del compuesto subtitulado.

b) N-[2-(1,1'-Bifenil-4-Il)-etil]-2-(2,5-dioxolimidazolidin-4-Il)-N-metilacetamida

El compuesto titulado fue preparado por un método análogo al descrito en el Ejemplo 42 e).

APCI-MS m/z: 352.3 [MH⁺]

Ejemplo 127

2-(2,5-Dioxolimidazolidin-4-Il)-N-[2-(4-feniletinil-piperidin-1-Il)etil]-acetamida

a) 4-(Feniletinil)piperidina

N-BOC-4-etinilpiperidina, 0.5g (2.40mmol), y yodobenceno, 0.29mL (2.64mmol) fueron disueltos en trietilamina (9ml) y argón fue pasado por unos pocos minutos. Yoduro de cobre (I), 0.087g (0.5mmol), y dicloruro de bis[trifenilfosfina]paladio

0.070g (0.1mmol), fueron agregados y la mezcla fue calentada a 82°C en una vasija cerrada durante 17 horas. Análisis por TLC indicó reacción completa. Trietilamina fue evaporada y la mezcla fue purificada por medio de cromatografía con silica gel (75mL) usando heptano / acetato etílico (4 + 1) como eluyente. Evaporación de fracciones puras dió 0.497g (73%) de N-BOC-4-(feniletinil)piperidina. La piperidina protegida, 0.497g (1.74mmol), fue disuelta en diclorometano y ácido trifluoroacético (1mL) fue agregado. La reacción se completó en 20 horas y la mezcla fue evaporada para dar un aceite. Análisis por NMR mostró trifluoroacetato de amonio puro, contaminado con ácido trifluoroacético. El producto fue disuelto en diclorometano y extraído con carbonato de sodio-hidrógeno acuoso y agua. Evaporación del solvente dio 0.284g (88%) del compuesto subtitulado.

b) 2-[4-(Feniletinil)piperidina-1-il]etanamina

4-(Feniletinil)piperidina (0.5mmol, 92mg) fue disuelta en acetonitrilo (anhydrous 4Å, 4mL) junto con bromoetiltalimide (0.5mmol, 128mg) y K₂CO₃ (2mmol, 276mg). La mezcla reactiva fue calentada en reflujo durante 3 horas, diluida con acetato etílico (50mL) y lavada con HCl / acuoso (1M, 50mL). La fase orgánica fue secada sobre Na₂SO₄, filtrada y evaporada hasta ser seca. El grupo protector fue removido por medio de la agitación del compuesto en metilamina (33% en etanol, 5mL) durante otras 3 horas. La mezcla fue evaporada, diluida con acetato etílico (50mL) y lavada con NaOH (1M, 50mL). La fase orgánica fue secada sobre Na₂SO₄, filtrada y evaporada hasta ser seca. El producto crudo fue usado sin purificación posterior alguna.

c) 2-(2,5-Dioxolimidazolidin-4-il)-N-[2-(4-feniletinil-piperidin-1-il)etil]-acetamida

El compuesto titulado fue preparado por un método análogo al descrito en el Ejemplo 42 e).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 9.96 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.34 (dd, $J = 66.3, 28.1$ Hz, 5H), 4.35 (s, 1H), 3.82 - 1.88 (m, 15H).

APCI-MS m/z : 369.3 [MH^+]

Ejemplo 128

N-[2-[(4-Bromobencil)oxi]etil]-2-(2,5-dioxolimidazolidin-4-il)-acetamida

a) Hidrocloruro de 2-(4-Bromo-benciloxi)-etilamina

Hidruro de sodio (60% en aceite, 0.613g, 15mmol) fue agregado en porciones pequeñas por más de 5 minutos a una solución de *tert*-butil-N-(2-hidroxietil)-carbamato (1.771g, 10.99mmol), 4-bromobencilbromuro (2.676g, 10.708mmol) en dimetil formamida (50mL). La mezcla fue agitada por 2 horas a temperatura ambiente bajo argón. La mezcla fue repartida entre agua (250mL), acetato etílico (50mL) y heptano (50mL). La fase orgánica fue lavada dos veces con agua (30mL). Evaporación produjo 3.13g de un aceite claro. El aceite fue agitado en 2.5 M HCl en acetato etílico (50mL) durante 2 horas. Filtrado y lavado con acetato etílico produjo el compuesto subtitulado (2.256g, 98.1% producto).

