



No. 13-040146- -00000-0000

Fecha: 2013-02-28 08:15:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 156



**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

SOLICITUD DIVISIONAL  
PATENTE DE INVENCION  
PCT

EXPEDIENTE No **13-40146**

TITULO INHIBIDORES DE LA  
METALOPROTEINASA DE MATRIZ

CLASIFICACION INTERNACIONAL \_\_\_\_\_

SOLICITANTE: RANBAXY LABORATORIES  
LIMITED

DOMICILIO: NEW DELHI, INDIA

APODERADO LUZ HELENA ADARVE GOMEZ

BOGOTA D.C. \_\_\_\_\_



No. 13-040146- -00000-0000

Fecha: 2013-02-28 08:15:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 156

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES  
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

|                                                                                      |                                                                                                                                                    |                                                  |                      |                                      |                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------|-------------------------------|
| 1                                                                                    | (12) TIPO DE SOLICITUD                                                                                                                             | X                                                | Patente de invención |                                      | Patente de Modelo de Utilidad |
|                                                                                      |                                                                                                                                                    | X                                                | Capitulo I           |                                      | Capitulo II                   |
| 2                                                                                    | DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)                                                                                                             |                                                  |                      |                                      |                               |
| Solicitud Internacional No.                                                          |                                                                                                                                                    | PCT/IB2011/053155                                |                      | Fecha                                | 14.07.2011                    |
| Publicación Internacional No.                                                        |                                                                                                                                                    | WO 2012/014114 A1                                |                      | Fecha                                | 02.02.2012                    |
| 3                                                                                    | (54) TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)                                                                                    |                                                  |                      |                                      |                               |
| INHIBIDORES DE LA METALOPROTEINASA DE MATRIZ                                         |                                                                                                                                                    |                                                  |                      |                                      |                               |
| 4                                                                                    | CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (51) CIP                                                                                                               |                                                  |                      |                                      |                               |
| 5                                                                                    | (71) SOLICITANTE (S) <input type="checkbox"/> Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria |                                                  |                      |                                      |                               |
| APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL                                                             |                                                                                                                                                    | NOMBRE                                           |                      | IDENTIFICACIÓN                       |                               |
| 1.                                                                                   | RANBAXY LABORATORIES LIMITED                                                                                                                       |                                                  |                      |                                      |                               |
| 6                                                                                    | DATOS DEL SOLICITANTE                                                                                                                              |                                                  |                      |                                      |                               |
| DIRECCIÓN                                                                            |                                                                                                                                                    | 12th Floor, Devika Tower, 06 Nehru Place, 110019 |                      | No. TELÉFONO                         | 313 7800                      |
| CIUDAD                                                                               |                                                                                                                                                    | New Delhi                                        |                      | E-MAIL                               | infopi@cardenasycardenas.com  |
| DEPARTAMENTO/ESTADO                                                                  |                                                                                                                                                    | Delhi                                            |                      | NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN | India                         |
| PAÍS DE RESIDENCIA                                                                   |                                                                                                                                                    | India                                            |                      |                                      |                               |
| 7                                                                                    | (72) INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria                                                              |                                                  |                      |                                      |                               |
| APELLIDOS                                                                            |                                                                                                                                                    | NOMBRE                                           |                      | NACIONALIDAD                         |                               |
| Ver Anexo                                                                            |                                                                                                                                                    |                                                  |                      |                                      |                               |
| DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:                                                     |                                                                                                                                                    |                                                  |                      |                                      |                               |
| 8                                                                                    | DATOS INVENTOR (ES)                                                                                                                                |                                                  |                      |                                      |                               |
| PAÍS RESIDENCIA                                                                      |                                                                                                                                                    | DEPARTAMENTO                                     |                      | CIUDAD                               |                               |
| Ver Anexo                                                                            |                                                                                                                                                    |                                                  |                      |                                      |                               |
|                                                                                      |                                                                                                                                                    |                                                  |                      |                                      |                               |
|                                                                                      |                                                                                                                                                    |                                                  |                      |                                      |                               |
|                                                                                      |                                                                                                                                                    |                                                  |                      |                                      |                               |
| OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)                                    |                                                                                                                                                    |                                                  |                      |                                      |                               |
| Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación. |                                                                                                                                                    |                                                  |                      |                                      |                               |
| 9                                                                                    | (74)                                                                                                                                               | REPRESENTANTE                                    |                      | X                                    | APODERADO                     |
| APELLIDOS                                                                            |                                                                                                                                                    | NOMBRES                                          |                      | IDENTIFICACIÓN                       |                               |
| ADARVE GOMEZ                                                                         |                                                                                                                                                    | LUZ HELENA                                       |                      | C.C.41575435 BTA T.P.14.884 CSJ      |                               |
| DIRECCIÓN                                                                            |                                                                                                                                                    | Carrera 7 No 71-52 Torre B Piso 9                |                      | No. TELÉFONO                         | 313 7800                      |
| CIUDAD                                                                               |                                                                                                                                                    | BOGOTA                                           |                      | E-MAIL                               | infopi@cardenasycardenas.com  |
| PAÍS                                                                                 |                                                                                                                                                    | COLOMBIA                                         |                      | No. DE PROTOCOLO EN LA OFICINA       |                               |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                |                                                                                                                                       |                        |                                                                           |                                     |                                                                                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 10                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | (30)                                                           | DECLARACIONES DE PRIORIDAD                                                                                                            |                        | x                                                                         | SI                                  |                                                                                                                               | NO |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                | (33) PAÍS DE ORIGEN                                                                                                                   | CÓDIGO PAÍS            | (31) NÚMERO                                                               |                                     | (32) FECHA (AAAA/MM/DD)                                                                                                       |    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                | 1.India                                                                                                                               | IN                     | 1810/Del/2010                                                             |                                     | 30.07.2010                                                                                                                    |    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                | 2.                                                                                                                                    |                        |                                                                           |                                     |                                                                                                                               |    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                | 3.                                                                                                                                    |                        |                                                                           |                                     |                                                                                                                               |    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                |                                                                                                                                       |                        |                                                                           |                                     |                                                                                                                               |    |
| 11                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS       |                                                                                                                                       |                        |                                                                           |                                     |                                                                                                                               |    |
| <i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>                                                                                                                                                                |                                                                |                                                                                                                                       |                        |                                                                           |                                     |                                                                                                                               |    |
| <input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> NO                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                |                                                                                                                                       |                        |                                                                           |                                     |                                                                                                                               |    |
| Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.                                                                                                                                                                                      |                                                                |                                                                                                                                       |                        |                                                                           |                                     |                                                                                                                               |    |
| 12                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES           |                                                                                                                                       |                        |                                                                           |                                     |                                                                                                                               |    |
| <i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>                                                                                                                                                             |                                                                |                                                                                                                                       |                        |                                                                           |                                     |                                                                                                                               |    |
| <input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> NO                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                |                                                                                                                                       |                        |                                                                           |                                     |                                                                                                                               |    |
| Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.                                                                                                                                                                                                 |                                                                |                                                                                                                                       |                        |                                                                           |                                     |                                                                                                                               |    |
| 13                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | REDUCCIÓN DE TASAS                                             |                                                                                                                                       |                        |                                                                           |                                     |                                                                                                                               |    |
| <i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                |                                                                                                                                       |                        |                                                                           |                                     |                                                                                                                               |    |
| <input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> NO                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                |                                                                                                                                       |                        |                                                                           |                                     |                                                                                                                               |    |
| Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.                                                                                                                                          |                                                                |                                                                                                                                       |                        |                                                                           |                                     |                                                                                                                               |    |
| Micro, pequeñas y medianas empresas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                | Universidades públicas o privadas                                                                                                     |                        | Entidades sin ánimo de lucro                                              |                                     |                                                                                                                               |    |
| <input type="checkbox"/> Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                | <input type="checkbox"/> Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación. Acreditación Colciencias. |                        | <input type="checkbox"/> Copia de registro vigente en Cámara de comercio. |                                     |                                                                                                                               |    |
| <input type="checkbox"/> Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                |                                                                                                                                       |                        | <input type="checkbox"/> Hoja de información complementaria.              |                                     |                                                                                                                               |    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                |                                                                                                                                       |                        | <input type="checkbox"/> Otros, especificar                               |                                     |                                                                                                                               |    |
| 14                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA                          |                                                                                                                                       |                        | SI                                                                        | x                                   | NO                                                                                                                            |    |
| Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet. |                                                                |                                                                                                                                       |                        |                                                                           |                                     |                                                                                                                               |    |
| 14                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO                         |                                                                                                                                       |                        |                                                                           | N°                                  | Fecha                                                                                                                         |    |
| 15                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL |                                                                                                                                       |                        |                                                                           |                                     |                                                                                                                               |    |
| Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                |                                                                                                                                       |                        |                                                                           |                                     |                                                                                                                               |    |
| <div>LUZ HELENA ADARVE GOMEZ N°V.</div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                |                                                                                                                                       |                        |                                                                           |                                     |                                                                                                                               |    |
| 16                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | ORDEN Y RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE ACOMPAÑAN LA SOLICITUD      |                                                                                                                                       |                        |                                                                           |                                     |                                                                                                                               |    |
| Documentación Técnica<br>Solicitud Internacional en castellano                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                |                                                                                                                                       |                        | Documentación Jurídica                                                    |                                     |                                                                                                                               |    |
| 1.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <input checked="" type="checkbox"/>                            | Descripción                                                                                                                           | N° de folios: 48       | 9.                                                                        | <input checked="" type="checkbox"/> | Poderes, si fuera el caso.                                                                                                    |    |
| 2.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <input checked="" type="checkbox"/>                            | Reivindicaciones.....                                                                                                                 | N° Reivindicaciones 12 | 10.                                                                       | <input checked="" type="checkbox"/> | Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante                                         |    |
| 3.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <input type="checkbox"/>                                       | Dibujos y/o figuras                                                                                                                   | N° folios:             | 11.                                                                       | <input type="checkbox"/>            | Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. |    |
| 4.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <input checked="" type="checkbox"/>                            | Resumen.                                                                                                                              |                        | 12.                                                                       | <input type="checkbox"/>            | Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.       |    |
| 5.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <input type="checkbox"/>                                       | Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso                                                                        |                        | 13.                                                                       | <input checked="" type="checkbox"/> | Documento que acredita la existencia y representación legal, cuando el solicitante es persona jurídica.                       |    |
| 6.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <input type="checkbox"/>                                       | Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso                                                |                        | 14.                                                                       | <input checked="" type="checkbox"/> | Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.                                                               |    |
| 7.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <input type="checkbox"/>                                       | Arte final 12 x 12.                                                                                                                   |                        | 15.                                                                       | <input type="checkbox"/>            | Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.                                                                          |    |
| 8.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <input type="checkbox"/>                                       | Anexo formato digital.                                                                                                                |                        | 16.                                                                       | <input type="checkbox"/>            | Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.                                       |    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                |                                                                                                                                       |                        | 17.                                                                       | <input checked="" type="checkbox"/> | Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.                                                                        |    |

|                                                        |                        |                       |                |                 |
|--------------------------------------------------------|------------------------|-----------------------|----------------|-----------------|
| 1                                                      | (12) TIPO DE SOLICITUD | NUMERO DE RADICACIÓN  |                |                 |
| X Patente de invención                                 |                        | FECHA DE PRESENTACIÓN |                |                 |
| <input type="checkbox"/> Patente de Modelo de Utilidad |                        |                       |                |                 |
| 4                                                      | (71) SOLICITANTE (S)   |                       |                |                 |
| APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL                               |                        | NOMBRE                | IDENTIFICACIÓN | TIPO            |
| 2.                                                     |                        |                       |                |                 |
| 3.                                                     |                        |                       |                |                 |
| 4.                                                     |                        |                       |                |                 |
| 5                                                      | DATOS DEL SOLICITANTE  |                       |                |                 |
| PAÍS DE RESIDENCIA                                     |                        | DEPARTAMENTO/ESTADO   | CIUDAD         | DIRECCIÓN       |
| 2.                                                     |                        |                       |                |                 |
| 3.                                                     |                        |                       |                |                 |
| 4.                                                     |                        |                       |                |                 |
| TELÉFONO                                               |                        | FAX                   | E-MAIL         | NACIONALIDAD    |
| 2.                                                     |                        |                       |                |                 |
| 3.                                                     |                        |                       |                |                 |
| 4.                                                     |                        |                       |                |                 |
| 6                                                      | (72) INVENTOR (ES)     |                       |                |                 |
| APELLIDOS                                              |                        | NOMBRE                | NACIONALIDAD   |                 |
| 1. KHERA                                               |                        | Manoj Kumar           | Indio          |                 |
| 2. SATTIGERI                                           |                        | Jitendra              | Indio          |                 |
| 3. SATTIGERI                                           |                        | Viswajanani           | Indio          |                 |
| 4. YADAV                                               |                        | Neeraj Kumar          | Indio          |                 |
| 5. KUMAR                                               |                        | Kewal                 | Indio          |                 |
| 6. RAUF                                                |                        | Abdul Rehman Abdul    | Indio          |                 |
| 7. CLIFFE                                              |                        | Ian A.                | Británico      |                 |
| 8. BHATNAGAR                                           |                        | Pradip Kumar          | Estadounidense |                 |
| 9. RAY                                                 |                        | Abhijit               | Indio          |                 |
| 10. SRIVASTAVA                                         |                        | Punit                 | Indio          |                 |
| 11. DASTIDAR                                           |                        | Sunanda Ghosh         | Indio          |                 |
| 7                                                      | DATOS INVENTOR (ES)    |                       |                |                 |
| DIRECCIÓN                                              |                        | CIUDAD                | ESTADO         | PAÍS RESIDENCIA |
| 1. R-511 Jalvayo Tower, Sector-56, Gurgaon 122001      |                        | Gurgaon               | Haryana        | India           |
| 2. N-323 Vijay Rattan Vihar, Sector 15-II 122001       |                        | Gurgaon               | Haryana        | India           |
| 3. N-323 Vijay Rattan Vihar, Sector 15-II 122001       |                        | Gurgaon               | Haryana        | India           |
| 4. Rohila Lohianagar 206451                            |                        | Farrukhabad           | Uttar Pradesh  | India           |
| 5. Fattuwal Road, Mukerian, 144211                     |                        | Hoshiarpur            | Punjab         | India           |
| 6. Islampura, Chandur Biswa 443401                     |                        | Buldana               | Maharashtra    | India           |
| 7. E-704 Ambience Island, NH-8 122001                  |                        | Gurgaon               | Haryana        | India           |
| 8. 300 South Balderston Drive, 19341                   |                        | Exton                 | Pennsylvania   | Estados Unidos  |
| 9. C1, 1408 Vasant Kunj, 110070                        |                        | New Delhi             | Delhi          | India           |
| 10. 1263A, Sector-15, Part-II, 122001                  |                        | Gurgaon               | Haryana        | India           |
| 11. B-138 , Sarita Vihar, 110076                       |                        | New Delhi             | Delhi          | India           |

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
NIT : 800.176.089-2  
- / -

|                                                                                                                                      |                       |                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------|
| <br><b>Industria y Comercio</b><br>SUPERINTENDENCIA | <b>RECIBO DE CAJA</b> | <b>No. 13 - 0019537</b>                    |
|                                                                                                                                      |                       | Bogotá D.C., Febrero 27 de 2013 - 14:18:10 |

RECIBIDO DE : CARDENAS & CARDENAS ABOGADOS PI LTDA NI 830.083.491

|                          |                 |           |           |            |              |
|--------------------------|-----------------|-----------|-----------|------------|--------------|
| *** Soporte del Pago *** |                 |           |           |            |              |
| TIPO PAGO                | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PAGO | VR PAGO      |
| CONSIGNACION             | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 495377551 | 27/02/2013 | 4.524.000.00 |

|                           |                                            |              |              |
|---------------------------|--------------------------------------------|--------------|--------------|
| *** Conceptos Pagados *** |                                            |              |              |
| CANT. RENTISTICO          | CONCEPTO                                   | Vr.UNDITARIO | Vr.CONCEPTO  |
| 1 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN | 500.000.00   | 500.000.00   |
|                           |                                            |              | \$500.000.00 |
| =====                     |                                            |              |              |

SON: \*\*QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE\*\*

Responsable:   
\_\_\_\_\_  
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
  
**No. 13-040146- -00000-0000**  
Fecha: 2013-02-28 08:15:41    Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII    Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION    Folios: 156

CARDENAS & CARDENAS  
ABOGADOS

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
NIT : 800.176.089-2  
- / -

|                                                                                                                                      |                       |                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------|
| <br><b>Industria y Comercio</b><br>SUPERINTENDENCIA | <b>RECIBO DE CAJA</b> | <b>No. 13 - 0019538</b>                    |
|                                                                                                                                      |                       | Bogotá D.C., Febrero 27 de 2013 - 14:18:10 |

RECIBIDO DE : CARDENAS & CARDENAS ABOGADOS PI LTDA NI 830.083.491

|                          |                 |           |           |            |              |
|--------------------------|-----------------|-----------|-----------|------------|--------------|
| *** Soporte del Pago *** |                 |           |           |            |              |
| TIPO PAGO                | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PAGO | VR.PAGO      |
| CONSIGNACION             | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 495377551 | 27/02/2013 | 4.524.000.00 |

|                           |                                                              |              |             |
|---------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------|-------------|
| *** Conceptos Pagados *** |                                                              |              |             |
| CANT. RENTISTICO          | CONCEPTO                                                     | Vr.UNDITARIO | Vr.CONCEPTO |
| 2 50005-01-01 SOLICITUDES | 1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC | 30.000.00    | 60.000.00   |
|                           |                                                              |              | \$60.000.00 |
| =====                     |                                                              |              |             |

SON: \*\*SESENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE\*\*

Responsable:   
\_\*\*\*\*\*\_  
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
  
**No. 13-040146- -00000-0000**  
Fecha: 2013-02-28 08:15:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 156

CARDENAS & CARDENAS  
ABOGADOS

|                                                                                                                                                       |                                          |  |  |     |   |                    |  |  |                   |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|--|--|-----|---|--------------------|--|--|-------------------|--|
| <div><div>Industria y Comercio</div><div>SUPERINTENDENCIA</div></div> | SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO |  |  |     |   |                    |  |  |                   |  |
|                                                                                                                                                       | DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES            |  |  |     |   |                    |  |  |                   |  |
|                                                                                                                                                       | TARJETA DE ARCHIVO TEMÁTICO              |  |  |     |   |                    |  |  |                   |  |
|                                                                                                                                                       |                                          |  |  |     |   |                    |  |  |                   |  |
|                                                                                                                                                       | PATENTE DE INVENCION                     |  |  | PCT | X | MODELO DE UTILIDAD |  |  | DISEÑO INDUSTRIAL |  |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                   |                                   |           |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------|-----------|--|
| (21) No de solicitud:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                   | (22) Fecha de solicitud:          |           |  |
| (71) Solicitante(s) RANBAXY LABORATORIES LIMITED                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                   |                                   |           |  |
| (72) Inventor (es) KHERA Manoj Kumar; SATTIGERI Jitendra; SATTIGERI Viswajanani; YADAV Neeraj Kumar; Otros...                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                   |                                   |           |  |
| (74) Apoderado: LUZ HELENA ADARVE GOMEZ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                   |                                   |           |  |
| (30) Prioridad                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | (31) No Prioridad | (32) Fecha                        | (33) País |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 1810/Del/2010     | 30.07.2010                        | IN        |  |
| (85) Fecha límite inicio fase nacional: 28.02.2013                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                   | (87) Publicación internacional:   |           |  |
| (86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                   | Fecha: 02.02.2012.                |           |  |
| Fecha de presentación de la solicitud: 14.07.2011                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                   | No Publicación: WO 2012/014114 A1 |           |  |
| No de Solicitud PCT/IB2011/053155                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                   |                                   |           |  |
| (54) Título: INHIBIDORES DE LA METALOPROTEINASA DE MATRIZ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                   |                                   |           |  |
| (57) Resumen:<br>La presente invención se relaciona con ciertos derivados de ácido hidroxipropiónico y los procesos para la síntesis de los mismos. La invención también se relaciona con composiciones farmacológicas que contienen los compuestos de la presente invención, y métodos para el tratamiento de asma, artritis reumatoidea, COPD, rinitis, osteoartritis, artritis psoriásica, psoriasis, fibrosis pulmonar, inflamación pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda, periodontitis, esclerosis múltiple, gingivitis, aterosclerosis, ojo seco, proliferación neointimal, que conduce a la restenosis y a la insuficiencia cardíaca isquémica, ataque apopléjico, enfermedades renales, metástasis tumoral, y otros desórdenes inflamatorios caracterizados por la sobre-expresión y la sobre-activación de una metaloproteinasa de matriz utilizando los compuestos. |                   |                                   |           |  |

|                                                                                 |                                          |  |  |     |   |                    |  |  |                   |  |
|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|--|--|-----|---|--------------------|--|--|-------------------|--|
|  | SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO |  |  |     |   |                    |  |  |                   |  |
|                                                                                 | DIVISION DE NUEVAS CREACIONES            |  |  |     |   |                    |  |  |                   |  |
|                                                                                 | TARJETA DE ARCHIVO PROPIETARIOS          |  |  |     |   |                    |  |  |                   |  |
|                                                                                 |                                          |  |  |     |   |                    |  |  |                   |  |
|                                                                                 | PATENTE DE INVENCION                     |  |  | PCT | X | MODELO DE UTILIDAD |  |  | DISEÑO INDUSTRIAL |  |

|                       |  |                          |  |
|-----------------------|--|--------------------------|--|
| (21) No de solicitud: |  | (22) Fecha de solicitud: |  |
|-----------------------|--|--------------------------|--|

|                                                                                                              |  |  |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|
| (51) Clasificación Internacional:                                                                            |  |  |  |
| (71)Solicitante(s) RANBAXY LABORATORIES LIMITED                                                              |  |  |  |
| (72) Inventor(es) KHERA Manoj Kumar; SATTIGERI Jitendra; SATTIGERI Viswajanani; YADAV Neeraj Kumar; Otros... |  |  |  |
| (74) Apoderado: LUZ HELENA ADARVE GOMEZ                                                                      |  |  |  |

|                |                   |            |           |
|----------------|-------------------|------------|-----------|
| (30) Prioridad | (31) No Prioridad | (32) Fecha | (33) País |
|                | 1810/Del/2010     | 30.07.2010 | IN        |

|                                                            |  |
|------------------------------------------------------------|--|
| (85) Fecha inicio fase nacional: 28.02.2013                |  |
| (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT |  |
| Fecha de presentación de la solicitud: 14.07.2011          |  |
| No de solicitud: PCT/IB2011/053155                         |  |

|             |                                              |
|-------------|----------------------------------------------|
| (54) Título | INHIBIDORES DE LA METALOPROTEINASA DE MATRIZ |
|-------------|----------------------------------------------|

7

☐

Patente de Invención

☐

Patente modelo de utilidad

☒

PCT

|                                                                                                                                                         |                                                                                                                          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (21) No De solicitud                                                                                                                                    | (51) int. Cl:                                                                                                            |
| (22) Fecha de solicitud                                                                                                                                 | (71) Solicitante (s) RANBAXY LABORATORIES LIMITED                                                                        |
| (30) Prioridad                                                                                                                                          | (72) Inventor (es)<br>KHERA Manoj Kumar<br>SATTIGERI Jitendra<br>SATTIGERI Viswajanani<br>YADAV Neeraj Kumar<br>Otros... |
| (31) No Prioridad 1810/Del/2010                                                                                                                         | (74) Apoderado (s) LUZ HELENA ADARVE GOMEZ                                                                               |
| (32) Fecha 30.07.2010                                                                                                                                   |                                                                                                                          |
| (33) País INDIA                                                                                                                                         |                                                                                                                          |
| (54) Título INHIBIDORES DE LA METALOPROTEINASA DE MATRIZ                                                                                                |                                                                                                                          |
| Las casillas identificadas con 85, 86 y 87 sólo aplican para PCT                                                                                        |                                                                                                                          |
| (85) Fecha límite de inicio Fase Nacional 28.02.2013                                                                                                    | (87) Publicación internacional<br>Fecha 02.02.2012<br>No Publicación WO 2012/014114 A1                                   |
| (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT<br>Fecha de presentación de la solicitud 14.07.2011<br>No de Solicitud PCT PCT/IB2011/053155 |                                                                                                                          |
|                                                                                                                                                         |                                                                                                                          |

Resumen reivindicación (es):

La presente invención se relaciona con ciertos derivados de ácido hidroxipropiónico y los procesos para la síntesis de los mismos. La invención también se relaciona con composiciones farmacológicas que contienen los compuestos de la presente invención, y métodos para el tratamiento de asma, artritis reumatoidea, COPD, rinitis, osteoartritis, artritis psoriásica, psoriasis, fibrosis pulmonar, inflamación pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda, periodontitis, esclerosis múltiple, gingivitis, aterosclerosis, ojo seco, proliferación neointimal, que conduce a la restenosis y a la insuficiencia cardíaca isquémica, ataque apopléjico, enfermedades renales, metástasis tumoral, y otros desórdenes inflamatorios caracterizados por la sobre-expresión y la sobre-activación de una metaloproteinasa de matriz utilizando los compuestos.