^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.16 (3H, bs); 7.55 (2H, d); 7.36 (2H, d); 4.51 (2H, s); 3.64 (2H, t); 2.99 (2H, t).

APCI-MS m/z : 229.9; 231.9 [MH^+]

107

b) N-{2-[(4-Bromobencil)oxi]etil}-2-(2,5-dioxolimidazolidin-4-il)-acetamida

El compuesto titulado fue preparado por un método análogo al descrito en el Ejemplo 42 e).

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 10.56 (1H, s); 8.08 (1H, t); 7.81 (1H, s); 7.54 (1H, d); 7.30 (1H, d); 4.45 (2H, s); 4.20 (1H, m); 3.25 (2H, q); 2.50 (2H, p); 2.50 (2H, m).

APCI-MS m/z: 370; 372 [MH⁺]

Ejemplo 129**2-(1,1'-Bifenil-4-il)-2-oxoetil-(2,5-dioxolimidazolidin-4-il)acetato**

Ácido acético hidantoino (109mg, 0.69mmol), 2-bromo-4'-fenilacetofenona (191mg, 0.69mmol) y N-etil-diisopropilamina (120μL, 0.70mmol) fueron agitados en dimetilformamida (5.0mL) a 50°C durante 3 horas. Evaporación y cromatografía en sílica (diclorometano / metanol: 100 / 3) produjo 123mg del compuesto titulado en 50.1% producto.

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 10.68 (1H, s); 8.06 (2H, d); 7.90 (1H, s); 7.87 (2H, d); 7.77 (2H, d); 7.55 - 7.42 (3H, m); 5.55 (2H, d); 4.32 (1H, dt); 2.90 (2H, d).

APCI-MS m/z: 353.1 [MH⁺]

Ejemplo Farmacológico**Ensayo de Enzima Aislada**

El dominio catalítico del recombinante humano MMP12 puede ser expresado y purificado como es descrito por Parker A.A. *et al*, (2000), Protein Expresión and Purification, 20:152. La enzima purificada puede ser usada para monitorear inhibidores de las siguientes actividades: MMP12 (50 ng/ml concentración final) es

incubada por 60 minutos a temperatura ambiente con el sustrato sintético Mac-Pro-Cha-Gly-Nva-His-Ala-Dpa-NH₂ en prueba búfer (0.1M "Tris-HCl" (marca registrada) buffer, pH 7.3 conteniendo 0.1M NaCl, 20mM CaCl₂, 0.020mM ZnCl y 0.05% (w/v) "Brij 35" (marca registrada) detergente) en la presencia (5 concentraciones) o en la ausencia de inhibidores. La actividad es determinada por la medición de la fluorescencia a λ_{ex} 320nm y λ_{em} 405nm. Porcentaje de inhibición es calculado de la siguiente manera: % Inhibición es igual a la [fluorescencia _{mas inhibidor} - fluorescencia _{fondo}] dividido por la [fluorescencia _{menos inhibidor} - fluorescencia _{fondo}].

Por ejemplo, la siguiente tabla muestra las figuras IC₅₀ para una selección representativa de compuestos de acuerdo con la invención cuando se prueban en el ensayo de la enzima MMP12.