00314

POWER OF ATTORNEY

- Colombia -

In the city of New Delhi on the 19<sup>th</sup> day of the month of October, one thousand nine hundred and ninety nine (1999) before me, \_\_\_\_\_ Notary Public, appeared \_\_\_\_\_ of \_\_\_\_\_ age, \_\_\_\_\_ and domiciled at \_\_\_\_\_, and stated:

FIRST: That he/she acts in his/her capacity of Company Secretary of **RANBAXY LABORATORIES LIMITED**, a company legally constituted and in existence in accordance with the laws of INDIA and domiciled at 19 Nehru Place, New Delhi, 110 019 India as evidenced in the By Laws, documents which I have examined.

SECOND: That in such capacity he/she grants hereby special, ample and sufficient Power of Attorney to DARIO CARDENAS-NAVAS and/or EDUARDO CARDENAS-CABALLERO and/or BERNARDO P. CARDENAS-MARTINEZ y/o JAMES VALDIRI-REYES and/or LUZ HELENA ADARVE-GOMEZ, registered lawyers of the firm CARDENAS & CARDENAS-LAWYERS, domiciled at Carrera 7 No. 71-52, Torre B, Piso 9 Bogotá, D.C., Colombia, to carry before the corresponding Colombian national Offices and authorities the proceedings to obtain trademarks, patents, utility models, industrial drawings and designs, deposits of commercial names and ensigns, as well as processing of renewals, assignments, change of name or domicile of the owner, waivers and licenses of the same for which purpose they are empowered to take before said authorities all necessary actions for the indicated purposes; to file applications, statements, claims, formulate descriptions, amendments, oppositions and appeals; pay all taxes and installments and make any other payments determined by law; to receive every document and values issuing the respective discharge; to fulfill any other requirements and take, in general, every measure that they shall deem opportune for the defense and protection of the Industrial Property of the company in the event of infringements, oppositions, proceedings for cancellation or annulment, imposition of fines, passing the antecedents to the courts; they are empowered to appear as plaintiff or defendant before the competent judges, being entitled to transact, submit to arbitration, waive, receive, resign, withdraw, appeal and all other legal powers which may be necessary, and it is hereby declared ever since now valid and good whatever such attorneys do for its benefit, granting them also power to substitute this proxy and if necessary to revoke such substitutions.

THIRD: That for purposes of articles 597 and 543 of the Colombian code of Commerce the attorneys are empowered to receive service of notice and designate judicial and extrajudicial attorneys.

SIGNED BY **RANBAXY LABORATORIES LTD.** ON \_\_\_\_\_

BY Sean

**Company Secretary**  
NOTARY PUBLIC (Signature)

(To be legalized up to the Colombian Consul)

ATTESTED

Trancho

addl./Joint/Dy./Sr. Asstt./Secretary/Adm. Officer  
CHD Chamber of Commerce and Industry  
New Delhi

ATTESTED TRUE COPY



AUTHENTICATED  
AFTER EXECUTION BEFORE ME

[Signature]  
NOTARY

NEW DELHI (INDIA) 2 OCT 1999

07/66  
REPRODUCTION OF THIS DOCUMENT IS PROHIBITED  
WITHOUT THE WRITTEN PERMISSION OF THE NOTARY PUBLIC

83767  
 भारतीय न्याय के सम्बन्ध में  
 सचिव के कार्यालय में  
 सचिव के कार्यालय में  
 सचिव के कार्यालय में  
 सचिव के कार्यालय में

NOTARIES LTD  
 सचिव के कार्यालय में  
 सचिव के कार्यालय में  
 सचिव के कार्यालय में  
 सचिव के कार्यालय में

06/10/67  
 सचिव के कार्यालय में  
 सचिव के कार्यालय में  
 सचिव के कार्यालय में  
 सचिव के कार्यालय में

The undersigned Notary Public certifies that Mr. S.K. PATANARI appeared before me and signed the preceding document; that I know him personally and I am certain that he has legal capacity to grant it; that he is COMPANY SECRETARY of RANBAXY LABORATORIES LIMITED and is consequently authorized to grant such document; that the named company exists and is organized under the laws of INDIA and is domiciled in 19, Nehru Place New Delhi 110 019 India and that the act for which this document is granted is included among those which constitute the corporate object of the named company.

I am certain of all these facts because I have examined the respective documents consisting of Power of Attorney executed by M/S Ranbaxy Laboratories Ltd all of which I hereby attest.

[Signature]  
NOTARY PUBLIC (signature)

Issued and signed in

Dated

[Signature]  
**O. P. ABBOTT**  
NOTARY PUBLIC  
Patiala House Courts  
Delhi (INDIA)

2 OCT 1999

(LEGALIZATION BY COLOMBIAN CONSUL IS REQUIRED)



**ATTESTED**

[Signature]  
Addl. Joint Dy./Sr. Asstt./Secretary/Admn. Officer  
PHD Chamber of Commerce and Industry  
New Delhi



83716  
 बाह्य विभाग के सहायक सचिव/जन कल्याण  
 सचिव के कार्यालय में स्थापित किए जाने हैं।  
 The Secy. Genl. Secretary/  
 Ministry of Health and Family Welfare  
 of India, New Delhi



(किसान स्वयंसेवक)  
 (KISAN SWAYAMSEWAK)  
 जन कल्याण (जी.कल्याण)  
 Officer (O.I.)  
 जन कल्याण, नई दिल्ली  
 Ministry of Health and Family Welfare  
 New Delhi

9/11/78  
 12/11/78

Co. No. 3479

FRESH CERTIFICATE OF INCORPORATION CONSEQUENT ON CHANGE OF NAME  
IN THE OFFICE OF THE REGISTRAR OF COMPANIES DELHI AND HARYANA

[Under the Companies Act, 1956 (1 of 1956)]

IN THE MATTER OF ..... Ranbaxy Laboratories Private  
Limited, Okhla, New Delhi

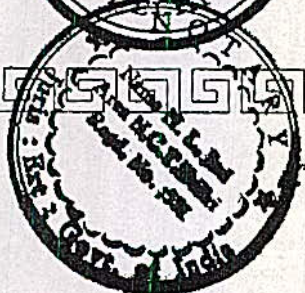
I hereby certify that ..... RANBAXY LABORATORIES PRIVATE  
LIMITED ..... which was originally incorporated on ..... SIXTEENTH  
..... day of ..... JUNE, 1961 under the Companies Act, 1956 and under the  
name Lepetit Ranbaxy Laboratories Private Limited, having duly passed the  
necessary special resolution passed on 26-9-1973 in terms of Section 21(3)  
of Companies Act, 1956, the name of the said Company is this day changed  
to Ranbaxy Laboratories Limited and this certificate is issued pursuant to  
Section 23(1) of the said Act.

Given under my hand at ..... NEW DELHI ..... this day of .....  
..... 27th ..... September ..... 1973 ..... (One Thousand Nine Hundred  
Seventy Three).

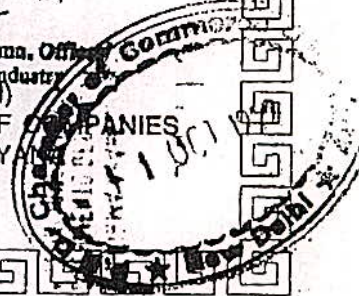


ATTESTED

Asstt. Registrar of Companies  
Delhi & Haryana  
New (Bhaji JAIN)



ATTESTED PHOTO COPY  
NOTARY U. R. DILLI



11 OCT 1973

MINISTERIO DE RELACIONES  
EXTERIORES

NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

367151

1999 OCT 19 AM 5:56

CUYA FIRMA APARECE EN EL  
DOCUMENTO DESEMPEÑA  
LAS FUNCIONES INDICADAS

JEFE DE LEGALIZACIONES  
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

PRODUCCION OFICIAL No. 99/170  
NILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA  
INTERPRETE OFICIAL  
BOGOTA, D.C. 223 DEL BUK. DE MINISTERIO



(KISHAN SINGH)  
बहामन अधिकारी (वि.स.सं.)  
Bottling Officer (O.I.)  
विदेश मंत्रालय, नई दिल्ली.  
Ministry of External Affairs  
NEW DELHI.

88722  
विदेश मंत्रालय के बहामन अधिकारी/बहामन अधिकारी  
बहामन अधिकारी (वि.स.सं.)  
The Sign of the Bottling Officer  
Secretary of the Ministry of External Affairs  
of the Government of India

12 OCT 1999

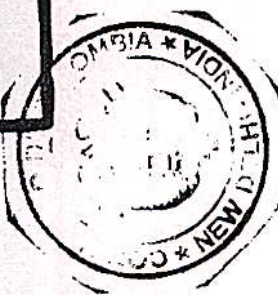
EXENTO DE IMPUESTO DE TIMBRE 72  
Y DERECHOS CONSULARES 15

CONSULADO DE COLOMBIA  
NEW DELHI

No. 1021/99  
El suscrito Consul de Colombia CERTIFICA  
que el señor... EL SI-144... S.W.A.K.V.V...  
que autoriza el presente documento, ejerce  
legitimamente, en la fecha allí expresada, las  
funciones de... de... de...  
... de... de... de...  
y que la firma y sello que en el documento  
aparecen como suyos son los que usa y  
acostumbra en sus actos oficiales.  
El consul no asume responsabilidad  
alguna por el contenido del documento.

Maria Clara Betancur

MARIA CLARA BETANCUR  
Ambassador of Colombia  
Encargado de  
Funciones Consulares



El suscrito CONSUL DE COLOMBIA el

CERTIFICA

1. Que tuvo a la vista las pruebas de que **RANBAXY LABORATORIES LIMITED** sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes \_\_\_\_\_, domiciliada en \_\_\_\_\_ existe legalmente, y que actualmente ejerce su objeto social de acuerdo con las leyes del respectivo país.
2. Que el señor \_\_\_\_\_, quien firmó el documento que precede en su carácter de \_\_\_\_\_ de dicha compañía, está autorizado para representarla en este acto y otorgar el documento.

\_\_\_\_\_  
CONSUL



ATTESTED

*Hendon*  
Asst./Joint/Dy./Sr. Asstt./Secretary/Adm. Officer  
FMO Chamber of Commerce and Industries  
New Delhi



ATTESTED TRUE COPY

*[Signature]*  
NOTARY PUBLIC  
DELHI (INDIA)

12 OCT 1999

7-749  
CUTTING

99/126

TRADUCCION OFICIAL NO:  
HILDA AGUILERA DE PINOYRITA  
INTERPRETE NO. 1  
RES 20 MAR DEL MUN. C. A. 1919

*Consulado de Colombia*  
*Nueva Delhi*

No. 41/99

LA SUSCRITA EMBAJADORA ENCARGADA DE FUNCIONES CONSULARES ANTE LA EMBAJADA DE COLOMBIA EN NUEVA DELHI, INDIA, VISTOS LOS DOCUMENTOS PRESENTADOS POR LOS INTERESADOS

**CERTIFICA:**

QUE EL SEÑOR KISHAN SWARUP, FUNCIONARIO CONSULAR DEL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE INDIA, QUIEN AUTENTICO LA FIRMA DEL SEÑOR S.K. PATAWARI, FIRMANTE DEL PRESENTE PODER, EJERCIÓ EN LA FECHA LAS FUNCIONES INDICADAS Y SU FIRMA CORRESPONDE A LA REGISTRADA EN ESTE CONSULADO; QUE LA COMPAÑIA " RANBAXY LABORATORIES LIMITED" ESTA CONSTITUIDA DE ACUERDO CON LAS LEYES DE LA INDIA Y CUMPLE SU OBJETO CONFORME A LAS MISMAS. DOMICILIADA EN DELHI INDIA; QUE EL SEÑOR S.K. PATAWARI, EN SU CARACTER DE SECRETARIO DE LA COMPAÑIA Y REPRESENTANTE LEGAL DE LA EMPRESA MENCIONADA, ESTA FACULTADO PARA FIRMAR EL PRESENTE DOCUMENTO.

DADO EN NUEVA DELHI A LOS TRECE (12) DIAS DEL MES DE OCTUBRE DE MIL NOVECIENTOS NOVENTA Y NUEVE (1.999).



*Maria Clara Betancur*  
MARIA CLARA BETANCUR  
EMBAJADORA  
Encargada de Funciones Consulares

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE Y  
DERECHOS CONSULARES: US \$107.00  
(Ciento Siete Dólares Americanos)

TRANSCUION OFICIAL NO. 94170  
HOLA AGUICIA DE PIEDRANITA  
INTERPRETE OFICIAL  
DES NO 223 DEL MIN. DE JUSTICIA

CUYA FIRMA APARECE EN EL  
DOCUMENTO DESEMPEÑA  
LAS FUNCIONES INDICADAS

JEFE DE LEGALIZACIONES  
SANTAFE DE BOGOTÁ D.C.

MAY 15 A DE 85

NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

MINISTERIO DE RELACIONES  
EXTERIORES

TRADUCCIÓN OFICIAL No.99/170 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del traductor al tiempo con la presente. Esta traducción ha sido preparada por Hilda Aguilera de Piedrahita traductora e intérprete oficial debidamente reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores y autorizada por el Ministerio de Justicia y del Derecho, por resolución número 323 de 1980.

(Se traduce un Poder otorgado por la compañía RANBAXY LABORATORIES LIMITED, ante Notario Público de Nueva Delhi, India, y el respectivo certificado notarial (sociedad) todos escritos en inglés.)

PODER

COLOMBIA

En la ciudad de Nueva Delhi, el día 12 de Octubre de mil novecientos noventa y nueve (1999), ante mi,\_\_\_\_, Notario Público, compareció \_\_\_\_ mayor de edad, y domiciliado en \_\_\_\_, y manifestó:

**PRIMERO:** Que obra en su calidad de Secretario de la Compañía RANBAXY LABORATORIES LIMITED, compañía legalmente constituida y existente de conformidad con las leyes de la India, y domiciliada en 19 Nehru Place, Nueva Delhi, 110 019 India, según lo evidencian sus estatutos, documentos que he examinado.

**SEGUNDO:** que en tal calidad otorga por el presente poder especial amplio y suficiente a DARÍO CÁRDENAS-NAVAS y/o EDUARDO CÁRDENAS CABALLERO, y/o BERNARDO P. CÁRDENAS-MARTÍNEZ, y/o JAMES VALDIRI-REYES y/o LUZ HELENA ADARVE-GOMEZ , abogados registrados de la firma

CÁRDENAS & CÁRDENAS Abogados, domiciliada en la Carrera 7 No. 71-52, Torre B, Piso 9, Santafé de Bogotá D.C., Colombia para llevar a cabo ante las correspondientes Oficinas nacionales y autoridades colombianas los trámites para obtener marcas, patentes, modelos de utilidad, dibujos y diseños industriales, depósitos de nombres comerciales y enseñas así como para tramitar renovaciones, cesiones, cambios de nombre o domicilio del propietario, renunciaciones y licencias de los mismos para cuyo fin están facultados para realizar ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para los fines indicados; para presentar solicitudes, declaraciones, reivindicaciones, formular descripciones, modificaciones, oposiciones, desistimientos y apelaciones; pagar todos los impuestos y cuotas y hacer cualesquiera otros pagos que la ley determine; recibir todos los documentos y valores con expedición del respectivo descargo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar en general todas las medidas que juzguen oportunas para la defensa y protección de la Propiedad Industrial de la compañía en el evento de infracciones, oposiciones, procesos de cancelación o anulación, imposición de multas, presentación de antecedentes ante las cortes; quedan facultados para comparecer en calidad de demandante o demandado ante los jueces competentes, tendrán derecho de transar, someterse a arbitraje, renunciar, recibir, desistir, apelar y todas las demás facultades legales que puedan requerirse, y por el presente se declara desde ahora válido y satisfactorio lo que dichos abogados hagan en nuestro beneficio, otorgándoles también poder para sustituir este poder y si fuere necesario para revocar tales sustituciones.

**TERCERO:** que para fines de los artículos 597 y 543 del Código Colombiano de

Comercio, los abogados están facultados para recibir notificaciones y para designar apoderados judiciales y extrajudiciales.

Suscrito en RANBAXY LABORATORIES LTD. El\_\_\_\_\_.

Por (Fdo.) S. K. Patwari Secretario de la Compañía

Notario Público (Firma)

(A ser legalizado ante el Cónsul Colombiano)

(SELLO A TINTA DE LA CÁMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA)

(SELLO A TINTA DE RANBAXY LABORATORIES LTD.)

(SELLO A TINTA CERTIFICANDO POR PARTE DE LA CÁMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA, NUEVA DELHI)

(SELLO NOTARIAL A TINTA O.P. ABBOT, NOTARIO, NUEVA DELHI, CERTIFICADO DE COPIA FIEL)

(SELLO NOTARIAL DE AUTENTICACIÓN DESPUÉS DE FIRMADO) 12 de Octubre, 1999

El suscrito Notario Público certifica que S.K. PATAWARI compareció ante mí y suscribió el documento que antecede; que lo conozco personalmente y estoy seguro de que tiene la facultad legal para otorgarlo; que es el Secretario de la Compañía de RANBAXY LABORATORIES LIMITED. y está en consecuencia autorizado para otorgar dicho documento; que la mencionada compañía existe y está constituida bajo las leyes de India, y su domicilio es 19 Nehru Place, Nueva Delhi, 110 019 India, y que el acto para el cual se otorga este documento está incluido entre los que constituyen el objeto social de dicha compañía.

Estoy seguro de estos hechos por haber examinado los respectivos documentos de los cuales consta el poder firmado por Ranbaxy Laboratories Ltd., de todo lo cual doy fe.

(Firmado), NOTARIO PUBLICO

Dado y firmado en

(SELLO NOTARIAL A TINTA O.P. ABBOT, NOTARIO, NUEVA DELHI) (Firmado)

12 de Octubre de 1999

(SELLO A TINTA DE RANBAXY LABORATORIES LTD.)

(Se requiere legalización por el Cónsul Colombiano)

(SELLO NOTARIAL A TINTA O.P. ABBOT, NOTARIO, NUEVA DELHI)

(SELLO A TINTA DE LA CÁMARA DE COMERCIO E INDUSTRIA)

(SELLO A TINTA CERTIFICANDO POR PARTE DE LA CÁMARA DE COMERCIO  
E INDUSTRIA, NUEVA DELHI)

(SELLO NOTARIAL A TINTA O.P. ABBOT, NOTARIO, NUEVA DELHI,  
CERTIFICADO DE COPIA FIEL)

(AL RESPALDO, FIRMA Y SELLO A TINTA DE KISHAN SWARUP,  
FUNCIONARIO CONSULAR DEL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES  
DE INDIA, QUIEN AUTENTICA LA FIRMA DE S. K. PATAWARI)

Co. No. 3479

(EMBLEMA ESTATAL)

CERTIFICADO RECIENTE DE CONSTITUCIÓN Y EXISTENCIA ORIGINADO  
POR CAMBIO DE NOMBRE

EN LA OFICINA DEL REGISTRADOR DE COMPAÑÍAS, DELHI Y HARYANA

[Bajo la Ley de Compañías, 1956 (1 de 1956)]

BAJO EL ASUNTO DE Ranbaxy Laboratories Private Limited, Okhla, Nueva Delhi

Por el presente certifico que RANBAXY LABORATORIES PRIVATE LIMITED que  
fue originalmente constituida el Dieciseis de Junio, 1961, bajo la Ley de

Compañías, y bajo el nombre Lepetit Ranbaxy Laboratories Private Limited, habiendo debidamente tramitado la resolución especial presentada el 26-9-1973 en los términos de la Sección 21/31 de la Ley de Compañías, 1956, el nombre de dicha compañía es cambiada hoy a Ranbaxy Laboratories Limited y este certificado se expide de conformidad con las Sección 23(1) de dicha Ley.