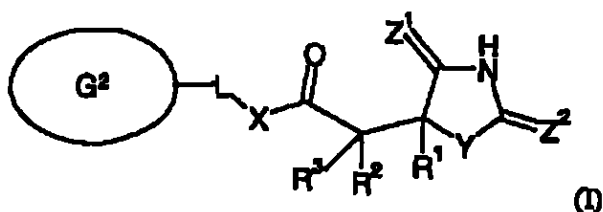
Compuesto del Ejemplo No.	MMP12 Humano IC ₅₀ (μm)
1	0.022
2	0.007
5	0.032
14	0.006
21	0.008
22	0.015
23	0.006

109

24	0.004
26	0.017
27	0.005

REIVINDICACIONES

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



donde

X representa un átomo de oxígeno o un grupo NR^4 o CH_2 ;

Y representa NH o N-metil;

Z^1 y Z^2 cada uno independientemente representa un átomo de oxígeno o azufre, siempre que al menos uno de Z^1 y Z^2 represente un átomo de oxígeno;

R^1 representa o un hidrógeno o un grupo seleccionado de $\text{C}_1\text{-C}_8$ alquil y un sistema de anillos saturados o no saturados de 3- a 10- miembros el cual puede comprender al menos un heteroátomo en el anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, cada grupo siendo opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxil, ciano, carboxil, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{CONR}^7\text{R}^8$, $\text{C}_1\text{-C}_8$ alquil, $\text{C}_1\text{-C}_8$ alcoxi, $\text{C}_1\text{-C}_8$ alquilcarbonil(oxi), $-\text{S}(\text{O})_m\text{C}_1\text{-C}_8$ alquil donde m es 0, 1 o 2, $\text{C}_1\text{-C}_8$ alquilsulfonilamino, $\text{C}_1\text{-C}_8$ alcoxicarbonil(amino), benciloxi y un anillo saturado o no saturado de 5- a 6- miembros el cual puede comprender al menos un heteroátomo en el anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, el anillo en cambio siendo opcionalmente sustituido con al

menos un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxil, oxo, carboxil, ciano, C₁-C₆ alquil, C₁-C₆ alcoxicarbonil y C₁-C₆ hidroxialquil;

R² representa hidrógeno o C₁-C₆ alquil, y

R³ representa hidrógeno o C₁-C₆ alquil;

o

R¹ y R² juntos con los átomos de carbono a los cuales están enlazados forman un anillo saturado de 5- a 6- miembros opcionalmente comprendiendo un heteroátomo en el anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, y R³ es como es descrito anteriormente;

o

R² y R³ juntos con el átomo de carbono al cual están enlazados forman un anillo saturado de 5- a 6- miembros opcionalmente comprendiendo un heteroátomo en el anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, y R¹ es como es descrito anteriormente;

R⁴ representa hidrógeno o C₁-C₆ alquil;

R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ cada uno independientemente representa hidrógeno o C₁-C₆ alquil opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de hidroxil, halógeno y C₁-C₆ alcoxi;

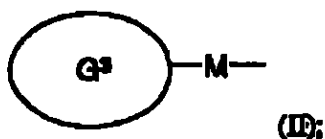
L representa -CH₂C(O)- o -C(O)CH₂-, o

L representa un grupo C₂-C₆ alquil o C₂-C₆ alquil opcionalmente interrumpido o terminado por al menos una mitad seleccionada de O, NH, S, SO, SO₂ y C(O), o L representa un grupo C₃-C₆ cicloalquil, metil C₃-C₆ cicloalquil o C₃-C₆ cicloalquilmetil, cada uno de los grupos mencionados siendo opcionalmente

sustituídos con al menos un sustituyente seleccionado de hidroxil, halógeno, C₁-C₄ alquil, C₁-C₄ haloalquil, C₁-C₄ alcoxi y C₁-C₄ haloalcoxi; o

L representa una cadena C₃-C₄ alquileo, de la cual sus terminaciones están enlazadas a un anillo adyacente de átomos de carbono en el sistema de anillos de 5- a 10- miembros de G² para formar un anillo;