Dado bajo mi firma en NUEVA DELHI hoy 27 de Septiembre de 1973 (Mil Novecientos Setenta y Tres).

(Sello Pre-Impreso del Registrador de Compañías, Nueva Delhi)

Por: Firmado

(Sello A tinta de la Cámara de Comercio e Industria, Nueva Delhi)

Sd/-

(R.K. Jain)

Registrador Asistente de Compañías

DELHI & HARYANA

(Sello de la Cámara de Comercio e Industria, Octubre 11, 1999)

(Sello Notarial a Tinta)

(Sello Notarial de Autenticidad, Firmado, Ilegible, Notario Público)

-----  
(FIRMA Y SELLO A TINTA DE KISHAN SWARUP, FUNCIONARIO CONSULAR DEL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE INDIA)

En español, certificado No. 1021/99 por el Consulado de Colombia en Nueva Delhi. Pagado el impuesto de Timbre y Derechos Consulares por valor de US\$22.00.

Legalización de la firma del Cónsul por el Jefe de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores, No. 367151 del 19 de Octubre de 1999.

En Español, Certificación No. 41/99 por la Embajadora Encargada de Funciones Consulares de Colombia en Nueva Delhi, de fecha 12 de Octubre de 1999.

Pagados el impuesto de timbre y derechos consulares por US\$107.00.

Legalización de la firma de la Embajadora Encargada de Funciones Consulares por el Jefe de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores, No. 166455 del 15 de Mayo del 2000.

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me remito.

Santafé de Bogotá, 16 de Mayo del 2000.

NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 MAY 17 P 1:12

JEFE DE LEGALIZACIONES  
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.

*Milda Aguilera de Piedrahíta*  
TRADUCCIÓN OFICIAL No. 99/170  
MILDA AGUILERA DE PIEDRAHÍTA  
INTERPRETE OFICIAL  
RES No. 328 DEL 14 DE MARZO DE 1997

MINISTERIO DE RELACIONES  
EXTERIORES

162791

CUYA FIRMA APARECE EN EL  
DOCUMENTO DESEMPEÑA  
LAS FUNCIONES INDICADAS.

# ASSIGNMENT OF RIGHTS, TITLE AND INTEREST IN INVENTION

This is an Assignment of the following rights, title and interest (check all that apply):

- ☒ United States of America rights, title and interest in the invention  
☒ Indian rights, title and interest in the invention  
☒ Foreign (non-Indian, non-United States) rights, title and interest in the invention  
☐ United States Patent Application Serial No. \_\_\_\_\_  
Date of Execution: \_\_\_\_\_ Date of Filing: \_\_\_\_\_  
☐ United States Provisional Patent Application Serial No. \_\_\_\_\_  
☐ United States Patent No(s). \_\_\_\_\_  
☒ International (PCT) Patent Application Serial No. PCT/IB2011/053155  
☐ Other (specify) \_\_\_\_\_

Title of the Invention:

**MATRIX METALLOPROTEINASE INHIBITORS**

Inventors (assignors)

| Name                    | Address                                                                  |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Manoj Kumar KHERA       | R-511, Jalvayo Tower, Sector-56<br>122001 Gurgaon, Haryana INDIA         |
| Jitendra SATTIGERI      | N-323, Vijay Rattan Vihar, Sector 15-II<br>122001 Gurgaon, Haryana INDIA |
| Viswajanani SATTIGERI   | N-323, Vijay Rattan Vihar, Sector 15-II<br>122001 Gurgaon, Haryana INDIA |
| Neeraj Kumar YADAV      | Rohila, Lohianagar<br>206451 Farrukhabad, Uttar Pradesh<br>INDIA         |
| Kewal KUMAR             | Fattuwal Road, Mukerian<br>144211 Hoshiarpur, Punjab INDIA               |
| Abdul Rehman Abdul RAUF | Islampura, Chandur Biswa<br>443401 Buldana, Maharashtra INDIA            |
| Ian A. CLIFFE           | E-704, Arnbienc Island, NH-8<br>122001 Gurgaon, Haryana INDIA            |
| Pradip Kumar BHATNAGAR  | 300 South Balderston Drive<br>Exton, Pennsylvania 19341 USA              |

|                        |                                                                         |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Abhijit RAY            | Sector C-1, Flat No. 1408, Vasant Kunj<br>110070 New Delhi, Delhi INDIA |
| Punit SRIVASTAVA       | 1263A, Sector 15, Part – II<br>122001 Gurgaon, Haryana INDIA            |
| Sunanda Ghosh DASTIDAR | B-138, Sarita Vihar<br>110076 New Delhi, Delhi INDIA                    |

## Assignee

| Name                         | Address                                                                                 |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Ranbaxy Laboratories Limited | 12 <sup>th</sup> Floor, Devika Tower<br>06 Nehru Place<br>110019 New Delhi, Delhi INDIA |

Whereas, we, the above-identified Inventors, have invented certain new and useful improvements in the Invention identified above and described in the above-identified patent application(s) and/or patent(s) (hereinafter referred to as "Invention");

And, whereas we desire to assign our above-identified rights, title and interest in the Invention to the above-identified Assignee;

Now, this indenture witnesseth, that for good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged;

We hereby assign, sell and transfer our above-identified rights, title and interest in said Invention, said application(s) as identified above, including any divisions, continuations, and continuations-in-part thereof, and in and to any and all Letters Patent of the United States, and countries foreign thereto, which may be granted or have granted for said Invention, and in and to any and all reissues and reexaminations thereof, and in and to any and all priority rights, Convention rights, treaty rights, and other benefits accruing or to accrue to us with respect to the filing of applications for patents or securing of patents in the United States and countries foreign thereto, unto said Assignee;

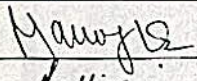
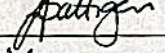
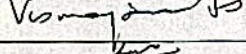
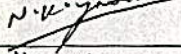
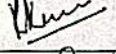
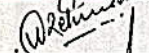
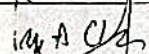
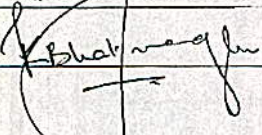
We hereby covenant that the rights and property conveyed by this Assignment are free and clear of any encumbrance, and that we have full right to convey the rights and property as expressed herein;

And we hereby authorize and request the Commissioner of Patents and Trade-marks to issue any United States Letters Patent which may issue for said Invention, and any other patent-issuing authority to issue any such Letters Patent which may issue for said Invention, directly to said Assignee, as assignee of the whole right, title and interest thereto;

And we further agree to sign and execute all necessary and lawful future documents, including applications for foreign patents, for filing divisions, continuations and continuations-in-part of said application for patent, and/or, for obtaining any reissues or reexaminations of any Letters Patent which may be granted for the aforesaid Invention, as the Assignee or its Designee(s) may from time to time require and prepare at its own expense.

And we further agree, when requested, without further charge to Assignee but at its expense, to communicate to Assignee or its representatives all facts known to us regarding the aforesaid Invention and improvements, testify in any legal proceeding, sign all papers, make all rightful oaths or declarations, and generally perform all acts, which may be necessary, desirable or convenient, to aid Assignee in securing, maintaining and enforcing patents for the aforesaid inventions and improvements in the aforesaid countries, and for vesting title thereto in Assignee.

Inventors' Signatures

| Name                    | Signature                                                                           | Date         |
|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Manoj Kumar KHERA       |  | 15/03/12     |
| Jitendra SATTIGERI      |  | 15 20/3/2012 |
| Viswajanani SATTIGERI   |  | 19/4/2012    |
| Neeraj Kumar YADAV      |  | 15/3/2012    |
| Kewal KUMAR             |  | 19/6/2012    |
| Abdul Rehman Abdul RAUF |  | 15/03/2012   |
| Ian A. CLIFFE           |  | 15/3/2012    |
| Pradip Kumar BHATNAGAR  |  | 16/4/2012    |

|                        |                |             |
|------------------------|----------------|-------------|
| Abhijit RAY            | <i>Abhijit</i> | 30 Mar 2012 |
| Punit SRIVASTAVA       | <i>Punit</i>   | 28/3/2012   |
| Sunanda Ghosh DASTIDAR | <i>Sunanda</i> | 26/3/2012   |



## INHIBIDORES DE LA METALOPROTEINASA DE MATRIZ

La presente invención se relaciona con ciertos derivados de ácido hidroxipropiónico y los procesos para la síntesis de los mismos. La invención también se relaciona con composiciones farmacológicas que contienen los compuestos de la presente invención, y métodos para el tratamiento de asma, artritis reumatoidea, COPD, rinitis, osteoartritis, artritis psoriásica, psoriasis, fibrosis pulmonar, inflamación pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda, periodontitis, esclerosis múltiple, gingivitis, aterosclerosis, ojo seco, proliferación neointimal, que conduce a la restenosis y a la insuficiencia cardíaca isquémica, ataque apopléjico, enfermedades renales, metástasis tumoral, y otros desórdenes inflamatorios caracterizados por la sobre-expresión y la sobre-activación de una metaloproteinasa de matriz utilizando los compuestos.

### Antecedentes de la invención

Las metaloproteinasas (MMPs) son una superfamilia de proteinasas (enzimas) que se presentan de forma natural y que se encuentran en la mayoría de los mamíferos. La superfamilia se compone de por lo menos 26 miembros de enzimas que contienen zinc producidas por varios tipos de células y que comparten características estructurales y funcionales. En base a consideraciones estructurales y funcionales, se ha clasificado a las proteinasas en diferentes familias y subfamilias (Vartak *et al.*, *J. Drug Targeting*, 15, 1-20 (2007); y Hopper, *FEBS*, 354, 1-6 (1994)), tales como las collagenasas (MMP-1, -8 y -13), gelatinasas (MMP-2, y -9), metaloelastasas (MMP-12), las MT-MMPs (MMP-14, -15, -16, -17, -24 y 25), matrilisinas (MMP-7 y -26), estromelisininas (MMP-3, -10 y -11) y shedasas tales como las enzimas que convierten el TNF (TACE, y ACE).

Se cree que las metaloproteinasas son importantes en los procesos fisiológicos y patológicos que involucran la remodelación, tales como enfermedades respiratorias, desarrollo embrionario, formación ósea y remodelación uterina durante la menstruación. Una función biológica principal de las MMPs es catalizar la desintegración de los tejidos conectivos o de la matriz extracelular mediante su capacidad para hidrolizar diversos componentes de tejido o matriz. Además de su papel en la degradación del tejido conectivo, las MMPs están involucradas en la activación de las (pro)formas de zimógeno de otras MMPs induciendo así la activación de MMP. También están involucradas en la biosíntesis del TNF-alfa que se encuentra implicado en varias condiciones patológicas.

La MMP-9, que pertenece a la familia de las gelatinasas, desempeña un papel importante en desórdenes inflamatorios crónicos como COPD, asma y artritis reumatoide. Se ha reportado que la concentración de MMP-9 se incrementa en enfermedades como asma, fibrosis pulmonar intersticial (IPF), síndrome de dificultad respiratoria en adultos (ARDS), y

enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD). A causa de su capacidad proteolítica, la MMP-9 ha sido involucrada en la remodelación del tejido de las vías aéreas y de los pulmones en las enfermedades inflamatorias crónicas como por ejemplo asma grave y COPD. También es probable que la MMP-9 sea fisiológicamente importante debido a su capacidad para regular la digestión de los componentes de la matriz extracelular así como también la actividad de otras proteasas y citocinas. La MMP-9 se excreta en neutrófilos, macrófagos, osteoclastos, que resultan fácilmente inducidos por las citocinas y los factores de crecimiento, y desempeña un papel en diversos procesos fisiológicos y patológicos.

La MMP-12, también conocida como elastasa o metaloelastasa de macrófago, se expresa en macrófagos activados y se ha demostrado que se secreta de macrófagos alveolares de fumadores, así como también en las células esponjosas en lesiones ateroscleróticas. Los estudios de la MMP-12 en ratones *knockout* han demostrado el desarrollo de enfisema significativo, respaldando de ese modo su papel en la COPD. La MMP-9 (gelatinasa B, 92 kDa colagenasa tipo IV) es un miembro de la familia de las MMP que se libera como una proenzima y posteriormente se activa a través de una cascada proteasa *in vivo*.

Se ha vinculado la sobre-expresión o la sobre-activación de una MMP, o un desequilibrio entre una MMP y un inhibidor tisular natural (es decir, endógeno) de una metaloproteinasa de matriz (TIMP) con una patogénesis de enfermedades caracterizadas por la desintegración del tejido conectivo o de la matriz extracelular.

La inhibición de la actividad de una o más MMPs podría resultar beneficiosa en el tratamiento de diversas enfermedades inflamatorias, autoinmunes y alérgicas, tales como, inflamación de articulaciones, inflamación del tracto GI, inflamación de la piel, remodelación de colágeno, desórdenes en la curación de heridas, etc.

El diseño y la aplicación terapéutica de los inhibidores de la MMP ha revelado que el requisito para que una molécula sea un inhibidor efectivo de la clase de enzimas MMP es un grupo funcional (por ejemplo, ácido carboxílico, ácido hidroxámico o sulfhidrilo) capaz de quelar el sitio activo del ion  $Zn^{2+}$  (Whittaker *et al.*, *Chem. Rev.*, 99; 2735-76 (1999)).

El documento WO 2004/014310 divulga procesos para la preparación de compuestos antagonistas opioides periféricos útiles para desórdenes de la motilidad gastrointestinal. El documento WO 02/060888 describe procesos para la preparación de ácidos cromanilbenzoicos. El documento WO 94/20455 divulga derivados de estirilo como inhibidores de PDE-IV útiles en la profilaxis y tratamiento de enfermedades tales como asma, en donde se presenta una respuesta inflamatoria no deseada o espasmo muscular. El documento WO 2004/110974 describe compuestos y sus derivados fisiológicamente funcionales como inhibidores de las enzimas metaloproteinasas de matriz. El documento WO 2004/113279 divulga inhibidores de la metaloproteinasa de matriz. El documento WO

2005/026120 divulga compuestos descritos como inhibidores de la metaloproteína de matriz. La Solicitud de Patente Norteamericana No. 2003/0139453 describe compuestos de ácido difluorobutírico útiles para el tratamiento de enfermedades asociadas con actividad metaloproteasa de zinc. El documento WO 2006/090235 enseña derivados de ácido 5-

5 fenilpentanoico descritos como inhibidores de metaloproteína de matriz para el tratamiento de asma y otras enfermedades. El documento WO 2008/023336 divulga ácidos carboxílicos sustituidos mediante  $\beta$ -hidroxi y amino, que actúan como inhibidores de la metaloproteína de matriz.

Se ha llevado a cabo investigación con respecto a la identificación de los inhibidores que son selectivos, por ejemplo, para algunos de los subtipos de la MMP. Un inhibidor de la MMP de selectividad mejorada evitaría efectos colaterales potenciales asociados con la inhibición de las MMPs que no están involucradas en la patogénesis de la enfermedad a tratar.

Además, el uso de inhibidores de la MMP más selectivos requeriría la administración de una cantidad menor del inhibidor para el tratamiento de la enfermedad que la que de otro modo se requeriría y, luego de la administración, se dividiría *in vivo* entre MMPs múltiples. Más aún, la administración de una cantidad menor del compuesto mejoraría el margen de seguridad entre la dosis del inhibidor requerido para la actividad terapéutica y la dosis del inhibidor en la cual se observa toxicidad.

Muchos fármacos existen como moléculas tridimensionales asimétricas, es decir, quirales, y que por lo tanto tendrán varios estereoisómeros dependiendo del número de centros quirales presentes. La importancia de evaluar nuevas entidades químicas que tienen centros quirales como isómeros individuales reside en entender su efecto sobre los aspectos farmacológicos y toxicológicos. A menudo se encuentran diferencias farmacodinámicas, farmacocinéticas y/o toxicológicas entre enantiómeros / diastereómeros. Aunque los mediadores fisiológicos naturales son aquirales, según su ambiente diana, sus receptores/enzimas podrían demostrar una preferencia por solamente un enantiómero óptimamente puro de agonistas, antagonistas o inhibidores. Desde un punto de vista farmacocinético, la quiralidad podría tener influencia sobre la absorción, distribución, metabolismo y eliminación del fármaco. Los isómeros individuales puros podrían también ofrecer ventajas en términos de estos parámetros farmacocinéticos permitiendo de esa forma un mejor desarrollo de esas moléculas como fármacos candidatos. También se sabe que la quiralidad tiene un efecto significativo en las propiedades fisicoquímicas y que la cristalinidad de una molécula quiral a su vez tiene efectos profundos sobre la farmacocinética y desarrollo de la molécula. Además de los mencionados precedentemente, los principios regulatorios guían hacia el desarrollo de preferentemente isómeros individuales como fármacos candidatos par evitar cualquier problema farmacológico, farmacocinético y toxicológico que pudiera

surgir debido a las interacciones de un isómero no deseado con dianas moleculares no deseadas.

En este contexto, las estrategias de síntesis para producir isómeros individuales puros ofrecen ventajas sobre las técnicas analíticas de separación de isómeros no solamente en términos de costo y eficiencia sino también en que se pueden preparar cantidades mayores de compuesto para elaborar el análisis farmacéutico. De este modo, los compuestos de la presente invención, que son isómeros quirales individuales, tienen potencia mejorada, farmacocinética mejorada y/o propiedades fisicoquímicas mejoradas en comparación con los compuestos racémicos.

La presente invención está dirigida a subsanar problemas encontrados en la técnica.

#### Resumen de la invención

La presente invención proporciona algunos derivados de ácido hidroxipropiónico, los cuales actúan como inhibidores de la metaloproteinasa de matriz, procesos correspondientes para la síntesis de los compuestos de la presente invención y composiciones farmacéuticas que los contienen. La presente invención se relaciona con inhibidores de la metaloproteinasa de matriz útiles como agentes terapéuticos o profilácticos efectivos para el tratamiento de diversas enfermedades inflamatorias, autoinmunes y alérgicas, y otros desórdenes inflamatorios caracterizados por la sobre-expresión y la sobre-activación de una metaloproteinasa de matriz utilizando los compuestos.

La presente invención divulga una nueva clase de compuestos que son inhibidores duales de la MMP-9/12 y que tienen perfiles de actividad deseados. Los compuestos de esta invención tienen potencia y/o selectividad beneficiosas.

Se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos junto con los vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, las cuales pueden ser utilizadas para el tratamiento o la prevención de enfermedades inflamatorias o autoinmunes. Estas composiciones farmacéuticas pueden administrarse o coadministrarse a través de una amplia variedad de vías que incluyen, por ejemplo, vía oral, tópica, rectal, intranasal o parenteral. La composición puede también administrarse o coadministrarse en formas de dosificación de liberación lenta.

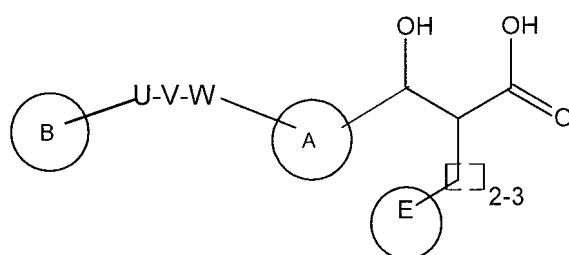
A pesar de que se muestran los enantiómeros específicos a manera de ejemplo, también se proporcionan los racematos, diastereómeros, sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos farmacéuticamente aceptables, que tienen el mismo tipo de actividad. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, con excipientes opcionalmente incluidos.

Se pueden utilizar cantidades terapéuticamente efectivas de uno o más compuestos de la presente invención en combinación con uno o más agentes terapéuticos, por ejemplo, otros agentes antiinflamatorios, agonistas beta, agentes antihipertensivos, agentes inmunosupresores y agentes antiinfecciosos.

5 Se detallarán otros objetos en la descripción que sigue y en parte resultará claro a partir de la descripción o podrá aprenderse mediante la práctica de la invención.

### Descripción detallada de la invención

De conformidad con un aspecto, se proporcionan compuestos que tienen la estructura de la Fórmula I:



**Formula I**

incluyendo racematos, enantiómeros y diastereómeros de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

$\textcircled{A}$  puede seleccionarse de fenilo, fluorofenilo, heteroarilo o heterociclilo;

15  $U$  puede seleccionarse de enlace,  $-\text{NH}-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-$ ,  $-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $-\text{C}(=\text{S})-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{SO}_2-$  o  $-\text{S}-$  en donde  $n$  puede ser cero o un entero entre 1 y 2;

$V$  puede seleccionarse de enlace,  $-\text{NH}-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-$ ,  $-\text{C}(=\text{S})-$  o  $-\text{SO}_2-$ ;

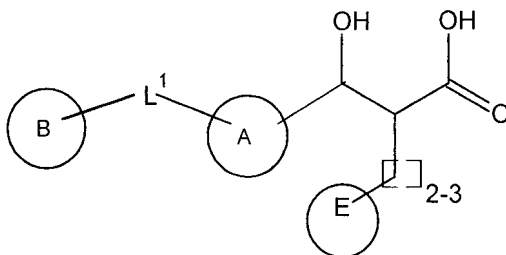
$W$  puede seleccionarse de enlace,  $-\text{NH}-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-$ ,  $-(\text{CH}_2)_n-$ ,  $-\text{C}(=\text{S})-$ ,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$  o  $-\text{SO}_2-$ ;

20  $\textcircled{B}$  puede seleccionarse de arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo, cada uno de los cuales puede ser además sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de  $R^1$ ;

25  $R^1$  puede seleccionarse de alquilo, alquenilo, alquinilo, ciano, nitro, halógeno, halógeno- $\text{C}_1\text{-C}_6$  alquilo, halógeno- $\text{C}_1\text{-C}_6$  alcoxi, azido, tiol, alquiltiol,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-OR}_f$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{-R}_f$ ,  $-\text{COOR}_f$ ,  $-\text{NR}_f\text{R}_q$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-C}(=\text{O})\text{NR}_f\text{R}_q$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-NHC}(=\text{O})\text{-R}_f$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-C}(=\text{O})\text{-NR}_f\text{R}_q$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{NHC}(=\text{O})\text{NR}_f\text{R}_q$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-O-C}(=\text{O})\text{-R}_f$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{-NH-C}(=\text{O})\text{-R}_f$  o  $-(\text{CH}_2)_n\text{S}(=\text{O})_m\text{-NR}_f\text{R}_q$  {en donde  $R_f$  y  $R_q$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, cicloalquilarilo, heteroarilo, heterociclilo, alquilarilo, alquilheteroarilo y alquilheterociclilo,  $n$  es como se definió antes y  $m$  es un entero 0-2};

(E) puede seleccionarse de heteroarilo o heterociclilo.

De conformidad con otro aspecto, se proporcionan compuestos que tienen la estructura de la Fórmula Ia:



**Formula Ia**

5

incluyendo racematos, enantiómeros y diastereómeros de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

(A) puede seleccionarse de fenilo, fluorofenilo, heteroarilo o heterociclilo;

10  $L^1$  puede seleccionarse de enlace,  $-(CH_2)_n-$ ,  $-NHCO(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_nC(=O)NH-$ ,  $-NHC(=O)NH-$ ,  $-SO_2NH-$ ,  $-NHSO_2-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-NHC(=O)(O)-$ ,  $-O-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_nO-$ ,  $-(CH_2)_nOC(=O)NH-$ ,  $-C(=S)NH-$ ,  $-NHC(=S)-$  o  $-NHC(=S)NH-$  en donde n puede ser cero o un entero entre 1 y 2;

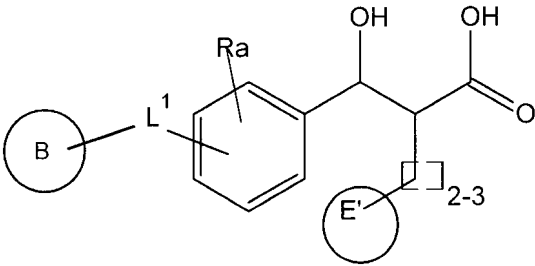
15 (B) puede seleccionarse de arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo, cada uno de los cuales puede ser además sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de  $R^1$ ;

20  $R^1$  puede seleccionarse de alquilo, alquenilo, alquinilo, ciano, nitro, halógeno, halógeno- $C_1-C_6$  alquilo, halógeno- $C_1-C_6$  alcoxi, azido, tiol, alquiltiol,  $-(CH_2)_n-OR_f$ ,  $-C(=O)-R_f$ ,  $-COOR_f$ ,  $-NR_fR_q$ ,  $-(CH_2)_n-C(=O)NR_fR_q$ ,  $-(CH_2)_n-NHC(=O)-R_f$ ,  $-(CH_2)_n-O-C(=O)-NR_fR_q$ ,  $(CH_2)_n-NHC(=O)NR_fR_q$ ,  $-(CH_2)_n-O-C(=O)-R_f$ ,  $-(CH_2)_n-NH-C(=O)-R_f$  o  $-(CH_2)_nS(=O)_m-NR_fR_q$  {en donde  $R_f$  y  $R_q$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, cicloalquilarilo, heteroarilo, heterociclilo, alquilarilo, alquilheteroarilo y alquilheterociclilo, n es como se definió antes y m es un entero 0-2};

(E) puede seleccionarse de heteroarilo o heterociclilo.

25 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula Ib:

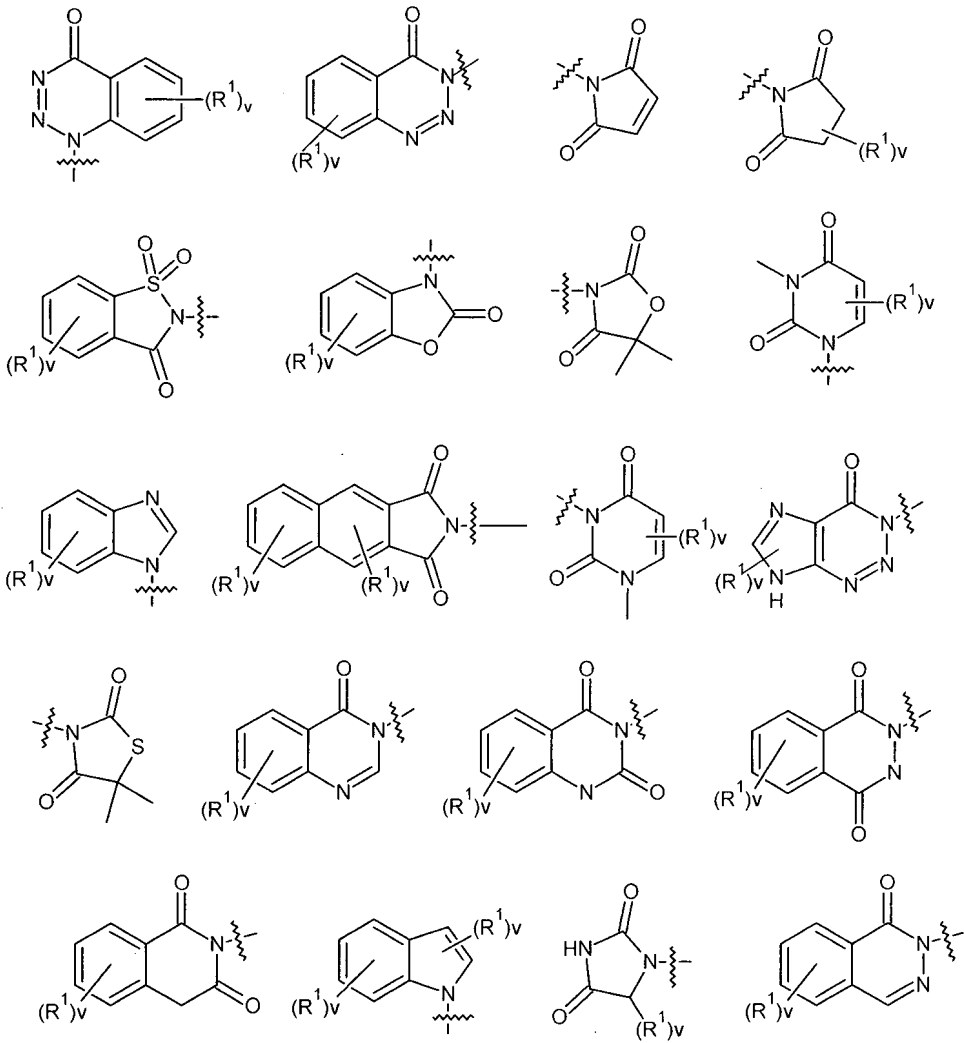
7



Formula Ib

incluyendo racematos, enantiómeros y diastereómeros del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

5  puede seleccionarse de heteroarilo o heterociclilo mono, bi o policíclico seleccionado de los siguientes:

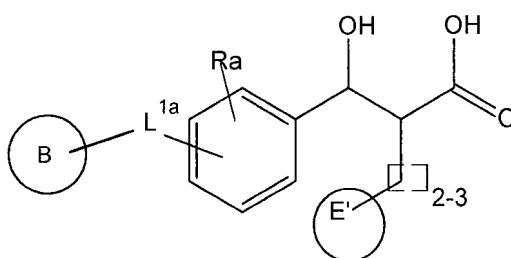


en donde R<sup>1</sup> es como se definió antes y v puede ser cero o un entero entre 1-4;

Ra puede ser hidrógeno o flúor;

L<sup>1</sup> y  son como se definió antes.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula Ic:



**Formula Ic**

incluyendo racematos, enantiómeros y diastereómeros del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

5  $L^{1a}$  se selecciona de  $S(O)_n$ ,  $NHCO(CH_2)_n$  y  $NHCO(O)$ ;

$R_a$ ,  y  son como se definió antes.

También se proporcionan los enantiómeros, diastereómeros, isómeros rotativos, *N*-  
 óxidos, polimorfos, sales farmacéuticamente aceptables y solvatos farmacéuticamente  
 10 aceptables de estos compuestos, prodrugas y metabolitos que tienen el mismo tipo de  
 actividad, así como también composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos,  
 sus metabolitos, enantiómeros, diastereómeros, isómeros conformacionales, *N*-óxidos,  
 polimorfos, solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en combinación  
 con un vehículo farmacéuticamente aceptable y excipientes opcionalmente incluidos.

15 En una modalidad, la invención comprende compuestos de la Fórmula (I), que pueden  
 incluir, de manera no taxativa, los siguientes, por ejemplo:

Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-{4-[(4-clorofenil)sulfinil]fenil}(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-  
 benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 1);

20 Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-{4-[(4-clorofenil)sulfonyl]fenil}(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-  
 benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 2);

Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-{4-[(3,4-difluorofenil)sulfinil]fenil}(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-  
 benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 3);

Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-{4-[(2,3-diclorofenil)sulfinil]fenil}(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-  
 benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 4);

25 Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-{4-[(2,4-dimetilfenil)sulfinil]fenil}(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-  
 benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 5);

Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-{4-[(4-fluorofenil)sulfonyl]fenil}(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-  
 benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 6);

30 Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-{4-[(3,4-difluorofenil)sulfonyl]fenil}(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-  
 benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 7);

Ácido 2-[[4-[(2,3-diclorofenil)sulfonil]fenil](hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 8);

Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-{4-[(2,4-dimetilfenil)sulfonil]fenil}(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 9);

5      Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(4-etilfenil)carbonil]amino}fenil)(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 10);

Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(4-clorofenil)carbonil]amino}fenil)(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 11);

10      Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(3,4-diclorofenil)carbonil]amino}fenil)(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 12);

Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-hidroxi(4-{[(4-metoxifenil)carbonil]amino}fenil)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 13);

Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-hidroxi(4-{[(3-metoxifenil)carbonil]amino}fenil)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 14);

15      Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-hidroxi(4-{[(4-metilfenil)carbonil]amino}fenil)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 15);

Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(4-fluorofenil)carbonil]amino}fenil)(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 16);

20      Ácido (2*S*)-2-{(*S*)-hidroxi[4-({[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)fenil]metil}-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 17);

Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-hidroxi(4-{[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)carbonil]amino}fenil)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 18);

Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(3-cloro-4-fluorofenil)carbonil]amino}fenil)(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 19);

25      Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-hidroxi{4-[(fenilcarbonil)amino]fenil}metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 20);

Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-hidroxi(4-{[(4-propilfenil)carbonil]amino}fenil)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 21);

30      Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-hidroxi{4-[(fenoxicarbonil)amino]fenil}metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 22);

Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-hidroxi{4-[(fenilacetil)amino]fenil}metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 23);

Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(2,4-diclorofenil)carbonil]amino}fenil)(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 24);

35      Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-hidroxi(4-{[(2-metilfenil)carbonil]amino}fenil)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 25);

Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(2-fluorofenil)carbonil]amino}fenil)(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 26);

- Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(3-clorofenil)carbonil]amino}fenil)(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 27);
- Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-hidroxi(4-{[(3-metilfenil)carbonil]amino}fenil)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 28);
- 5      Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(3-fluorofenil)carbonil]amino}fenil)(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 29);
- Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(2,6-dimetoxifenil)carbonil]amino}fenil)(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 30);
- 10      Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-{4-[(ciclopentilcarbonil)amino]fenil}(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 31);
- Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-hidroxi(4-{[(2,4,5-trifluoro-3-metoxifenil)carbonil]amino}fenil)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 32);
- Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-hidroxi(4-{[(2,3,4-trifluorofenil)carbonil]amino}fenil)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 33);
- 15      Ácido (2*S*)-2-{(*S*)-hidroxi[4-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)fenil]metil}-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 34);
- Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(3,5-dimetoxifenil)carbonil]amino}fenil)(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 35);
- 20      Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(2,3-difluorofenil)carbonil]amino}fenil)(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 36);
- Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(3,5-diclorofenil)carbonil]amino}fenil)(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 37);
- Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(2,4-difluorofenil)carbonil]amino}fenil)(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 38);
- 25      Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(2,6-difluorofenil)carbonil]amino}fenil)(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 39);
- Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-hidroxi(4-{[(2-metoxifenil)carbonil]amino}fenil)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 40);
- 30      Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-{4-[(ciclohexilcarbonil)amino]fenil}(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 41);
- Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(4-etoxifenil)carbonil]amino}fenil)(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 42);
- Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(3,4-difluorofenil)carbonil]amino}fenil)(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 43);
- 35      Ácido (2*S*)-2-{(*S*)-hidroxi[4-({[4-(trifluorometoxi)fenil]carbonil}amino)fenil]metil}-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 44);
- Ácido (2*S*)-2-{(*S*)-hidroxi[4-({[3-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)fenil]metil}-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 45);

- Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-[4-({[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)fenil](hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 46);
- 5      Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(3-cloro-2,6-difluorofenil)carbonil]amino}fenil)(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 47);
- Ácido (2*S*)-2-{(*S*)-hidroxi[4-({[4-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)fenil]metil}-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 48);
- Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(2,5-difluorofenil)carbonil]amino}fenil)(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 49);
- 10      Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(2,3-difluoro-4-metilfenil)carbonil]amino}fenil)(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 50);
- Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-[4-({[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)fenil](hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 51);
- 15      Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-{4-[(ciclopropilcarbonil)amino]fenil}(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 52);
- Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(2-etilfenil)carbonil]amino}fenil)(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 53);
- Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-hidroxi(4-{[(4-metoxifenil)acetil]amino}fenil)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 54);
- 20      Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-{4-[(ciclobutilcarbonil)amino]fenil}(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 55);
- Ácido (2*S*)-2-{(*S*)-hidroxi[4-(4-metoxifenoxi)fenil]metil}-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 56);
- 25      Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(3-cloro-4-fluorofenoxi)fenil](hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 57);
- Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(4-cloro-3-metilfenoxi)fenil](hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto no. 58);
- 30      Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)fenil](hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 59);
- Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(4-fluorofenoxi)fenil](hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 60);
- Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(3,4-difluorofenoxi)fenil](hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 61);
- 35      Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(2-clorofenoxi)fenil](hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 62);
- Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(3-clorofenoxi)fenil](hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 63);
- Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(2,6-difluorofenoxi)fenil](hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 64);

Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(2,5-diclorofenoxi)fenil](hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 65);

Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(2-cloro-4-fluorofenoxi)fenil](hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 66);

5      Ácido (2*S*)-2-{(*S*)-hidroxi[4-(3-metoxifenoxi)fenil]metil}-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 67);

Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(2-cloro-4-metoxifenoxi)fenil](hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 68);

10      Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil](hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 69);

Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-[3-fluoro-4-(4-metilfenoxi)fenil](hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 70);

Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-[3-fluoro-4-(3-metilfenoxi)fenil](hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 71);

15      Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(3,4-dimetilfenoxi)-3-fluorofenil](hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 72);

Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(3,4-diclorofenoxi)-3-fluorofenil](hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 73);

20      Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(4-*tert*-butilfenoxi)-3-fluorofenil](hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 74);

Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-[3-fluoro-4-(4-metoxifenoxi)fenil](hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 75);

incluyendo racematos, enantiómeros y diastereómeros de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25      En otro aspecto, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden cantidades terapéuticamente efectivas de uno o más compuestos aquí descritos junto con uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, se proporcionan compuestos de acuerdo con la Fórmula I/Ia/Ib/Ic para su uso en medicina.

30      En otro aspecto, se proporcionan compuestos de acuerdo con la Fórmula I/Ia/Ib/Ic para su uso en el tratamiento o prevención de varias enfermedades inflamatorias y alérgicas que comprende administrarlos a un mamífero que necesita el tratamiento o prevención.

En otro aspecto, se proporcionan compuestos de acuerdo con la Fórmula I/Ia/Ib/Ic en donde las varias enfermedades inflamatorias o alérgicas son asma, artritis reumatoidea, 35 COPD, rinitis, osteoartritis, artritis psoriásica, psoriasis, fibrosis pulmonar, inflamación pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda, periodontitis, esclerosis múltiple,

gingivitis, aterosclerosis, ojo seco, proliferación neointimal asociada con restenosis e insuficiencia cardíaca isquémica, ataque apopléjico, enfermedad renal o metástasis tumoral.

En otro aspecto, la presente invención se relaciona con la dosis terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I/Ia/Ib/Ic en combinación con uno o más de otros  
5 agentes terapéuticos utilizados para el tratamiento de varias enfermedades inflamatorias y alérgicas. Los ejemplos de dichos agentes terapéuticos incluyen, de manera no taxativa:

- 1) Agentes antiinflamatorios, experimentales o comerciales (i) tales como agentes antiinflamatorios no esteroidales piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos, fenamatos, pirazolonas, salicilatos, inhibidores de la fosfodiesterasa incluyendo  
10 inhibidores de la PDE-4, inhibidores de la p38 MAP quinasa/catepsina, antagonistas de CCR-3, inhibidores iNOS, inhibidores de triptasa y elastasa, antagonistas de integrina beta-2, inhibidores de adhesión celular (especialmente ICAM), agonistas de adenosina 2; (ii) inhibidores leucotrienos LTC4/LTD4/LTE4/LTB4, inhibidores de 5-lipoxigenasa y antagonistas de los  
15 receptores del PAF; (iii) inhibidores de la Cox-2; (iv) otros inhibidores de la MMP; (v) inhibidores de interleucina-I; (vi) corticosteroides tales como alclometasona, amcinonida, amelometasona, beclometasona, betametasona, budesonida, ciclesonida, clobetasol, cloticasona, ciclometasona, deflazacort, deprodona, dextbudesonida, diflorasona, difluprednato, fluticasona, flunisolida,  
20 halometasona, haloperedona, hidrocortisona, hidrocortisona, metilprednisolona, mometasona, prednicarbat, prednisolona, rimexolona, tixocortol, triamcinolona, ulobetasol, rofleponida, GW 215864, KSR 592, ST-126, dexametasona y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los corticosteroides preferidos incluyen, por ejemplo, flunisolida, beclometasona, triamcinolona,  
25 budesonida, fluticasona, mometasona, ciclesonida, y dexametasona;
- 2) Agonistas-beta, experimentales o comerciales (i) los agonistas  $\beta_2$  adecuados incluyen, por ejemplo, uno o más de entre albuterol, salbutamol, biltolterol, pirbuterol, levosalbutamol, tulobuterol, terbutalina, bambuterol, metaproterenol, fenoterol, salmeterol, carmoterol, arformoterol, formoterol, y las sales o solvatos  
30 farmacéuticamente aceptables de los mismos; se podrían seleccionar uno o más agonistas- $\beta_2$  de aquellos de la técnica o que se descubran posteriormente; (ii) los agonistas- $\beta_2$  podrían incluir uno o más compuestos descritos en, por ejemplo, las Patentes Norteamericanas Nos. 3,705,233; 3,644,353; 3,642,896; 3,700,681; 4,579,985; 3,994,974; 3,937,838; 4,419,364; 5,126,375; 5,243,076; 4,992,474; y  
35 4,011,258;

- 3) Agentes antihipertensivos, (i) inhibidores de la ACE, por ejemplo, enalapril, lisinopril, valsartán, telmisartán y quinapril; (ii) antagonistas y agonistas de los receptores de angiotensina II, por ejemplo, losartán, candesartán, irbesartán, valsartán y eprosartán; (iii)  $\beta$ -bloqueadores; y (iv) bloqueadores del canal de calcio;
- 4) Agentes inmunosupresores, por ejemplo, ciclosporina, azatioprina y metotrexato, corticosteroides antiinflamatorios; y
- 5) Agentes antiinfecciosos (por ej. antibióticos, antivirales).

#### Definiciones

Las siguientes definiciones se aplican a los términos en la forma que se utilizan en la presente:

El término “*alquilo*” se refiere a una cadena de hidrocarburo completamente saturada recta o ramificada que está opcionalmente sustituida por uno o más halógenos, y que tiene de 1 a 20 átomos de carbono salvo que se especifique de otro modo. Este término se puede ejemplificar mediante grupos tales como metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *t*-butilo, *n*-hexilo, *n*-decilo, *n*-tetradecilo, trifluorometilo, cloroetilo, y similares.

El término “*alquenilo*”, salvo que se especifique de otro modo, se refiere a un grupo de hidrocarburo insaturado ramificado o no ramificado que contiene al menos un doble enlace con geometría *cis* o *trans* y que preferiblemente tiene de 2 a 20 átomos de carbono. Entre los ejemplos de grupo alquenilo, se incluyen etenilo, 2-propenilo e isopropenilo.

El término “*cicloalquilo*” se refiere a un grupo cíclico no aromático que tiene de 3 a 20 átomos de carbono en el anillo y que forma de uno a tres anillos y que puede opcionalmente contener uno o más enlaces olefínicos. Los sistemas de anillos policíclicos puede ser tener una configuración tipo espiro, fusionada o puente. Los grupos cicloalquilo incluyen, a manera de ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, adamantilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octano, triciclo[3.3.1.1]decano, y similares.

El término “*arilo*” se refiere a un sistema aromático que tiene de 6 a 14 átomos de carbono y hasta tres anillos que pueden ser fusionados o unidos directamente. Entre los ejemplos representativos de grupo arilo, se incluyen, de manera no taxativa, fenilo, bifenilo, naftilo, fenantreno, antracenilo, azulenilo e indanilo. El grupo arilo puede también comprender uno o más anillos que no son completamente aromáticos y ejemplos de dicho sistema son indano, indeno, 2,3-dihidrobenzofurano y 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno.

El término “*heteroarilo*” se refiere a un sistema aromático que tiene de 5 a 14 átomos de carbono y hasta tres anillos, que pueden ser fusionados o unidos directamente, y que

contiene de uno a ocho heteroátomos seleccionados de N, O y S. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen piridinilo, quinolinilo, oxazolilo, imidazolilo, pirrolilo, tiofenilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, benzoimidazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, tienilo, isoxazolilo, triazinilo, furanilo, benzofuranilo, indolilo, 5 benzotiazolilo, benzoxazolilo, y similares.

El término “*heterociclilo*” se refiere a un sistema de anillos no aromático monocíclico o policíclico, que puede ser tipo fusionado, espiro o puente, que tiene de 3 a 12 átomos en el anillo y hasta 8 heteroátomos seleccionados de N, O y S. Los ejemplos de sistemas de anillos heterociclicos incluyen piperidina, morfolina, piperazina, isoquinolina, oxazolidina, 10 tetrahydrofurano, dihydrofurano, dihidropiridina, dihidroisoxazol, dihydrobenzofurano, azabicyclohexano, dihydroindol, tetrahydroquinolina, pirrolidina, azepina, azetidina, aziridina, tetrahydropiridina, benzotiazina, benzoxazinilo, isoindolina, azabicyclo[3.1.0]hexilo, fenoxazina, tetrahydropirano, 1,4-dioxano, y similares.

Los términos “*cicloalquilalquilo*”, “*arilalquilo*”, “*heteroarilalquilo*”, 15 “*heterociclilalquilo*”, se refieren, respectivamente, a grupo cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo unido al resto de la molécula *vía* un grupo alquilo.

El término “*amino*” se refiere a -NH<sub>2</sub>.

El término “*alcoxi*” denota el grupo O-alquilo, en donde alquilo es como se definió antes.