G² representa un sistema saturado o no saturado de anillos de 5- a 10- miembros el cual puede comprender al menos un heteroátomo en el anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, el sistema de anillos siendo opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxil, ciano, nitro, C₁-C₆ alquil (opcionalmente sustituido por uno o más de ciano, halógeno, hidroxil y metoxi), C₂-C₆ alquénil, C₁-C₆ alcoxi (opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógenos), -S(O)_nC₁-C₆ alquil donde n es 0, 1 o 2, C₁-C₆ alquilcarbonil(amino), C₁-C₆ alquilcarboniloxi, fenil, benciloxi, -NR⁹R¹⁰ y un grupo de la fórmula



R⁹ y R¹⁰ cada uno independientemente representa hidrógeno o C₁-C₆ alquil opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de hidroxil, halógeno y C₁-C₆ alcoxi;

M representa un enlace o -O-, -S-, -C≡C-, -CH₂O- o -OCH₂;

G³ representa un sistema de anillo no saturado de 5- a 10- miembros el cual puede comprender al menos un heteroátomo en el anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, el sistema de anillos siendo opcionalmente sustituido

con al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxil, ciano, nitro, C₁-C₆ alquil (opcionalmente sustituido por uno o más de ciano, halógeno, hidroxil y metoxi), C₂-C₆ alquenil, C₁-C₆ alcoxi (opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógenos), -S(O)_tC₁-C₆ alquil donde t es 0, 1 o 2, C₁-C₆ alquilcarbonil(amino), C₁-C₆ alquilcarboniloxi, fenil, benciloxi y -NR¹¹R¹²; y

R¹¹ y R¹² cada uno independientemente representa hidrógeno o C₁-C₆ alquil opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de hidroxil, halógeno y C₁-C₆ alcoxi.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde X representa un grupo NR⁴.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, donde R⁴ representa hidrógeno.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde Y representa NH.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde Z¹ y Z² ambos representan un átomo de oxígeno.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde L representa un grupo C₂-C₄ alquil opcionalmente interrumpido o terminado por una o dos mitades independientemente seleccionadas de O, NH, S, SO, SO₂ y

C(O), o L representa un grupo C₃-C₈ cicloalquil, metil C₃-C₈ cicloalquil o C₃-C₈ cicloalquilmetil, cada uno de los grupos mencionados siendo opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionado de hidroxil, halógeno, C₁-C₄ alquil, C₁-C₄ haloalquil, C₁-C₄ alcoxi y C₁-C₄ haloalcoxi.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde L representa una cadena C₃-C₄ alquileo, de la cual sus terminaciones están enlazadas a un anillo adyacente de átomos de carbono en el sistema de anillos de 5- a 10- miembros de G² para formar un anillo.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, donde el sistema de anillos de 5- a 10- miembros de G² es fenil.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde, en G², el sistema de anillos saturados o no saturados de 5- a 10- miembros es seleccionado de ciclopentil, ciclohexil, biciclo[2.2.1]heptil, ciclopentenil, ciclohexenil, fenil, pirrolidinil, piperidinil, piperacinil, morfolinil, tiomorfolinil, diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il, naftil, benzofuranil, benzotienil, benzodioxolil, quinolinil, 2,3-dihidrobenzofuranil, tetrahidropiranil, pirazolil, piracinil, tiazolidinil, indanil, tienil, isoxazolil, piridazinil, tiadiazolil, pirrolil, furanil, tiazolil, indolil, imidazolil, pirimidinil, bencimidazolil, triazolil, tetrazolil y piridinil.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde, en G³, el sistema de anillos no saturados de 5- a 10- miembros es

seleccionado de ciclopentenil, ciclohexenil, fenil, naftil, benzofuranil, benzotienil, benzodioxolil, quinolinil, 2,3-dihidrobenzofuranil, pirazolil, piracinil, tiazolidinil, indanil, tienil, isoxazolil, piridazinil, tiadiazolil, pirrolil, furanil, tiazolil, indolil, imidazolil, pirimidinil, bencimidazolil, triazolil, tetrazolil y piridinil.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 el cual es seleccionado del grupo consistiendo de:

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-etil]-acetamida,
 N-[2-(4'-Ciano-bifenil-4-il)-etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,
 2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-(2-fenil-ciclopropil)-acetamida,
 N-[2-(4-Clorofenil)etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,
 N-(2-Bifenil-4-il-etil)-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,
 2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(7-metil-1H-indol-3-il)etil]-acetamida,
 2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4-fenoxifenil)etil]-acetamida,
 2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4-fluorofenil)etil]-acetamida,
 N-[2-(4-Bromofenil)etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,
 N-[2-(2,4-Diclorofenil)etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,
 N-[2-(3'-Cloro-bifenil-4-il)etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,
 N-[2-(4'-Benciloxi-bifenil-4-il)etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,
 2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4-tiofen-3-il-fenil)etil]-acetamida,
 2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4-tiofen-2-il-fenil)etil]-acetamida,
 N-[2-(4'-Cloro-bifenil-4-il)etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,
 2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4'-metilsulfanil-bifenil-4-il)etil]-acetamida,
 2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(3'-nitro-bifenil-4-il)etil]-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4'-metil-bifenil-4-il)etil]-acetamida,
 N-[2-(3'-Acetilamino-bifenil-4-il)etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,
 2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4-naftalen-2-il-fenil)etil]-acetamida,
 N-[2-(3',5'-Dicloro-bifenil-4-il)etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,
 2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(3'-metil-bifenil-4-il)etil]-acetamida,
 N-[2-(4-Benzofuran-2-il-fenil)etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,
 2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(3'-metoxi-bifenil-4-il)etil]-acetamida,
 2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-(2-[1,1';4',1'']terfenil-4-iletil)-acetamida,
 N-[2-(4'-Acetil-bifenil-4-il)etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,
 N-[2-(4-Benzo[b]tiofen-2-il-fenil)etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,
 N-[2-(4'-Cianometil-bifenil-4-il)etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,
 2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4-piridin-3-il-fenil)etil]-acetamida,
 2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-[4-(1H-pirrol-2-il)fenil]etil]-acetamida,
 2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4-furan-3-il-fenil)etil]-acetamida,
 2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4-furan-2-il-fenil)etil]-acetamida,
 2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-(2-tiofen-2-il-etil)-acetamida,
 N-[2-(4-tert-Butilfenil)etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,
 N-[2-(4-Clorofenil)-1-metiletil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,
 N-[[1-(4-Clorofenil)ciclopropil]metil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,
 N-2,3-Dihidro-1H-inden-2-il-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,
 N-[2-(4-Clorofenil)etil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,
 N-[2-(4-Clorofenil)propil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,
 N-[2-(4'-Ciano-1,1'-bifenil-4-il)etil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-
 acetamida,

N-[2-(4'-Fluoro-1,1'-bifenil-4-il)etil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-
 acetamida,
 2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)propil]-acetamida,
 N-[(1S,2R)-2-(4'-Metoxibifenil-4-il)ciclopropil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-
 4-il)-acetamida,
 N-[(1S,2R)-2-(4'-Cianobifenil-4-il)ciclopropil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-
 4-il)-acetamida,
 N-[(1S,2R)-2-(4'-Acetilbifenil-4-il)ciclopropil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-
 4-il)-acetamida,
 N-[(1S,2R)-2-(4'-(Acetilamino)bifenil-4-il)ciclopropil]-2-(4-metil-2,5-
 dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,
 N-[2-(4'-Cianobifenil-4-il)propil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-
 acetamida,
 2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(3'-metoxibifenil-4-il)etil]-acetamida,
 N-[2-(4'-Ciano-3'-metilbifenil-4-il)propil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-
 acetamida,
 2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-metil-N-(2-feniletil)-acetamida,
 N-[1-(4-Clorofenil)etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,
 2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-(2-hidroxi-1-metil-2-feniletil)-acetamida,
 N-[2-[4-(1,3-Benzodioxol-5-il)fenil]propil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-
 acetamida,
 2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(3'-metoxibifenil-4-il)propil]-acetamida,
 N-[2-[3'-(Acetilamino)bifenil-4-il]propil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-
 acetamida,

N-[2-(3'-Acetilbifenil-4-il)propil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,
 N-[2-(4'-Acetilbifenil-4-il)propil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,
 N-[2-[4-(1-Benzotien-2-il)fenil]propil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,
 N-[2-(3'-Cianobifenil-4-il)propil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,
 N-[2-(4'-Cianobifenil-4-il)propil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,
 2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4'-fluoro-3'-metilbifenil-4-il)propil]-
 acetamida,
 2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-[3'-(metiltio)bifenil-4-il]propil]-acetamida,
 2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]propil]-
 acetamida,
 2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4'-metoksi-3'-metilbifenil-4-il)propil]-
 acetamida,
 N-[2-[4-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-5-il)fenil]propil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-
 il)-acetamida,
 2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-[3'-(trifluorometoksi)bifenil-4-il]propil]-
 acetamida,
 N-[2-(3',4'-Dimetoxibifenil-4-il)propil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,
 2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4-quinolin-3-ilfenil)propil]-acetamida,
 N-[2-(4'-Ciano-3'-metilbifenil-4-il)propil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-
 acetamida,
 N-[5-(1,3-Benzodioxol-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-
 4-il)-acetamida,
 2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[5-(3-metoxifenil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-
 acetamida,

N-[5-[3-(Acetilamino)fenil]-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(3-Acetilfenil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(4-Acetilfenil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(1-Benzotien-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(3-Cianofenil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(4-Cianofenil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[5-(4-fluoro-3-metilfenil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[5-[3-(metiltio)fenil]-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[5-(6-metoxipiridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[5-(4-metoksi-3-metilfenil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-acetamida,

N-[2-(4'-Fluorobifenil-4-il)propil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[2-[4-(1,3-Benzodioxol-5-il)fenil]propil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[2-(3'-Metoxibifenil-4-il)propil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-
acetamida,

N-[2-[4-(1-Benzotien-2-il)fenil]propil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-
acetamida,

N-[2-(3'-Cianobifenil-4-il)propil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-
acetamida,

N-[2-(4'-Fluoro-3'-metilbifenil-4-il)propil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-
acetamida,

2-(4-Metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-[3'-(metiltio)bifenil-4-il]propil]-
acetamida,

N-[2-[4-(6-Metoxipiridin-3-il)fenil]propil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-
acetamida,

N-[2-(4'-Metoksi-3'-metilbifenil-4-il)propil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-
acetamida,

N-[2-[4-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-5-il)fenil]propil]-2-(4-metil-2,5-
dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(4-Metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-[3'-(trifluorometoksi)bifenil-4-il]propil]-
acetamida,

N-[2-(3',4'-Dimetoxibifenil-4-il)propil]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-
acetamida,

2-(4-Metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4-quinolin-3-ilfenil)propil]-
acetamida,

N-[5-(4-Fluorofenil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-
4-il)-acetamida,

N-[5-(1,3-Benzodioxol-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(3-Metoxifenil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-[3-(Acetilamino)fenil]-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(3-Acetilfenil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(4-Acetilfenil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(1-Benzotien-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(3-Cianofenil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(4-Cianofenil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(4-Fluoro-3-metilfenil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(4-Metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-N-[5-[3-(metiltio)fenil]-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-acetamida,

N-[5-(6-Metoxipiridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(4-Metoksi-3-metilfenil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-5-il)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(4-Metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-N-[5-[3-(trifluorometoxi)fenil]-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-acetamida,