20 El término “*halógeno*” o “*halo*” se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

El término “*halógeno-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo*” se refiere a un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de los cuales uno o más hidrógeno(s) es/son reemplazado(s) por halógeno;

El término “*halógeno-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi*” se refiere a un átomo de halógeno enlazado a un grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. Los ejemplos de dichos grupos incluyen trifluorometoxi, triclorometoxi, 25 difluorometoxi, fluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2-bromoetoxi, etc.

El término “*hidroxilo*” o “*hidroxi*” se refiere a -OH.

El término “*tiol*” se refiere al grupo -SH.

El término “*alquiltiol*” se refiere al grupo tiol cuando el hidrógeno se reemplaza por alquilo, por ejemplo, metiltio, etiltio, propiltio, *t*-butiltio, ciclopropiltio, y similares.

30 El término “*ciano*” se refiere a C≡N.

El término “*azido*” se refiere a N=N=N.

El término “*grupo saliente*” se refiere a grupos que exhiben o potencialmente exhiben las propiedades de ser inestables bajo las condiciones sintéticas y también de ser rápidamente separados de productos sintéticos bajo condiciones definidas. Los ejemplos de grupos

salientes incluyen, de manera no taxativa, halógeno (esto es, F, Cl, Br, I), triflatos, tosilato, mesilatos, alcoxi, tioalcoxi o radicales hidroxí y similares.

El término “*grupos protectores*” se refiere a porciones que evitan la reacción química en una ubicación de una molécula que se pretende dejar desafectada durante la modificación química de esa molécula. Salvo que se especifique de otro modo, los grupos protectores podrían utilizarse sobre grupos, tales como hidroxí, amino o carboxí. Los ejemplos de grupos protectores se encuentran en T.W. Greene y P.G.M. Wuts, “*Protective Groups in Organic Synthesis*”, 2ª Ed., *John Wiley and Sons*, Nueva York, N.Y. Las especies de los grupos protectores carboxílicos, grupos protectores amino o grupos protectores hidroxí que se emplean no son críticas, en la medida en que las porciones/la porción derivada sea/sean estable(s) a las condiciones de reacciones posteriores y puedan ser removidas sin desorganizar el resto de la molécula.

Los compuestos descritos en la presente pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos y de este modo presentarse como diastereómeros. Estos compuestos también pueden existir como conformeros/rotámeros. Todas esas formas isoméricas de estos compuestos se incluyen en la presente. Cada carbono estereogénico puede ser de la configuración *R* o *S*. Aunque los compuestos específicos ejemplificados en esta solicitud pueden ilustrarse en una configuración estereoquímica particular, se prevén los compuestos que tienen ya sea la estereoquímica opuesta en cualquier centro quiral dado o las mezclas de los mismos.

El término “*sales farmacéuticamente aceptables*”, que forman parte de esta invención, incluye las sales de la porción de ácido carboxílico, que podrán prepararse reaccionando el compuesto con la base apropiada para proporcionar las correspondientes sales de adición de base. Los ejemplos de dichas bases son hidróxido de metal alcalino incluyendo hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metal alcalino térreos tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de calcio. Además, también se encuentran incluidas las sales de bases orgánicas tales como lisina, arginina, guanidina, etanolamina, colina y similares; bases inorgánicas, por ejemplo, amoníaco o sales de amoníaco sustituidas. En donde resultare apropiado, los compuestos de la presente invención también pueden formar las sales de adición de ácido tratando esos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, hidrohaluros tales como clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato; otros ácidos minerales y sus sales correspondientes tales como sulfato, nitrato, fosfato, etc.; y alquilo y mono-arilsulfonatos tales como etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato; y otros ácidos orgánicos y sus sales correspondientes tales como acetato, tartarato, maleato, succinato, citrato, etc. Las formas de sales difieren del compuesto descrito en la presente en ciertas propiedades físicas tales como solubilidad, pero las sales de otro modo resultan equivalentes para el propósito de esta invención.

El término “*solvatos farmacéuticamente aceptables*” se refiere a solvatos con agua (es decir, hidratos) o solventes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo solvatos con etanol y similares. Dichos solvatos también están comprendidos dentro del alcance de la divulgación. Más aún, algunas de las formas cristalinas para los compuestos descritos en la presente pueden existir como *polimorfos* y como tales se pretende incluirlos en el alcance de la divulgación.

El término “*polimorfos*” incluye todas las formas cristalinas así como también las formas amorfas para los compuestos descritos en la presente y como tales se encuentran incluidos en la presente invención.

El término “*vehículos farmacéuticamente aceptables*” busca incluir material de encapsulación o auxiliar de formulación de cualquier tipo, no tóxico, sólido inerte, semi-sólido o líquido de relleno, diluyente.

El término “*farmacéuticamente aceptable*” significa aprobado por la agencia regulatoria del gobierno federal o de un estado, o enlistado en la Farmacopea de los EE.UU. u otras farmacopeas generalmente reconocidas para uso en animales, y más especialmente en seres humanos.

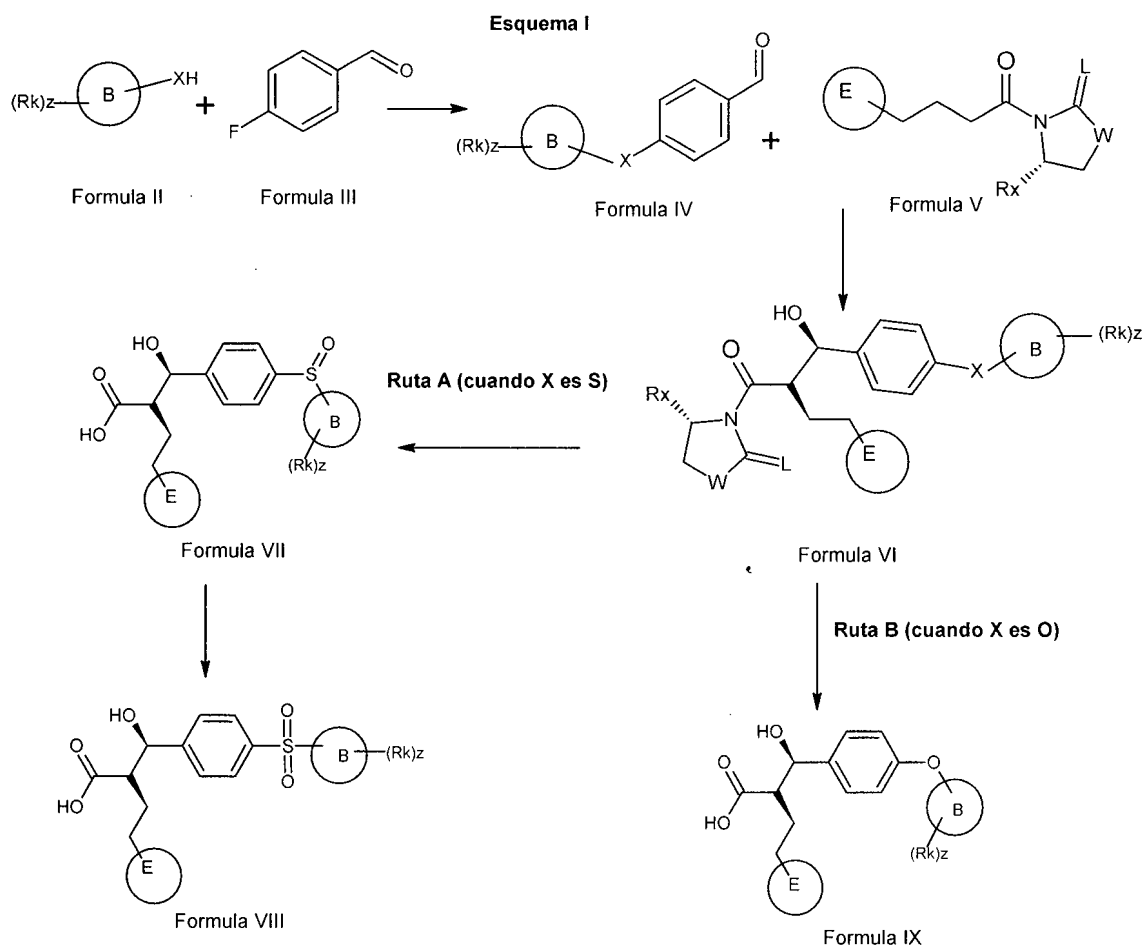
Los ejemplos de condiciones inflamatorias y desórdenes autoinmunes en los cuales los compuestos de la invención tienen potencialmente efectos beneficiosos en métodos de tratamiento pueden incluir, de manera no taxativa, enfermedades del tracto respiratorio tales como asma (incluyendo reacciones asmáticas inducidas por alérgenos), fibrosis quística, bronquitis (incluyendo bronquitis crónica), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), síndrome de dificultad respiratoria en adultos (ARDS), inflamación pulmonar crónica, rinitis y desórdenes inflamatorios del tracto respiratorio superior (URID), lesión pulmonar inducida por ventilación, silicosis, sarcoidosis pulmonar, fibrosis pulmonar idiopática, displasia broncopulmonar, artritis, por ejemplo, artritis reumatoidea, osteoartritis, artritis infecciosa, artritis psoriásica, artritis traumática, artritis rubéola, síndrome de Reiter, artritis gotosa y falla protésica de articulación, gota, sinovitis aguda, espondilitis y condiciones inflamatorias no articulares, por ejemplo, síndrome de disco intervertebral con hernia /quebrado / con prolapso, bursitis, tendinitis, síndrome tenosinovítico, fibromiálgico y otras condiciones inflamatorias asociadas con luxación de ligamentos y tensión musculoesquelética regional, desórdenes inflamatorios del tracto gastrointestinal, por ejemplo, colitis ulcerativa, diverticulitis, enfermedad de Crohn, enfermedades intestinales inflamatorias, síndrome intestinal irritable y gastritis, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, escleroderma, exocrinopatía autoinmune, encefalomielitis autoinmune, diabetes, angiogénesis tumoral y metástasis, cáncer incluyendo carcinoma de mamas, colon, recto, pulmón, riñón, ovario, estómago, útero, páncreas, hígado, oral, laríngeo y de próstata,

melanoma, leucemia aguda y crónica, enfermedad periodontal, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, epilepsia, degeneración muscular, hernia inguinal, degeneración retinal, retinopatía diabética, degeneración macular, hernia inguinal, inflamación ocular, enfermedades de reabsorción ósea, osteoporosis, osteopetrosis, reacción injerto contra huésped, rechazos de trasplantes, sepsis, endotoxemia, síndrome de shock tóxico, tuberculosis, neumonía organizativa intersticial y criptogénica común, meningitis bacteriana, caquexia sistémica, caquexia secundaria a infección o maligna, caquexia secundaria a síndrome de inmunodeficiencia adquirida (AIDS), malaria, lepra, leishmaniasis, enfermedad de Lyme, glomerulonefritis, glomeruloesclerosis, fibrosis renal, fibrosis de hígado, pancreatitis, hepatitis, endometriosis, dolor, por ejemplo, asociado con la inflamación y/o trauma, enfermedades inflamatorias de la piel, por ejemplo, dermatitis, dermatosis, úlceras dérmicas, psoriasis, eczema, vasculitis sistémica, demencia vascular, trombosis, aterosclerosis, restenosis, lesión de reperfusión, calcificación de la placa, miocarditis, aneurisma, ataque apopléjico, hipertensión pulmonar, remodelación ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca. Los técnicos en la materia podrán apreciar que la referencia de la presente al tratamiento se extiende a la profilaxis así como también al tratamiento de condiciones establecidas.

Los compuestos divulgados en la presente pueden prepararse, por ejemplo, mediante técnicas bien conocidas en la síntesis orgánica y que son familiares para aquellos normalmente versados en la técnica de esta invención. Además, los procesos descritos en la presente pueden permitir la síntesis de los compuestos de la presente invención. No obstante, estos no serán los únicos medios por medio de los cuales podrán sintetizarse los compuestos descritos en la invención. Además, las varias etapas de síntesis descritas en la presente podrán realizarse en secuencias alternadas con el fin de proporcionar los compuestos deseados.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse siguiendo cualquiera de los Esquemas abajo.

Los compuestos de las Fórmulas VII, VIII y IX pueden prepararse de conformidad con el Esquema I.



Por consiguiente, el compuesto de Fórmula II (en donde  $\text{B}$  es como se definió antes, X es O o S y  $R_k$  es H, halo, alquilo, alcoxi, ciano, halógeno- $C_1$ - $C_6$  alquilo o halógeno- $C_1$ - $C_6$  alcoxi y z es 0-4) puede reaccionar con un compuesto de Fórmula III para dar un compuesto de Fórmula IV, el cual entonces reacciona con un compuesto de Fórmula V (en donde  $\text{E}$  es como se definió antes, L y W son O o S respectivamente y  $R_x$  es alquilo, arilo o aralquilo) para dar un compuesto de Fórmula VI.

**Ruta A (cuando X es S):** El compuesto de Fórmula VI se hidroliza para dar un compuesto de Fórmula VII, el cual entonces además se oxida para dar un compuesto de Fórmula VIII.

**Ruta B (cuando X es O):** El compuesto de Fórmula VI se hidroliza para dar un compuesto de Fórmula IX.

La reacción de un compuesto de Fórmula II con un compuesto de Fórmula III para dar un compuesto de Fórmula IV puede llevarse a cabo en presencia de una base, por ejemplo, carbonato de potasio, carbonato de cesio, acetato de sodio o acetato de potasio en un solvente, por ejemplo, dimetilformamida, acetonitrilo, tolueno, tetrahidrofurano, acetona, dioxano, o mezcla(s) de los mismos.

La adición aldólica asimétrica de un compuesto de Fórmula IV con un compuesto de Fórmula V para dar un compuesto de Fórmula VI puede llevarse a cabo generando los

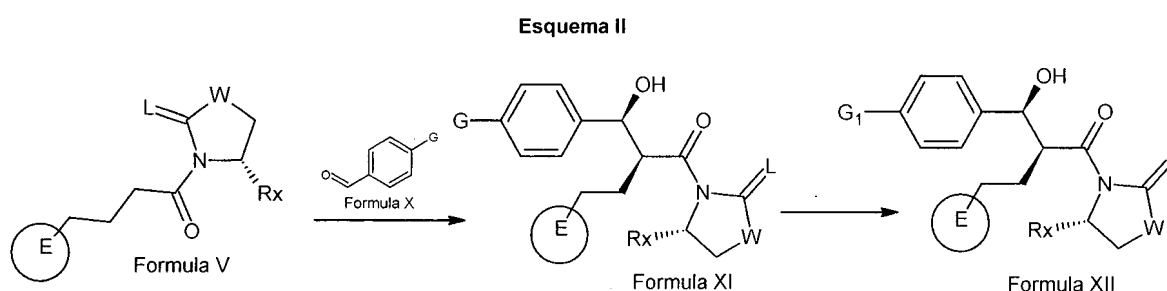
enolatos con tetracloruro de titanio, triflato de dibutilboro, cloruro de dialquilboro o triflato de estaño (II), en la presencia de una base, por ejemplo, tetrametiletilenediamina, diisopropiletilamina, tributilamina, *N*-etilpiperidina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, tetrametilpropilenediamina o (-) esparteína, en un solvente, por ejemplo, diclorometano o dietiléter.

La hidrólisis de un compuesto de Fórmula VI (Ruta A, cuando X es S) para dar un compuesto de Fórmula VII puede llevarse a cabo con peróxido de hidrógeno e hidróxido de litio, en la presencia de un solvente, por ejemplo, tetrahidrofurano, agua, o mezcla(s) de los mismos.

La oxidación de un compuesto de Fórmula VII para dar un compuesto de Fórmula VIII puede llevarse a cabo con un agente oxidante, por ejemplo, ácido metacloroperbenzoico, oxona o peróxido de hidrógeno, en un solvente, por ejemplo, cloroformo, diclorometano, metanol, agua, tetraclorometano, o mezcla(s) de los mismos.

La hidrólisis de un compuesto de Fórmula VI (Ruta B, cuando X es O) para dar un compuesto de Fórmula IX puede llevarse a cabo de manera similar a la hidrólisis de un compuesto de Fórmula VI para dar un compuesto de Fórmula VII.

El compuesto de Fórmula XII puede prepararse de conformidad con el Esquema II.



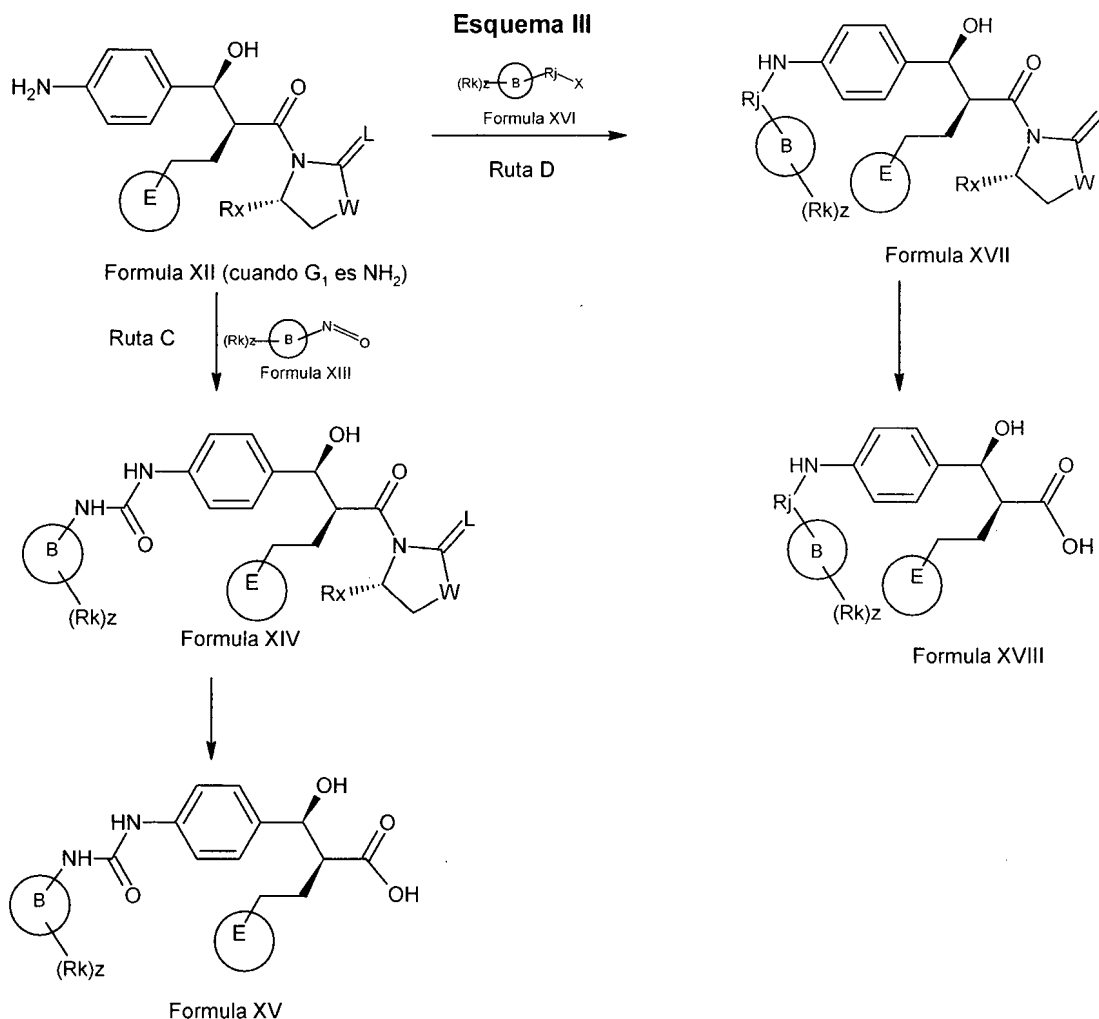
Por consiguiente, el compuesto de Fórmula V (en donde E, L, W y R<sub>x</sub> son como se definió antes) es objeto de adición aldólica con un compuesto de Fórmula X (en donde G puede ser nitro o C(O)O-bencilo) para dar un compuesto de Fórmula XI, el cual puede entonces ser reducido para dar un compuesto de Fórmula XII (en donde G<sub>1</sub> puede ser amino o COOH).

La adición aldólica de un compuesto de Fórmula X a un compuesto de Fórmula V para dar un compuesto de Fórmula XI puede llevarse a cabo de manera similar a la adición aldólica de un compuesto de Fórmula IV con un compuesto de Fórmula V para dar un compuesto de Fórmula VI.

La reducción de un compuesto de Fórmula XI para dar un compuesto de Fórmula XII puede llevarse a cabo con uno o más agentes reductores, por ejemplo, paladio-carbono/hidrógeno, níquel Raney /hidrógeno, platino/hidrógeno o mezcla de los mismos en un

solvente, por ejemplo, tetrahidrofurano, metanol, etanol, propanol, isopropanol, o mezclas de los mismos.

El compuesto de Fórmula XV y XVIII puede prepararse de conformidad con el Esquema III.



Por consiguiente, el compuesto de Fórmula XII (cuando  $G_1$  es amino) puede reaccionar a través de dos rutas.

**Ruta C:** El compuesto de Fórmula XII se acopla con un compuesto de Fórmula XIII (en donde  $R_k$  y  $z$  son como se definió antes) para dar un compuesto de Fórmula XIV, el cual entonces se hidroliza para dar un compuesto de Fórmula XV.

**Ruta D:** El compuesto de Fórmula XII se acopla con un compuesto de Fórmula XVI (en donde  $X$  es un grupo saliente por ejemplo halógeno y  $R_j$  es  $-(CH_2)_{0-1}-CO-$ ,  $-C(O)O-$ ,  $-SO_2-$ , y  $R_k$  es como se definió antes) para dar un compuesto de Fórmula XVII, el cual entonces se hidroliza para dar un compuesto de Fórmula XVIII.

El acoplamiento de un compuesto de Fórmula XII con un compuesto de Fórmula XIII para dar un compuesto de Fórmula XIV (Ruta C) puede llevarse a cabo con una base adecuada, por ejemplo, carbonato de potasio, carbonato de sodio, trietilamina,

diisopropiletilamina, etc., en la presencia de solventes como acetonitrilo, dimetilformamida, tolueno, tetrahidrofurano, acetona o dioxano, etc.

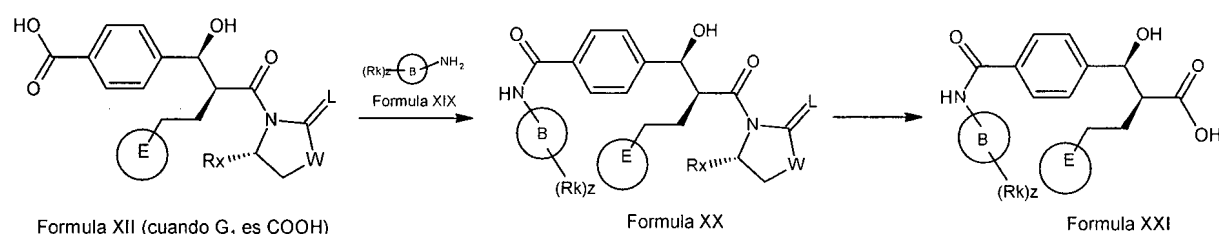
La hidrólisis del compuesto de Fórmula XIV para dar un compuesto de Fórmula XV puede llevarse a cabo de forma similar a la hidrólisis del compuesto de Fórmula VI para dar un compuesto de Fórmula VII.

El acoplamiento del compuesto de Fórmula XII con un compuesto de Fórmula XVI para dar un compuesto de Fórmula XVII (Ruta D) puede llevarse a cabo con una base, por ejemplo, trietilamina (TEA), *N*-metil-morfolina (NMM), *N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP) o *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) en un solvente, por ejemplo, diclorometano, tetrahidrofurano, dimetilformamida, dioxano, acetonitrilo o acetona.

La hidrólisis del compuesto de Fórmula XVII para dar un compuesto de Fórmula XVIII puede llevarse a cabo de manera similar a la hidrólisis del compuesto de Fórmula VI para dar un compuesto de Fórmula VII.

El compuesto de Fórmula XXI puede sintetizarse de conformidad con el Esquema IV.

Esquema IV



Por consiguiente, el compuesto de Fórmula XII (cuando G<sub>1</sub> es COOH) puede acoplarse con un compuesto de Fórmula XIX para dar un compuesto de Fórmula XX, el cual entonces se hidroliza para dar un compuesto de Fórmula XXI.

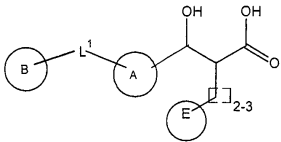
El acoplamiento del compuesto de Fórmula XII con un compuesto de Fórmula XIX para dar un compuesto de Fórmula XX puede llevarse a cabo en presencia de un agente de acoplamiento 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDCI) o *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC) y opcionalmente un catalizador activador HOBT y una base orgánica dimetilaminopiridina, *N*-metilmorfolina o diisopropiletilamina, en un solvente orgánico, por ejemplo, diclorometano, dicloroetano, cloroformo y tetracloruro de carbono. Alternativamente, XII puede también activarse mediante conversión al correspondiente cloruro ácido (utilizando cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, etc.) o el anhídrido (cloruro de pivaloilo, etc.) y acoplarse con las correspondientes anilinas.

La hidrólisis del compuesto de Fórmula XX para dar un compuesto de Fórmula XXI puede llevarse a cabo de manera similar a la hidrólisis del compuesto de Fórmula VI para dar un compuesto de Fórmula VII.

En los esquemas anteriores, donde se mencionan reactivos específicos, por ejemplo, bases, ácidos, solventes, agentes condensantes, agentes hidrolizantes, catalizadores, etc., se entiende que podrían utilizarse otros reactivos, es decir, otros ácidos, bases, solventes, agentes condensantes, agentes reductores, agentes desprotectores, agentes hidrolizantes, catalizadores, etc., conocidos para un técnico versado en la materia. De igual forma, las temperaturas y duraciones de las reacciones pueden ajustarse de acuerdo con las necesidades deseadas sin que se necesite para ello de experimentación indebida y según las habilidades de un técnico versado en la materia.

La Tabla 1 enlista el tipo de compuestos sintetizados utilizando el procedimiento sintético que se muestra en los Esquemas I-IV.

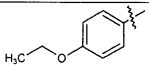
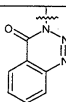
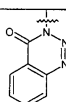
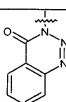
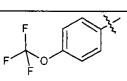
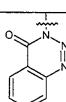
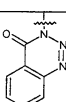
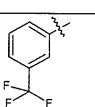
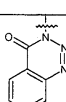
Tabla I



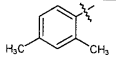
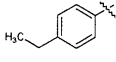
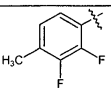
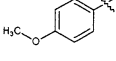
Formula Ia

| S.No. | B | L¹     | E | S.No. | B | L¹     | E |
|-------|---|--------|---|-------|---|--------|---|
| 1     |   | -S(O)- |   | 39    |   | -CONH- |   |
| 2     |   | -SO₂-  |   | 40    |   | -CONH- |   |
| 3     |   | -S(O)- |   | 41    |   | -CONH- |   |

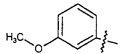
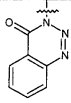
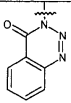
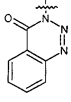
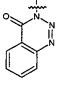
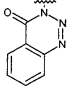
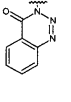
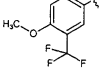
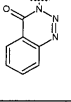
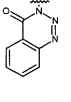
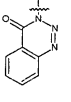
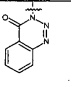
97

| S.No. | <div>B</div>                                                                      | L <sup>1</sup>     | <div>E</div>                                                                      | S.No. | <div>B</div>                                                                      | L <sup>1</sup> | <div>E</div>                                                                        |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 4     |  | -S(O)-             |  | 42    |  | -CONH-         |  |
| 5     |  | -S(O)-             |  | 43    |  | -CONH-         |  |
| 6     |  | -SO <sub>2</sub> - |  | 44    |  | -CONH-         |  |
| 7     |  | -SO <sub>2</sub> - |  | 45    |  | -CONH-         |  |
| 8     |  | -SO <sub>2</sub> - |  | 46    |  | -CONH-         |  |

25

| S.No. | <div>B</div>                                                                      | L <sup>1</sup>     | <div>E</div>                                                                      | S.No. | <div>B</div>                                                                      | L <sup>1</sup> | <div>E</div>                                                                        |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 9     |  | -SO <sub>2</sub> - |  | 47    |  | -CONH-         |  |
| 10    |  | -CONH-             |  | 48    |  | -CONH-         |  |
| 11    |  | -CONH-             |  | 49    |  | -CONH-         |  |
| 12    |  | -CONH-             |  | 50    |  | -CONH-         |  |
| 13    |  | -CONH-             |  | 51    |  | -CONH-         |  |

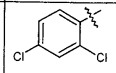
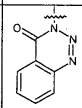
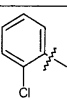
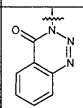
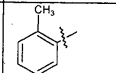
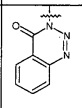
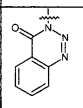
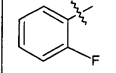
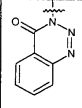
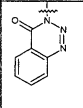
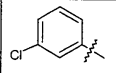
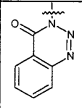
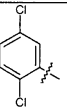
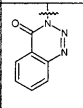
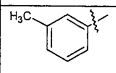
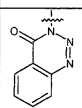
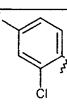
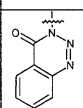
53

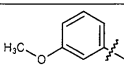
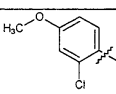
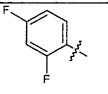
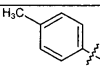
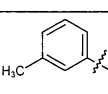
| S.No. | <div>B</div>                                                                      | L <sup>1</sup> | <div>E</div>                                                                      | S.No. | <div>B</div>                                                                      | L <sup>1</sup>         | <div>E</div>                                                                        |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 14    |  | -CONH-         |  | 52    |  | -CONH-                 |  |
| 15    |  | -CONH-         |  | 53    |  | -CONH-                 |  |
| 16    |  | -CONH-         |  | 54    |  | -CH <sub>2</sub> CONH- |  |
| 17    |  | -CONH-         |  | 55    |  | -CONH-                 |  |
| 18    |  | -CONH-         |  | 56    |  | -O-                    |  |

h5

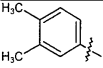
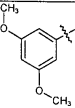
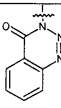
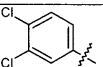
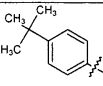
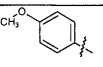
| S.No. | B | L <sup>1</sup>         | E | S.No. | B | L <sup>1</sup> | E |
|-------|---|------------------------|---|-------|---|----------------|---|
| 19    |   | -CONH-                 |   | 57    |   | -O-            |   |
| 20    |   | -CONH-                 |   | 58    |   | -O-            |   |
| 21    |   | -CONH-                 |   | 59    |   | -O-            |   |
| 22    |   | -OCONH-                |   | 60    |   | -O-            |   |
| 23    |   | -CH <sub>2</sub> CONH- |   | 61    |   | -O-            |   |

55

| S.No. | B                                                                                 | L <sup>1</sup> | E                                                                                 | S.No. | B                                                                                 | L <sup>1</sup> | E                                                                                   |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 24    |  | -CONH-         |  | 62    |  | -O-            |  |
| 25    |  | -CONH-         |  | 63    |  | -O-            |  |
| 26    |  | -CONH-         |  | 64    |  | -O-            |  |
| 27    |  | -CONH-         |  | 65    |  | -O-            |  |
| 28    |  | -CONH-         |  | 66    |  | -O-            |  |

| S.No. | <div>B</div>                                                                      | L <sup>1</sup> | <div>E</div>                                                                      | S.No. | <div>B</div>                                                                      | L <sup>1</sup> | <div>E</div>                                                                        |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 29    |  | -CONH-         |  | 67    |  | -O-            |  |
| 30    |  | -CONH-         |  | 68    |  | -O-            |  |
| 31    |  | -CONH-         |  | 69    |  | -O-            |  |
| 32    |  | -CONH-         |  | 70    |  | -O-            |  |
| 33    |  | -CONH-         |  | 71    |  | -O-            |  |

54

| S.No. | <div>B</div>                                                                      | L <sup>I</sup> | <div>E</div>                                                                      | S.No. | <div>B</div>                                                                      | L <sup>I</sup> | <div>E</div>                                                                        |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 34    |  | -CONH-         |  | 72    |  | -O-            |  |
| 35    |  | -CONH-         |  | 73    |  | -O-            |  |
| 36    |  | -CONH-         |  | 74    |  | -O-            |  |
| 37    |  | -CONH-         |  | 75    |  | -O-            |  |
| 38    |  | -CONH-         |  |       |                                                                                   |                |                                                                                     |

Los compuestos descritos en la presente pueden administrarse a un animal para el tratamiento vía oral, tópica, rectal, internasal o parenteral. Las composiciones farmacéuticas divulgadas en la presente comprenden cantidades terapéuticamente efectivas de los compuestos descritos formuladas junto con uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Las preparaciones en forma sólida para administración oral incluyen cápsulas, tabletas, píldoras, polvo, gránulos, pastillas, grageas y comprimidos. Para las preparaciones en forma sólida, los compuestos activos se pueden mezclar con uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables inertes, por ejemplo, citrato de sodio, fosfato dicálcico y/o materiales de relleno o extensión (por ejemplo, almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido silícico, o mezclas de los mismos); aglutinantes, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatinas, polivinilpirrolidona, sacarosa, acacia o mezclas de los mismos); agentes disgregantes, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa, ácido algínico, ciertos silicatos, carbonato de sodio o mezclas de los mismos; aceleradores de la absorción, por ejemplo, compuestos de amonio cuaternario; agentes humectantes, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol o mezclas de los mismos; agentes de absorción, por ejemplo, caolín; lubricantes, por ejemplo, talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicol sólido, lauril sulfato sódico o mezclas de los mismos.

Las cápsulas, tabletas o píldoras pueden también comprender agentes amortiguadores.

Las tabletas, cápsulas, píldoras o gránulos pueden prepararse utilizando uno o más recubrimientos o cubiertas para modular la liberación de los ingredientes activos, por ejemplo, recubrimientos entéricos u otros recubrimientos conocidos para una persona normalmente versada en la técnica.

Las preparaciones en forma líquida para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes o elixires farmacéuticamente aceptables. En dichas preparaciones en forma líquida, se puede mezclar los compuestos activos con agua o uno o más solventes, agentes solubilizantes o emulsificadores no tóxicos, por ejemplo, agua, alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, glicol de 1,3-butileno, dimetilformamida, aceites, por ejemplo, aceite de algodón, de maní, de maíz, de germen, de oliva, de ricino y de ajonjolí, glicerol, ésteres de ácido graso de sorbitán o mezclas de los mismos. Las composiciones

orales pueden también incluir uno o más adyuvantes, por ejemplo, agentes humectantes, agentes emulsificantes, agentes de suspensión, agentes endulzantes, agentes saborizantes, agentes perfumantes o mezclas de los mismos.

- Las preparaciones inyectables, por ejemplo, inyecciones estériles, y suspensiones
- 5    acuosas se pueden formular de acuerdo con métodos conocidos para una persona normalmente versada en la materia, y en particular, utilizando uno o más agentes dispersantes o humectantes y de suspensión adecuados. Los vehículos y solventes aceptables que se pueden utilizar incluyen uno o más de entre los siguientes: agua, solución de Ringer, cloruro sódico isotónico o mezclas de los mismos.
- 10    Los supositorios para la administración rectal de los compuestos de la presente invención se pueden preparar mezclando el fármaco con excipientes no irritantes adecuados, tales como manteca de cacao y polietilenglicoles, los cuales son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura corporal y los cuales en consecuencia se derriten en el recto y liberan el fármaco.
- 15    Las formas de dosificación para la administración tópica o transcutánea de los compuestos de la presente invención incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, aerosoles, inhaladores o parches. Los compuestos activos pueden mezclarse bajo condiciones estériles con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables y opcionalmente cualesquiera preservantes o amortiguadores según se necesite. También se
- 20    comprenden en el ámbito de la presente invención las formulaciones oftálmicas, gotas para oídos, ungüentos, polvos y soluciones oculares.

- Las preparaciones farmacéuticas pueden presentarse en formas de dosificación unitarias. En forma de dosificación unitaria, las preparaciones pueden subdividirse en dosis unitarias que contengan cantidades apropiadas de componentes activos. Las formas de
- 25    dosificación unitarias pueden ser preparaciones empacadas que contengan cápsulas, polvos, en ampollitas o ampollas, ungüentos, cápsulas, sachets, tabletas, geles, cremas o cualquier combinación y cantidad de dichas formas empacadas.

#### **PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES**

Se secaron diversos solventes, por ejemplo, dimetilformamida, benceno, tetrahidrofurano, etc., utilizando diversos reactivos secantes de acuerdo al procedimiento que se describe en la literatura.

Síntesis de los materiales de partida:

5 **Síntesis de 3-[4-((4*S*)-4-bencil-2-oxo-1,3-tiazolidin-3-il)-4-oxobutil]-3*H*-benzo[d][1,2,3]triazin-4-ona**

La síntesis del compuesto señalado en el título se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento de referencia descrito en WO 2008/023336, p. 54-55.

**Procedimientos de síntesis para el Esquema I (Ruta A)**

10 **Ejemplo I: Síntesis de ácido (2*S*)-2-[(*S*)-{4-[(4-clorofenil)sulfonyl]fenil}(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 2)**

**Paso 1: Síntesis de 4-[(4-clorofenil)sulfonyl]benzaldehído**

A una solución de 4-clorotiofenol (1.0 g, 0.0069 mol) en dimetilformamida (5ml), se añadieron carbonato de potasio (2.8 g, 0.0207 mol) y 4-fluorobenzaldehído (0.904 g, 0.0072 mol) y la mezcla de reacción se calentó a alrededor de 100°C durante alrededor de 4 horas. Luego de la finalización de la reacción, se añadió agua y se extrajo en acetato de etilo. Se concentró la capa orgánica, se purificó mediante columna utilizando 7% acetato de etilo/hexano como eluyente para obtener el compuesto señalado en el título. (Rendimiento: 0.6g)

20 Masa-248

LCMS-M+1 (248.97)

**Paso 2: Síntesis de 3-{(3*S*)-4-[(4*S*)-4-bencil-2-oxo-1,3-tiazolidin-3-il]-3-[(*S*)-{4-[(4-clorofenil)sulfonyl]fenil}(hidroxi)metil]-4-oxobutil}-1,2,3-benzotriazin-4(3*H*)-ona**

A una solución de 3-{4-[(4*S*)-4-bencil-2-oxo-1,3-tiazolidin-3-il]-4-oxobutil}-1,2,3-benzotriazin-4(3*H*)-ona (0.2 g, 0.00049 mol) en diclorometano (5ml) en atmósfera de argón enfriada a alrededor de 0°C, se añadió lentamente tetracloruro de titanio (0.12 g, 0.00063 mol). Luego de alrededor de 30 minutos, se añadió tetrametiletilenediamina (0.068 g, 0.00058 mol) a alrededor de 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 45 minutos a la misma temperatura y entonces se añadió lentamente una solución de 4-[(4-clorofenil)sulfonyl]benzaldehído (0.206 g, 0.00083 mol) en diclorometano (5 ml). Esta

mezcla de reacción se agitó nuevamente durante alrededor de 5 horas a temperatura ambiente. Al completarse, la reacción fue detenida con una solución de cloruro de amonio y posteriormente mediante ácido clorhídrico diluido y se extrajo con diclorometano y agua, se purificó mediante columna utilizando 8% acetato de etilo/hexano como eluyente para obtener el compuesto señalado en el título. (Rendimiento: 0.150 g)

Masa-657

LCMS-M+1 (658.02)

**Paso 3: Síntesis de ácido (2S)-2-[(S)-{4-[(4-clorofenil)sulfinil]fenil}(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il) butanoico (Compuesto No. 1)**

- 10 A una solución de 3-{(3S)-4-[(4S)-4-bencil-2-oxo-1,3-tiazolidin-3-il]-3-[(S)-{4-[(4-clorofenil)sulfinil]fenil}(hidroxi)metil]-4-oxobutil}-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona (0.1 g, 0.0001 mol) en tetrahidrofurano (5ml) en atmósfera de argón a 0°C, se añadió una solución de peróxido de hidrógeno (0.0102 g, 0.0003 mol) y luego hidróxido de litio (0.006 g, 0.00015 mol). La mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 2 horas a temperatura ambiente.
- 15 La reacción se detuvo acidificando la mezcla de reacción con bisulfato de sodio y extrayendo en acetato de etilo y agua. La capa orgánica así obtenida se concentró y purificó mediante TLC preparativa utilizando 10% metanol/diclorometano como eluyente para obtener el compuesto señalado en el título. (Rendimiento: 0.090 g)

MS-497.95

- 20 LCMS-M-1 (496.04)

NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$ : 8.04-8.06 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.92-7.93 (1H, d, *J* = 4.0 Hz), 7.81-7.83 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.67-7.69 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.57-7.59 (4H, d, *J* = 8 Hz), 7.42-7.44 (2H, d, *J* = 8 Hz), 4.84 (1H, m), 4.38-4.29 (2H, m), 2.54-2.57 (1H, m), 2.07 (1H, m), 1.89 (1H, m).

- 25 Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo la ruta sintética anterior:

Ácido (2S)-2-[(S)-{4-[(3,4-difluorofenil)sulfinil]fenil}(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il) butanoico (Compuesto No. 3);  
Masa: 499.48

- 30 Ácido (2S)-2-[(S)-{4-[(2,3-diclorofenil)sulfinil]fenil}(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il) butanoico (Compuesto No. 4);  
Masa: 532.39

Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-{4-[(2,4-dimetilfenil)sulfinil]fenil}(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 5);  
Masa: 491.55

5 **Paso 4: Síntesis de ácido (2*S*)-2-[(*S*)-{4-[(4-clorofenil)sulfonyl]fenil}(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 2)**

A una solución de ácido (2*S*)-2-[(*S*)-{4-[(4-clorofenil)sulfinil]fenil}(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (0.09 g, 0.00018 mol) en cloroformo (5ml) a alrededor de 0°C, se añadió ácido metacloroperbenzoico (0.124 g, 0.00072 mol) y la mezcla  
10 de reacción se agitó durante alrededor de 1 hora a temperatura ambiente. Al completarse, la reacción fue detenida mediante una solución de metabisulfito de sodio y entonces se extrajo en diclorometano. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró, se purificó mediante TLC preparativa y se eluyó en 10% metanol/diclorometano para obtener el compuesto señalado en el título. (Rendimiento: 0.04 g)

15 MS-513.95

LCMS-M-1 (512.00)

NMR(DMSO<sub>d6</sub>, 400 MHz) δ: 8.16 (2H, m), 8.08 (1H, m), 7.93-7.95 (4H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.82-7.84 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.68-7.70 (2H, d, *J* = 8 Hz), 7.53-7.55 (2H, d, *J* = 8 Hz), 4.90 (1H, m), 4.30-4.40 (2H, m), 2.50 (1H, m), 1.90-2.10 (2H, m).

20 Los siguientes compuestos pueden prepararse siguiendo la ruta sintética anterior:

Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-{4-[(4-fluorofenil)sulfonyl]fenil}(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 6)  
Masa: 497.49

25 Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-{4-[(3,4-difluorofenil)sulfonyl]fenil}(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 7)  
Masa: 515.48

30 Ácido 2-[(*S*)-{4-[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]fenil}(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 8)  
Masa: 548.39

35 Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-{4-[(2,4-dimetilfenil)sulfonyl]fenil}(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 9)  
Masa: 507.55

**Procedimiento de síntesis para el Esquema I (Ruta B)**

Ejemplo II: Síntesis de ácido (2S)-2-{(S)-hidroxi[4-(4-metoxifenoxi)fenil]metil}-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il) butanoico (Compuesto No. 56)

**Paso 1: Síntesis de 4-(4-metoxifenoxi)benzaldehído**

A una solución de 4-metoxifenol (1.0 g, 0.0080 mol) en dimetilformamida (5ml), se añadieron carbonato de potasio (3.3 g, 0.024 mol) y 4-fluorobenzaldehído (1.1 g, 0.0088 mol) y la mezcla de reacción se calentó a alrededor de 100°C durante alrededor de 4 horas. Al completarse la reacción, se añadió agua y se extrajo en acetato de etilo. La capa orgánica se concentró y se purificó mediante columna utilizando 7% acetato de etilo/hexano como eluyente para obtener el compuesto señalado en el título. (Rendimiento: 0.9 g)

**Paso 2: Síntesis de 3-[(3S)-4-[(4S)-4-bencil-2-oxo-1,3-tiazolidin-3-il]-3-{(S)-hidroxi[4-(4-metoxifenoxi)fenil]metil}-4-oxobutil]-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona**

A una solución de 3-[4-((4S)-4-bencil-2-oxo-1,3-tiazolidin-3-il)-4-oxobutil]-3H-benzo[d][1,2,3]triazin-4-ona (5.5 g, 0.013 mol) en diclorometano (50 ml) en atmósfera de argón a 0°C, se añadió lentamente tetracloruro de titanio (3.19 g, 0.0169 mol). La mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 30 minutos y entonces se añadió lentamente tetrametiletilenediamina (3.77 g, 0.0325 mol) a 0°C y se continuó agitando la mezcla de reacción durante alrededor de 45 minutos a la misma temperatura. Posteriormente, se añadió lentamente una solución de 4-(4-metoxifenoxi)benzaldehído (5.2 g, 0.022 mol) en diclorometano (20 ml) y continuó la agitación durante alrededor de 5 horas. Al completarse, la reacción fue detenida mediante una solución de cloruro de amonio y posteriormente mediante ácido clorhídrico diluido, se extrajo con diclorometano y agua, se purificó mediante columna utilizando 8% acetato de etilo/hexano para obtener el compuesto señalado en el título. (Rendimiento: 2.6 g)

**Paso 3: Síntesis de ácido (2S)-2-{(S)-hidroxi[4-(4-metoxifenoxi)fenil]metil}-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il) butanoico (Compuesto No. 56)**

A una solución de 3-[(3S)-4-[(4S)-4-bencil-2-oxo-1,3-tiazolidin-3-il]-3-{(S)-hidroxi[4-(4-metoxifenoxi)fenil]metil}-4-oxobutil]-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-ona (2.6 g, 0.0040 mol) en tetrahidrofurano (30 ml) en atmósfera de argón a alrededor de 0°C, se añadió una solución de peróxido de hidrógeno (0.408 g, 0.012 mol) y luego hidróxido de litio (0.256 g, 0.0061 mol) y esta mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 2 horas. La reacción se detuvo acidificando la mezcla de reacción con bisulfato de sodio y extrayendo con acetato

de etilo y agua. La capa orgánica se concentró, y purificó mediante columna utilizando 8% metanol/diclorometano como eluyente para obtener el compuesto señalado en el título.

(Rendimiento: 0.9g)

MS-461.46

5 LCMS-M-1 (460.08)

NMR(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$ : 8.19-8.21 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 8.15-8.17 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 8.04-8.08 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 7.89-7.92 (1H, d, *J* = 12.0 Hz), 7.18-7.20 (2H, d, *J* = 8 Hz), 6.93 (4H, d), 6.72-6.74 (2H, d, *J* = 8 Hz), 4.77-4.78 (1H, m, *J* = 4 Hz), 4.30-4.40 (2H, m), 3.73 (3H, s), 2.59 (1H, m), 2.03-2.07 (2H, m).

10 Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo la ruta sintética anterior:

Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(3-cloro-4-fluorofenoxi)fenil](hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 57)  
Masa: 482.28

15 Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(4-cloro-3-metilfenoxi)fenil](hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 58)  
Masa: 478.25

20 Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)fenil](hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 59)  
Masa: 482.28

25 Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(4-fluorofenoxi)fenil](hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 60)  
Masa: 448.29

30 Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(3,4-difluorofenoxi)fenil](hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 61)  
Masa: 466.31

35 Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(2-clorofenoxi)fenil](hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 62)  
Masa: 464.26

40 Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(3-clorofenoxi)fenil](hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 63)  
Masa: 464.26

40 Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(2,6-difluorofenoxi)fenil](hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 64)  
Masa: 466.31

Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(2,5-diclorofenoxi)fenil](hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 65)  
Masa: 498.25 y 500.16

5      Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(2-cloro-4-fluorofenoxi)fenil](hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 66)  
Masa: 482.28

10     Ácido (2*S*)-2-{(*S*)-hidroxi[4-(3-metoxifenoxi)fenil]metil}-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 67)  
Masa: 460.30

15     Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(2-cloro-4-metoxifenoxi)fenil](hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 68)  
Masa: 494.29

20     Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil](hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 69)  
Masa: 466.31

Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-[3-fluoro-4-(4-metilfenoxi)fenil](hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 70)  
Masa: 462.36

25     Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-[3-fluoro-4-(3-metilfenoxi)fenil](hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 71)  
Masa: 462.34

30     Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(3,4-dimetilfenoxi)-3-fluorofenil](hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 72)  
Masa: 476.46

35     Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(3,4-diclorofenoxi)-3-fluorofenil](hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 73)  
Masa: 516.33 y 518.29

40     Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(4-*tert*-butilfenoxi)-3-fluorofenil](hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 74)  
Masa: 504.44

Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-[3-fluoro-4-(4-metoxifenoxi)fenil](hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 75)  
Masa: 478.38

45     **Procedimiento de síntesis para el Esquema II**

Ejemplo III: Síntesis de 3-[(3*S*,4*S*)-4-(4-aminofenil)-3-{[(4*S*)-4-bencil-2-oxo-1,3-tiazolidin-3-il]carbonil}-4-hidroxibutil]-1,2,3-benzotriazin-4(3*H*)-ona

**Paso 1: Síntesis de 3-[(3*S*)-4-[(4*S*)-4-bencil-2-oxo-1,3-tiazolidin-3-il]-3-[(*S*)-hidroxi(4-nitrofenil)metil]-4-oxobutil]-1,2,3-benzotriazin-4(3*H*)-ona**

A una solución de 3-{4-[(4*S*)-4-bencil-2-oxo-1,3-tiazolidin-3-il]-4-oxobutil}-1,2,3-benzotriazin-4(3*H*)-ona (20 g, 0.049 mol) en diclorometano (350 ml) a alrededor de 0°C, se  
5 añadió tetracloruro de titanio (58.8 ml, 0.311 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 20 minutos a temperatura ambiente (~25°C). A esto, se añadió tetrametiletilenediamina (18.5 ml, 0.122 mol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 20 minutos. A la misma temperatura, se añadió 4-nitrobenzaldehído (12.6 g,  
0.083 mol) en diclorometano (50 ml) y se agitó durante alrededor de 2 horas a temperatura  
10 ambiente (~25°C). Al completarse, se añadió solución saturada de cloruro de amonio y posteriormente ácido clorhídrico diluido a la mezcla de reacción. La capa orgánica se extrajo en diclorometano, se concentró, se purificó en gel de sílice (malla 60-120) utilizando 25% acetato de etilo:hexano como eluyente obtener el producto deseado. (Rendimiento: 18.2g)

MS: 560.15 (M+1)

**Paso 2: Síntesis de 3-[(3*S*,4*S*)-4-(4-aminofenil)-3-[(4*S*)-4-bencil-2-oxo-1,3-tiazolidin-3-il]carbonil]-4-hidroxibutil]-1,2,3-benzotriazin-4(3*H*)-ona**

A una solución de 3-{(3*S*)-4-[(4*S*)-4-bencil-2-oxo-1,3-tiazolidin-3-il]-3-[(*S*)-hidroxi(4-nitrofenil)metil]-4-oxobutil}-1,2,3-benzotriazin-4(3*H*)-ona (18 g, 0.032 mol) en tetrahidrofurano (100 ml) y metanol (100 ml), se añadió 10% Pd/C (6.0 g) a temperatura  
20 ambiente (~25°C) y se suministró H<sub>2</sub> en un aparato Parr a 50 psi durante alrededor de una hora. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y el residuo se lavó con 10% metanol/diclorometano. El filtrado se concentró, se purificó en columna de gel de sílice (malla 60-120) utilizando 60% acetato de etilo:hexano como eluyente para obtener el producto deseado. (Rendimiento: 14.57 g)

25 MS: 512.02 (M-18)

**Procedimiento de síntesis para el Esquema III**

Ejemplo IV: Síntesis de ácido (2*S*)-2-[(*S*)-[4-([2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino)fenil](hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 46)

**Paso 1: Síntesis de *N*-{4-[(1*S*,2*S*)-2-{[(4*S*)-4-bencil-2-oxo-1,3-tiazolidin-3-il]carbonil}-1-hidroxi-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)butil]fenil}-2-fluoro-4-(trifluorometil)benzamida**

A una solución de 3-{(3*S*,4*S*)-4-(4-aminofenil)-3-{[(4*S*)-4-bencil-2-oxo-1,3-tiazolidin-3-il]carbonil}-4-hidroxibutil}-1,2,3-benzotriazin-4(3*H*)-ona (0.3 g, 0.00057 mol) en diclorometano (40 ml), se añadió trietilamina (0.24 ml, 0.0017 mol) a alrededor de 0°C. A esta mezcla de reacción, se añadió cloruro de 2-fluoro-4-trifluorometil benzoilo (0.19 g, 0.00086 mol) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 2 horas a temperatura ambiente. Al completarse, se añadió agua y la capa orgánica se extrajo y se concentró para obtener el producto crudo. (Rendimiento: 153 mg)

**Paso 2: Síntesis de ácido (2*S*)-2-[(*S*)-4-([2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]carbonil)amino]fenil](hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 46)**

A la solución de *N*-{4-[(1*S*,2*S*)-2-{[(4*S*)-4-bencil-2-oxo-1,3-tiazolidin-3-il]carbonil}-1-hidroxi-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)butil]fenil}-2-fluoro-4-(trifluorometil)benzamida (0.153 g, 0.000213 mol) en tetrahidrofurano (20 ml), se añadió peróxido de hidrógeno (0.022 g, 0.00064 mol), hidróxido de litio (0.0134 g, 0.000032 mol) y agua (2.0 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante alrededor de una hora a temperatura ambiente. La capa orgánica se extrajo con acetato de etilo, se secó en sulfato sódico anhidro, y se concentró para obtener el producto crudo. La purificación se realizó en TLC preparativa utilizando 10% metanol:diclorometano como eluyente para obtener el producto señalado en el título. (Rendimiento: 61.0 mg)

MS: 545.16 (M+1)

NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz), δ: 10.56 (1H, s), 8.22-8.17 (2H, m), 8.07 (1H, t, *J* = 7.44 Hz), 7.92-7.87 (3H, m), 7.73 (1H, d, *J* = 8.04 Hz), 7.56 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.25 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 4.82 (1H, d, *J* = 6.04 Hz), 4.40-4.32 (2H, m), 2.75-2.60 (1H, m), 2.30-2.0 (2H, m)

Ejemplo V: Síntesis de ácido (2*S*)-2-[(*S*)-4-([4-etilfenil]carbonil)amino]fenil)(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 10)

**Paso 1: Síntesis de 3-{(3*S*)-4-[(4*S*)-4-bencil-2-oxo-1,3-tiazolidin-3-il]-3-[(*S*)-hidroxi(4-nitrofenil)metil]-4-oxobutil}-1,2,3-benzotriazin-4(3*H*)-ona**

A una solución de 3-{4-[(4*S*)-4-bencil-2-oxo-1,3-tiazolidin-3-il]-4-oxobutil}-1,2,3-benzotriazin-4(3*H*)-ona (1 g, 0.0025 mol) en diclorometano (20 ml) a 0 °C, se añadió gota a gota tetracloruro de titanio (2.94 ml, 0.0029 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 40 minutos a temperatura ambiente (~25°C). A esto, se añadió

5 tetrametiletilenediamina (0.712 g, 0.0061 mol) a alrededor de 0°C y la mezcla de reacción se agitó durante otros 30 minutos. A la misma temperatura, se añadió una solución de 4-nitrobenzaldehído (0.64 g, 0.0042 mol) en diclorometano (50 ml) a la mezcla de reacción y se agitó durante alrededor de 2 horas a temperatura ambiente (~25°C). Al completarse, se

añadió una solución saturada de cloruro de amonio y la mezcla de reacción se llevó a cabo

10 con diclorometano y agua. La purificación se realizó en gel de sílice (malla 60-120) utilizando 30% acetato de etilo:hexano como eluyente para obtener el producto señalado en el título. (Rendimiento: 0.62g)

MS: 559.91 (M+1)

**Paso 2: Síntesis de 3-[(3*S*,4*S*)-4-(4-aminofenil)-3-[(4*S*)-4-bencil-2-oxo-1,3-tiazolidin-3-il]carbonil]-4-hidroxibutil]-1,2,3-benzotriazin-4(3*H*)-ona**

15

A una solución de 3-{(3*S*)-4-[(4*S*)-4-bencil-2-oxo-1,3-tiazolidin-3-il]-3-[(*S*)-hidroxi(4-nitrofenil)metil]-4-oxobutil}-1,2,3-benzotriazin-4(3*H*)-ona (0.61 g, 0.0011 mol) en tetrahidrofurano (20 ml), se añadió 10% Pd/C (0.5 g) a temperatura ambiente (~25°C) y se suministró H<sub>2</sub> utilizando un balón durante alrededor de 2 horas. La mezcla de reacción se

20 filtró a través de celita y el residuo se lavó con 10% metanol:diclorometano. El filtrado se concentró para obtener el compuesto deseado. (Rendimiento: 0.6g)

MS: 511.94 (M-18)

**Paso 3: Síntesis de *N*-{4-[(1*S*,2*S*)-2-[(4*S*)-4-bencil-2-oxo-1,3-tiazolidin-3-il]carbonil]-1-hidroxi-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)butil]fenil}-4-etilbenzamida**

A una solución de 3-[(3*S*,4*S*)-4-(4-aminofenil)-3-[(4*S*)-4-bencil-2-oxo-1,3-tiazolidin-3-il]carbonil]-4-hidroxibutil]-1,2,3-benzotriazin-4(3*H*)-ona (0.6 g, 0.0011 mol) en diclorometano (20 ml), se añadió trietilamina (0.47 ml, 0.0034 mol) a alrededor de 0°C.

Después, se añadió cloruro de 4-etil benzoilo (0.29 g, 0.0017 mol) y la mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 30 minutos a 0°C. La reacción se llevó a cabo con diclorometano

30 y agua para obtener producto crudo. (Rendimiento: 680 mg)

MS: 662.04 (M+1)

**Paso 4: Síntesis de ácido (2*S*)-2-[(*S*)-(4-[[4-etilfenil]carbonil]amino}fenil)(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 10)**

A la solución de *N*-{4-[(1*S*,2*S*)-2-[[4-((4*S*)-4-bencil-2-oxo-1,3-tiazolidin-3-il)]carbonil]-1-hidroxi-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il)butil]fenil}-4-etilbenzamida (0.35 g, 0.00053 mol) en tetrahidrofurano (10 ml), se añadió peróxido de hidrógeno (0.3ml, 2.65 moles) y la mezcla de reacción se agitó durante alrededor de 15 minutos at 0°C. Posteriormente, se añadió hidróxido de litio (0.033 g, 0.00079 mol) y agua (5 ml) y se agitó nuevamente durante alrededor de 2 horas a temperatura ambiente. Al completarse, la reacción se detuvo añadiendo agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó en sulfato sódico anhidro, se concentró y se purificó mediante TLC preparativa utilizando 10% metanol:diclorometano como eluyente para obtener el producto señalado en el título. (Rendimiento: 84.0 mg)

MS: 485.17 (M-1)

NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz), δ: 10.06 (1H, s), 8.20-8.15 (2H, m), 8.06-8.02 (1H, m), 7.89-7.85 (3H, m), 7.61 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.35 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.21 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 4.80-4.78 (1H, m), 4.40-4.32 (2H, m), 2.70-2.65 (3H, m), 2.20-2.00 (2H, m).

Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo la ruta sintética anterior:

Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-(4-[[4-clorofenil]carbonil]amino}fenil)(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 11)  
Masa: 492.91

Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-(4-[[3,4-diclorofenil]carbonil]amino}fenil)(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 12)  
Masa: 528.84

Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-hidroxi(4-[[4-metoxifenil]carbonil]amino}fenil)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 13)  
Masa: 489.97

Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-hidroxi(4-[[3-metoxifenil]carbonil]amino}fenil)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 14)  
Masa: 489.97

Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-hidroxi(4-[[4-metilfenil]carbonil]amino}fenil)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 15)  
Masa: 473.01

- Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(4-fluorofenil)carbonil]amino}fenil)(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 16)  
Masa: 477.96
- 5      Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-hidroxi[4-({[4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)fenil] metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 17)  
Masa: 557.94
- 10     Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-hidroxi(4-{[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)carbonil]amino}fenil)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 18)  
Masa: 464.96
- 15     Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(3-cloro-4-fluorofenil)carbonil]amino}fenil)(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto no. 19)  
Masa: 510.80
- 20     Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-hidroxi{4-[(fenilcarbonil)amino]fenil}metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 20)  
Masa: 459.95
- 25     Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-hidroxi(4-{[(4-propilfenil)carbonil]amino}fenil)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 21)  
Masa: 501.92
- 30     Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-hidroxi{4-[(fenilacetil)amino]fenil}metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 23)  
Masa: 473.94
- 35     Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(2,4-diclorofenil)carbonil]amino}fenil)(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 24)  
Masa: 526.84
- 40     Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-hidroxi(4-{[(2-metilfenil)carbonil]amino}fenil)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 25)  
Masa: 472.92
- 45     Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(2-fluorofenil)carbonil]amino}fenil)(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 26)  
Masa: 476.88
- Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(3-clorofenil)carbonil]amino}fenil)(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 27)  
Masa: 492.85

- Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-hidroxi(4-{[(3-metilfenil)carbonil]amino} fenil)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 28)  
Masa: 472.92
- 5      Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(3-fluorofenil)carbonil]amino} fenil)(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 29)  
Masa: 476.88
- 10     Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(2,6-dimetoxifenil)carbonil]amino} fenil)(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 30)  
Masa: 518.92
- 15     Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-{4-[(ciclopentilcarbonil)amino]fenil}(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 31)  
Masa: 450.94
- 20     Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-hidroxi(4-{[(2,4,5-trifluoro-3-metoxifenil)carbonil]amino} fenil)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 32)  
Masa: 543.09
- 25     Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-hidroxi(4-{[(2,3,4-trifluorofenil)carbonil]amino} fenil)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 33)  
Masa: 513.06
- 30     Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-hidroxi[4-({[2-(trifluorometil)fenil]carbonil}amino)fenil]metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 34)  
Masa: 527.11
- 35     Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(3,5-dimetoxifenil)carbonil]amino} fenil)(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 35)  
Masa: 519.13
- 40     Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(2,3-difluorofenil)carbonil]amino} fenil)(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 36)  
Masa: 495.04
- 45     Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(3,5-diclorofenil)carbonil]amino} fenil)(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 37)  
Masa: 526.99
- 45     Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(2,4-difluorofenil)carbonil]amino} fenil)(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 38)  
Masa: 495.04
- 45     Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(2,6-difluorofenil)carbonil]amino} fenil)(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 39)  
Masa: 495.10

- Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-hidroxi(4-{[(2-metoxifenil)carbonil]amino} fenil)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 40)  
Masa: 489.16
- 5      Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-{4-[(ciclohexilcarbonil)amino]fenil}(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 41)  
Masa: 465.20
- 10     Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(4-etoxifenil)carbonil]amino} fenil)(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 42)  
Masa: 503.20
- 15     Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(3,4-difluorofenil)carbonil]amino} fenil)(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 43)  
Masa: 495.16
- 20     Ácido (2*S*)-2-{(*S*)-hidroxi[4-({[4-(trifluorometoxi)fenil]carbonil} amino)fenil]metil}-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 44)  
Masa: 545.15
- 25     Ácido (2*S*)-2-{(*S*)-hidroxi[4-({[3-(trifluorometil)fenil]carbonil} amino)fenil]metil}-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 45)  
Masa: 527.15
- 30     Ácido (2*S*)-2-{(*S*)-hidroxi[4-({[4-(trifluorometil)fenil]carbonil} amino)fenil]metil}-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 48)  
Masa: 527.16
- 35     Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(2,5-difluorofenil)carbonil]amino} fenil)(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 49)  
Masa: 495.15
- 40     Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(2,3-difluoro-4-metilfenil)carbonil]amino} fenil)(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 50)  
Masa: 509.18
- 45     Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-[4-({[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil} amino)fenil](hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 51)  
Masa: 545.15
- 45     Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-{4-[(ciclopropilcarbonil)amino]fenil}(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 52)  
Masa: 423.19

Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(2-etilfenil)carbonil]amino}fenil)(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 53)  
Masa: 485.19

5      Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-hidroxi(4-{[(4-metoxifenil)acetil]amino}fenil)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 54)  
Masa: 503.20

10      Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-{4-[(ciclobutilcarbonil)amino]fenil}(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 55)  
Masa: 437.21

#### **Ensayo para Metaloproteinasas de Matriz (MMPs)**

Se prepararon las nuevas entidades químicas de la presente invención y los  
15 correspondientes estándares utilizados en la presente invención (stock 10 mM) en 100% DMSO y se realizaron diluciones posteriores en solución amortiguadora para ensayo de MMP [50 mM de HEPES, 10 mM de CaCl<sub>2</sub>, 150 nM de NaCl, 1 μM de acetato de zinc, 600 μM de CHAPS (pH 7.4)]. Los ensayos utilizaron MMPs humanas expresadas sea como dominio de longitud completa o como dominio catalítico. La collagenasa (MMP-1), gelatinasa  
20 (MMP-9), elastasa (MMP-12) y membrana tipo-I (MMP-14) fueron escindidas y activadas utilizando reactivo APMA (acetato de 4-amino(fenil)mercurio) para obtener dominios catalíticos activos. En una típica mezcla de ensayo de reacción de 100 μl, se incubó 1.0 μl de la enzima MMP deseada en solución tamponada en ausencia o presencia de 1.0 μl de NCEs/estándares durante 30 minutos. La reacción se inició con el sustrato fluorogénico  
25 deseado – FAM-TAMRA (FAM-Thr-Pro-Gly-Pro-Leu-Gly-Leu-Dpa-Ala-Arg-Arg-Lys-TAMRA-NH<sub>2</sub>) a una concentración final de 10 μM por pocillo y se dejó que la reacción proceda durante 45 minutos y se monitoreó la tasa de velocidad (incremento en RFUs) a una longitud de onda de excitación de 495 nm y emisión de 525 nm. La tasa de reacción en blanco (sin enzima) se sustrajo de cada valor. El control porcentual se calculó utilizando la  
30 siguiente fórmula:

$$\text{Actividad porcentual} = (\text{tasa inhibida} / \text{tasa de control}) \times 100.$$

Se calcularon los valores de IC<sub>50</sub> utilizando el método de análisis de regresión por mínimos cuadrados mediante un software Graph-Pad prism versión 4.2; utilizando curva dosis-respuesta de 5-6 puntos en presencia del inhibidor. Los valores IC<sub>50</sub> se promediaron  
35 para los datos de ensayo duplicado y se tabularon los valores.

La presente invención se relaciona con compuestos que actúan como inhibidores duales de MMP-9/12, los cuales tienen perfiles de actividad deseados.

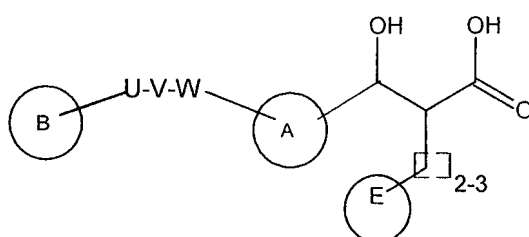
Las actividades MMP-9 de los compuestos divulgados en la invención, proporcionaron valores de  $IC_{50}$  de alrededor de 10 micromolar a alrededor de 1 nM, o de  
5 alrededor de 1 micromolar a alrededor de 1 nM, o de alrededor de 650 nM a alrededor de 1 nM, o de alrededor de 300 nM a alrededor de 1 nM, o de alrededor de 100 nM a alrededor de 1 nM, o de alrededor de 50 nM a alrededor de 1 nM, o de alrededor de 30 nM a alrededor de 1 nM, o de alrededor de 20 nM a alrededor de 1 nM, o de alrededor de 12 nM a alrededor de 1 nM, en comparación con alrededor de 1.4 nM a 3.2 nM para marimastat.

10 Las actividades MMP-12 de los compuestos divulgados en la invención, proporcionaron valores de  $IC_{50}$  de alrededor de 10 micromolar a alrededor de 1 nM, o de alrededor de 1 micromolar a alrededor de 1 nM, o de alrededor de 300 nM a alrededor de 1 nM, o de alrededor de 100 nM a alrededor de 1 nM, o de alrededor de 50 nM a alrededor de 1 nM, o de alrededor de 30 nM a alrededor de 1 nM, o de alrededor de 20 nM a alrededor de 1  
15 nM, o de alrededor de 15 nM a alrededor de 1 nM, o de alrededor de 7 nM a alrededor de 1 nM en comparación con 0.2 nM a 0.9 nM para marimastat.



**REIVINDICACIONES**

1. Un compuesto de Fórmula I:

**Formula I**

- 5 incluyendo racematos, enantiómeros y diastereómeros del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

 es fenilo, fluorofenilo, heteroarilo o heterociclilo;

**U** es un enlace, -NH-, -C(=O)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -C(=S)-, -O-, -SO<sub>2</sub>- o -S- en donde n es cero o un entero entre 1 y 2;

- 10 **V** es un enlace, -NH-, -C(=O)-, -C(=S)- o -SO<sub>2</sub>-;

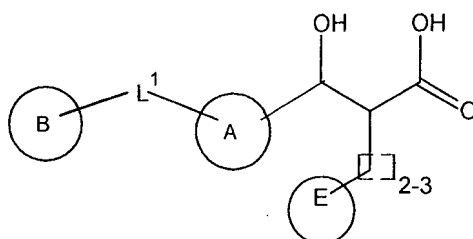
**W** es un enlace, -NH-, -C(=O)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -C(=S)-, -O-, -S- o -SO<sub>2</sub>-;

 es arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo, cada uno de los cuales puede ser además sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de R<sup>1</sup>;

- 15 **R<sup>1</sup>** es alquilo, alquenilo, alquinilo, ciano, nitro, halógeno, halógeno-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, halógeno-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi, azido, tiol, alquiltiol, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sub>f</sub>, -C(=O)-R<sub>f</sub>, -COOR<sub>f</sub>, -NR<sub>f</sub>R<sub>q</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)NR<sub>f</sub>R<sub>q</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NHC(=O)-R<sub>f</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-C(=O)-NR<sub>f</sub>R<sub>q</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NHC(=O)NR<sub>f</sub>R<sub>q</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-C(=O)-R<sub>f</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=O)-R<sub>f</sub> o -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(=O)<sub>m</sub>-NR<sub>f</sub>R<sub>q</sub> {en donde R<sub>f</sub> y R<sub>q</sub> se seleccionan independientemente de
- 20 hidrógeno, alquilo, alquenilo, cicloalquilarilo, heteroarilo, heterociclilo, alquilarilo, alquilheteroarilo y alquilheterociclilo, n es como se definió antes y m es un entero 0-2};

 se selecciona de heteroarilo o heterociclilo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la estructura de Fórmula Ia:



**Formula Ia**

- 5 incluyendo racematos, enantiómeros y diastereómeros del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

(A) es fenilo, fluorofenilo, heteroarilo o heterociclilo;

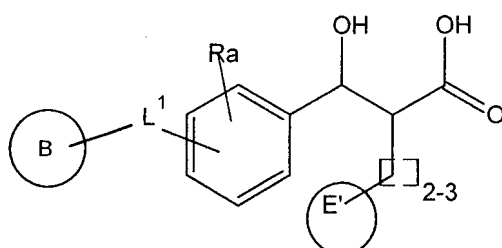
- 10  $L^1$  es un enlace,  $-(CH_2)_n-$ ,  $-NHCO(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_nC(=O)NH-$ ,  $-NHC(=O)NH-$ ,  $-SO_2NH-$ ,  $-NHCO_2-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-NHC(=O)(O)-$ ,  $-O-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_n-O-$ ,  $-(CH_2)_nOC(=O)NH-$ ,  $-C(=S)NH-$ ,  $-NHC(=S)-$  o  $-NHC(=S)NH-$  en donde n es cero o un entero entre 1 y 2;

(B) es arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo, cada uno de los cuales puede ser además sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de  $R^1$ ;

- 15  $R^1$  es alquilo, alquenilo, alquinilo, ciano, nitro, halógeno, halógeno- $C_1-C_6$  alquilo, halógeno- $C_1-C_6$  alcoxi, azido, tiol, alquiltiol,  $-(CH_2)_n-OR_f$ ,  $-C(=O)-R_f$ ,  $-COOR_f$ ,  $-NR_fR_q$ ,  $-(CH_2)_n-C(=O)NR_fR_q$ ,  $-(CH_2)_n-NHC(=O)-R_f$ ,  $-(CH_2)_n-O-C(=O)-NR_fR_q$ ,  $(CH_2)_nNHC(=O)NR_fR_q$ ,  $-(CH_2)_n-O-C(=O)-R_f$ ,  $-(CH_2)_n-NH-C(=O)-R_f$  o  $-(CH_2)_nS(=O)_m-NR_fR_q$  {en donde  $R_f$  y  $R_q$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, cicloalquilarilo, heteroarilo, heterociclilo, alquilarilo, alquilheteroarilo y alquilheterociclilo, n es como se definió antes y m es un entero 0-2};

(E) es heteroarilo o heterociclilo.

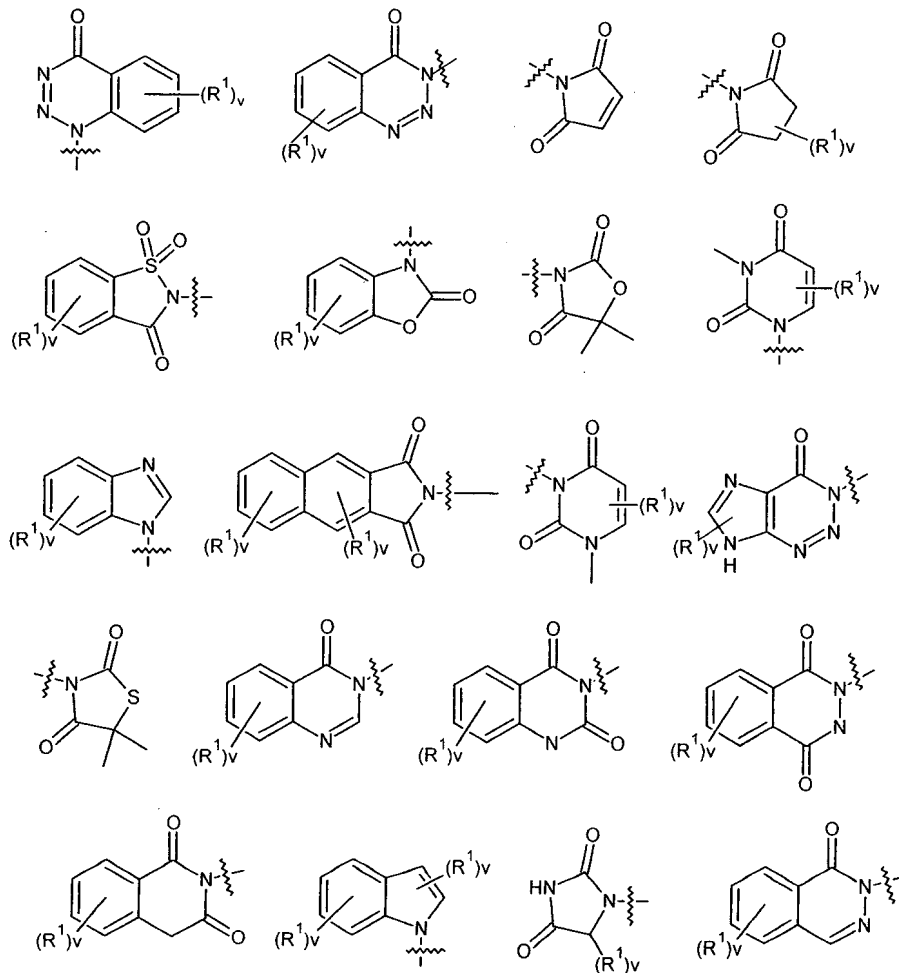
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la estructura de Fórmula Ib:



**Formula Ib**

incluyendo racematos, enantiómeros y diastereómeros del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

 es heteroarilo o heterociclilo mono, bi o policíclico seleccionado de los siguientes:

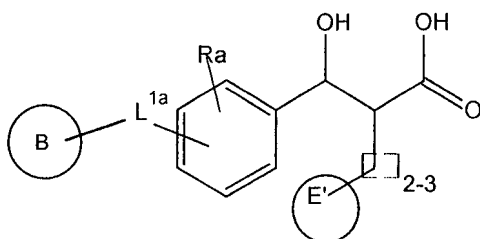


v es cero o un entero entre 1-4;

Ra es hidrógeno o flúor;

R<sup>1</sup>, L<sup>1</sup> y  son como se definió en la reivindicación 1.

- 5 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la estructura de Fórmula Ic:



**Formula Ic**

incluyendo racematos, enantiómeros y diastereómeros del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- 10 L<sup>1a</sup> es S(O)<sub>n</sub>, NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> y NHCO(O);

Ra,  y  son como se definió en la reivindicación 1.

5. Un compuesto de Fórmula I, el cual es:

- 15 Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-{4-[(4-clorofenil)sulfinil]fenil}(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 1);

Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-{4-[(4-clorofenil)sulfonyl]fenil}(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 2);

Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-{4-[(3,4-difluorofenil)sulfinil]fenil}(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 3);

- 20 Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-{4-[(2,3-diclorofenil)sulfinil]fenil}(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 4);

Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-{4-[(2,4-dimetilfenil)sulfinil]fenil}(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 5);

- Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-{4-[(4-fluorofenil)sulfonil]fenil}(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 6);
- Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-{4-[(3,4-difluorofenil)sulfonil]fenil}(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 7);
- 5      Ácido 2-[(*S*)-{4-[(2,3-diclorofenil)sulfonil]fenil}(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 8);
- Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-{4-[(2,4-dimetilfenil)sulfonil]fenil}(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 9);
- 10      Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-{4-[(4-etilfenil)carbonil]amino} fenil}(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 10);
- Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-{4-[(4-clorofenil)carbonil]amino} fenil}(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 11);
- Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-{4-[(3,4-diclorofenil)carbonil]amino} fenil}(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 12);
- 15      Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-hidroxi(4-{[(4-metoxifenil)carbonil]amino} fenil)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 13);
- Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-hidroxi(4-{[(3-metoxifenil)carbonil]amino} fenil)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 14);
- 20      Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-hidroxi(4-{[(4-metilfenil)carbonil]amino} fenil)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 15);
- Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-{4-[(4-fluorofenil)carbonil]amino} fenil}(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 16);
- Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-hidroxi{4-[(4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)carbonil]amino} fenil}metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 17);
- 25      Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-hidroxi(4-{[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)carbonil]amino} fenil)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 18);
- Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-{4-[(3-cloro-4-fluorofenil)carbonil]amino} fenil}(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 19);
- 30      Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-hidroxi{4-[(fenilcarbonil)amino]fenil}metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 20);
- Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-hidroxi(4-{[(4-propilfenil)carbonil]amino} fenil)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 21);
- Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-hidroxi{4-[(fenoxicarbonil)amino]fenil}metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 22);

- Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-hidroxi{4-[(fenilacetil)amino]fenil}metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 23);
- Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(2,4-diclorofenil)carbonil]amino}fenil)(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 24);
- 5      Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-hidroxi(4-{[(2-metilfenil)carbonil]amino}fenil)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 25);
- Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(2-fluorofenil)carbonil]amino}fenil)(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 26);
- 10      Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(3-clorofenil)carbonil]amino}fenil)(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 27);
- Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-hidroxi(4-{[(3-metilfenil)carbonil]amino}fenil)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 28);
- Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(3-fluorofenil)carbonil]amino}fenil)(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 29);
- 15      Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(2,6-dimetoxifenil)carbonil]amino}fenil)(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 30);
- Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-{4-[(ciclopentilcarbonil)amino]fenil}(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 31);
- 20      Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-hidroxi(4-{[(2,4,5-trifluoro-3-metoxifenil)carbonil]amino}fenil)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 32);
- Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-hidroxi(4-{[(2,3,4-trifluorofenil)carbonil]amino}fenil)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 33);
- Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-hidroxi{4-[(2-(trifluorometil)fenil)carbonil]amino}fenil)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 34);
- 25      Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(3,5-dimetoxifenil)carbonil]amino}fenil)(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 35);
- Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(2,3-difluorofenil)carbonil]amino}fenil)(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 36);
- 30      Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(3,5-diclorofenil)carbonil]amino}fenil)(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 37);
- Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(2,4-difluorofenil)carbonil]amino}fenil)(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 38);
- Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(2,6-difluorofenil)carbonil]amino}fenil)(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 39);

- Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-hidroxi(4-{[(2-metoxifenil)carbonil]amino} fenil)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 40);
- Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-{4-[(ciclohexilcarbonil)amino]fenil}(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 41);
- 5      Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(4-etoxifenil)carbonil]amino} fenil)(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 42);
- Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(3,4-difluorofenil)carbonil]amino} fenil)(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 43);
- 10      Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-hidroxi[4-({[4-(trifluorometoxi)fenil]carbonil} amino)fenil]metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 44);
- Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-hidroxi[4-({[3-(trifluorometil)fenil]carbonil} amino)fenil]metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 45);
- 15      Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-[4-({[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]carbonil} amino)fenil](hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 46);
- Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(3-cloro-2,6-difluorofenil)carbonil]amino} fenil)(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 47);
- Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-hidroxi[4-({[4-(trifluorometil)fenil]carbonil} amino)fenil]metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 48);
- 20      Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(2,5-difluorofenil)carbonil]amino} fenil)(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 49);
- Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(2,3-difluoro-4-metilfenil)carbonil]amino} fenil)(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 50);
- 25      Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-[4-({[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]carbonil} amino)fenil](hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 51);
- Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-{4-[(ciclopropilcarbonil)amino]fenil}(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 52);
- Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(2-etilfenil)carbonil]amino} fenil)(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 53);
- 30      Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-hidroxi(4-{[(4-metoxifenil)acetil]amino} fenil)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 54);
- Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-{4-[(ciclobutilcarbonil)amino]fenil}(hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 55);
- 35      Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-hidroxi[4-(4-metoxifenoxi)fenil]metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 56);

- Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(3-cloro-4-fluorofenoxi)fenil](hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 57);
- Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(4-cloro-3-metilfenoxi)fenil](hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto no. 58);
- 5      Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)fenil](hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 59);
- Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(4-fluorofenoxi)fenil](hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 60);
- 10      Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(3,4-difluorofenoxi)fenil](hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 61);
- Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(2-clorofenoxi)fenil](hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 62);
- Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(3-clorofenoxi)fenil](hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 63);
- 15      Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(2,6-difluorofenoxi)fenil](hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 64);
- Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(2,5-diclorofenoxi)fenil](hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 65);
- 20      Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(2-cloro-4-fluorofenoxi)fenil](hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 66);
- Ácido (2*S*)-2-{(*S*)-hidroxi[4-(3-metoxifenoxi)fenil]metil}-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 67);
- Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(2-cloro-4-metoxifenoxi)fenil](hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 68);
- 25      Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil](hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 69);
- Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-[3-fluoro-4-(4-metilfenoxi)fenil](hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 70);
- 30      Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-[3-fluoro-4-(3-metilfenoxi)fenil](hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 71);
- Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(3,4-dimetilfenoxi)-3-fluorofenil](hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 72);
- Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(3,4-diclorofenoxi)-3-fluorofenil](hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 73);

Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(4-*tert*-butilfenoxi)-3-fluorofenil](hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 74);

Ácido (2*S*)-2-[(*S*)-[3-fluoro-4-(4-metoxifenoxi)fenil](hidroxi)metil]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-il) butanoico (Compuesto No. 75);

5 incluyendo racematos, enantiómeros y diastereómeros de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable.

6. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5,  
10 junto con un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para uso en el tratamiento o profilaxis de un animal o ser humano que sufre de una enfermedad inflamatoria o alérgica.

15

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la enfermedad inflamatoria o alérgica es asma, artritis reumatoidea, COPD, rinitis, osteoartritis, artritis psoriásica, psoriasis, fibrosis pulmonar, inflamación pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda, periodontitis, esclerosis múltiple, gingivitis, aterosclerosis, ojo seco, proliferación neointimal asociada con restenosis e insuficiencia cardíaca isquémica, ataque apopléjico, enfermedad renal o metástasis tumoral.

20

9. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, que comprende además uno o más ingredientes activos adicionales seleccionados de:

25

(a) Agentes antiinflamatorios, (i) tales como agentes antiinflamatorios no esteroideos piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos, fenamatos, pirazolonas, salicilatos, inhibidores de la fosfodiesterasa incluyendo inhibidores de la PDE-4, inhibidores de la p38 MAP quinasa/catepsina, antagonistas de CCR-3, inhibidores iNOS, inhibidores de triptasa y elastasa, antagonistas de integrina beta-2, inhibidores de adhesión celular (especialmente ICAM), agonistas de adenosina 2; (ii) inhibidores

30

leucotrienos LTC<sub>4</sub>/LTD<sub>4</sub>/LTE<sub>4</sub>/LTB<sub>4</sub>, inhibidores de 5-lipoxigenasa y antagonistas de los receptores del PAF; (iii) inhibidores de la Cox-2; (iv) otros inhibidores de la MMP; (v) inhibidores de interleucina-I; (vi) corticosteroides tales como alclometasona, amcinonida, amelometasona, beclometasona, betametasona, budesonida, ciclesonida, clobetasol, cloticasona, ciclometasona, deflazacort, deprodona, dexbudesonida, diflorasona, difluprednato, fluticasona, flunisolida, halometasona, haloperedona, hidroclonidina, hidroclonidina, metilprednisolona, mometasona, prednicarbato, prednisolona, rimexolona, tixocortol, triamcinolona, ulobetasol, rofleponida, GW 215864, KSR 592, ST-126, dexametasona y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los corticosteroides preferidos incluyen, por ejemplo, flunisolida, beclometasona, triamcinolona, budesonida, fluticasona, mometasona, ciclesonida, y dexametasona;

(b) Agonistas-beta, los agonistas  $\beta_2$  adecuados incluyen, por ejemplo, uno o más de entre albuterol, salbutamol, biltolterol, pirbuterol, levosalbutamol, tulobuterol, terbutalina, bambuterol, metaproterenol, fenoterol, salmeterol, carmoterol, arformoterol, formoterol, y las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos; uno o más agonistas- $\beta_2$ ;

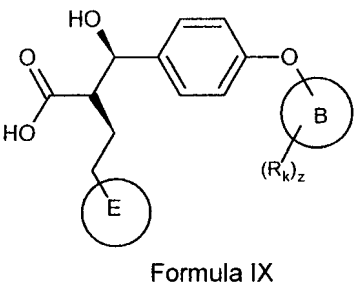
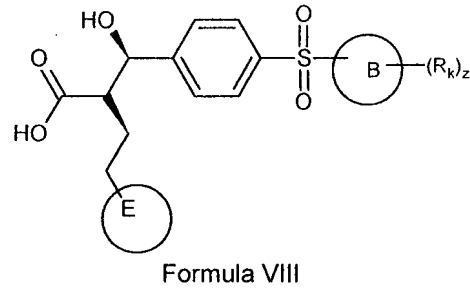
(c) Agentes antihipertensivos, (i) inhibidores de la ACE, por ejemplo, enalapril, lisinopril, valsartán, telmisartán y quinapril; (ii) antagonistas y agonistas de los receptores de angiotensina II, por ejemplo, losartán, candesartán, irbesartán, valsartán y eprosartán; (iii)  $\beta$ -bloqueadores; y (iv) bloqueadores del canal de calcio;

(d) Agentes inmunosupresores, ciclosporina, azatioprina y metotrexato, corticosteroides antiinflamatorios; y

(e) Agentes antiinfecciosos.

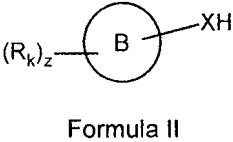
10. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula VIII (Fórmula I cuando el Anillo A es fenilo, U es -SO<sub>2</sub>-, V y W son enlaces) y Fórmula IX (Fórmula I cuando el Anillo A es fenilo, U es -O-, V y W son enlaces)

59



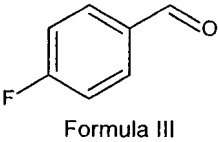
que comprende:

a) reaccionar un compuesto de Fórmula II

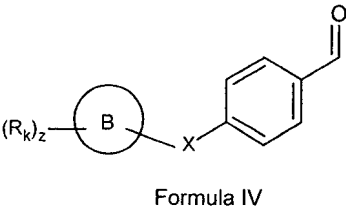


5

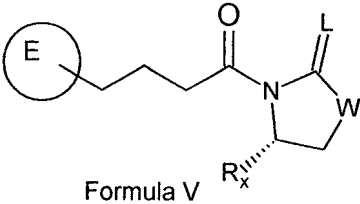
con un compuesto de Fórmula III



para dar un compuesto de Fórmula IV