N-[5-(3,4-Dimetoxifenil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[5-(4-Ciano-3-metilfenil)-2,3-dihidro-1H-inden-2-il]-2-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-(2-[4-[4-(trifluorometil)fenoxi]fenil]etil)-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-(2-[4-(4-metoxifenoxi)fenil]etil)-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-(2-[4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]fenil]etil)-acetamida,

N-(2-[4-(4-Clorofenoxi)fenil]etil)-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-(2-[4-(4-Acetilfenoxi)fenil]etil)-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-(2-[4-(piridin-3-iloxi)fenil]etil)-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-(2-[4-[(6-metoxipiridin-3-il)oxi]fenil]etil)-acetamida,

N-(2-[4-(4-Cianofenoxi)fenil]etil)-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-(2-[4-(4-metilfenoxi)fenil]etil)-acetamida,

2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-(2-[4-(4-fluorofenoxi)fenil]etil)-acetamida,

N-(2-Bifenil-4-il-2-hidroxi-etil)-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

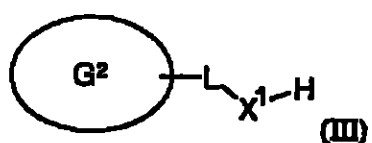
N-[2-(1,1'-Bifenil-4-il)-2-metoxietil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,

N-[2-(1,1'-Bifenil-4-il)-etil]-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-N-metilacetamida,

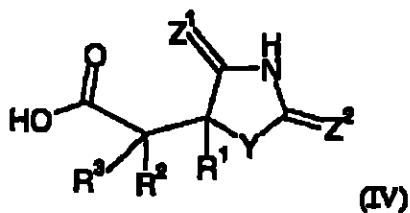
2-(2,5-Dioxoimidazolidin-4-il)-N-[2-(4-feniletinil-piperidin-1-il)etil]-acetamida,
 N-{2-[(4-Bromobencil)oxi]etil}-2-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetamida,
 2-(1,1'-Bifenil-4-il)-2-oxoetil (2,5-dioxoimidazolidin-4-il)acetato,
 y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

12. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como es definido en la reivindicación 1 el cual comprende,

a) cuando X representa un átomo de oxígeno o un grupo NR^4 , reaccionando un compuesto de fórmula (I)

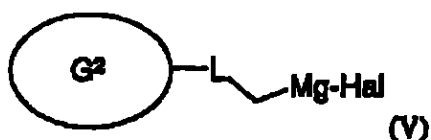


donde X^1 representa un átomo de oxígeno o un grupo NR^4 y L, G^2 y R^4 son como es definido en la fórmula (I), con un ácido carboxílico activado de fórmula



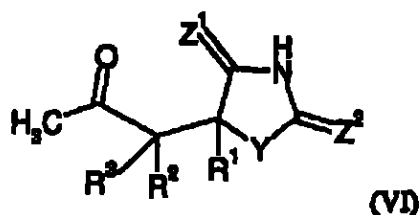
donde Y, Z^1 , Z^2 , R^1 , R^2 y R^3 son como es definido en la fórmula (I); o

b) cuando X representa CH₂, reaccionando un ácido carboxílico activado de fórmula (IV) como fue definido en a) anteriormente con metoximetilamina o una sal de la misma, seguido por la reacción con un reactivo Grignard de fórmula

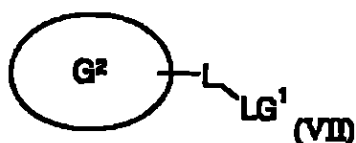


donde Hal representa un átomo de halógeno y L y G² son como es definido en la fórmula (I); o

c) cuando X representa CH₂, reaccionando un compuesto de fórmula



donde Y, Z¹, Z², R¹, R² y R³ son como es definido en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula



donde LG¹ representa un grupo de salida y L y G² son como es definido en la fórmula (I) en la presencia de una base fuerte;

y opcionalmente después de (a), (b) o (c) formando una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como es reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 en asociación con un adjuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

14. Un proceso para la preparación de una composición farmacéutica como es reivindicado en la reivindicación 13 la cual comprende la mezcla de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, con un adjuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

15. Un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para su uso en terapia.

16. Uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como es reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una enfermedad obstructiva de las vías respiratorias.

17. El uso, de acuerdo con la reivindicación 16, en donde la enfermedad obstructiva de las vías respiratorias es asma o una enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

18. Un método de tratamiento para una enfermedad o condición mediada por MMP12 el cual comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como es reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

19. Un método de tratamiento para una enfermedad obstructiva de las vías respiratorias el cual comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como es reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

127

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 certifica

5. en Estocolmo

6. el 2005-01-26

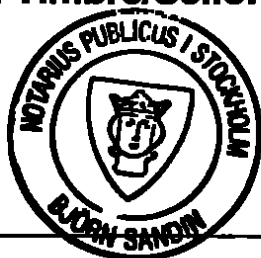
7. por Björn Sandin

Notario Público

8. No 135

9. Timbre/Sello:

10. Firma:



130

ASSIGNMENT

The undersigned,

Krister HENRIKSSON

Magnus MUNCK AF ROSENSCHÖLD

domiciled in

AstraZeneca R&D Lund, SE-221 87 Lund, Sweden
(same address for both inventors)

hereby state under oath to be the sole and true inventor
of

2,5-DIOXOIMIDAZOLIDIN-4-YL ACETAMIDES AND ANALOGUES AS INHIBITORS OF
METALLOPROTEINASE MMP12

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

AstraZeneca AB

a corporation organized and existing under the laws of
Sweden

domiciled in

SE-151 85 Södertälje, Sweden

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

Krister Henriksson

Krister HENRIKSSON

TRASPASO

abajo firmado

Krister HENRIKSSON

Magnus MUNCK AF ROSENSCHÖLD

domiciliado en

AstraZeneca R&D Lund, SE-221 87 Lund, Suecia
(la misma dirección para ambos inventores)

decla bajo juramento ser único y verdadero inventor
de.

2,5-DIOXOIMIDAZOLIDIN-4-ILACETAMIDAS Y ANALOGOS
COMO INHIBIDORES DE METALOPROTEINASA MMP12

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

AstraZeneca AB

organizada y existente de conformidad con la leyes de
Suecia

domiciliada en

SE-151 85 Södertälje, Suecia

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

Magnus Munck af Rosenschöld
Magnus MUNCK AF ROSENSCHÖLD

La ~~Notaria~~ Anne-Marie Bonde, Notaria Pública
de Suecia, certifica que

KRISTER HENRIKSSON y

MAGNUS MUNCK AF ROSENSCHÖLD

han otorgado y firmado el documento que antecede.
Derechos 240:- Estocunio, 2005-01-26
Coronas De oficio

Anne-Marie Bonde



128

134



**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] 36
- ◆ 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 []

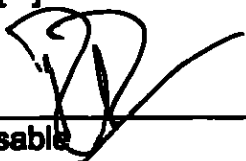
INCOMPLETA []

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



130

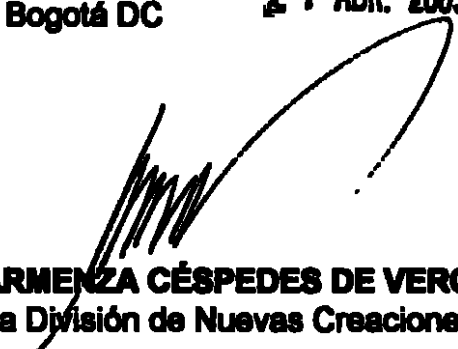
Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Folio 138

2020
Bogotá DC**Doctor**
ALICIA LLOREDA RICAURTE
Representante y/o Apoderado
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA:	Radicación No.	05 16425
	Solicitud Internacional	PCT/SE2003/001328
	Fecha inicio fase nacional	27-02-2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	068
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en 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.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC**21 ABR. 2005**
ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia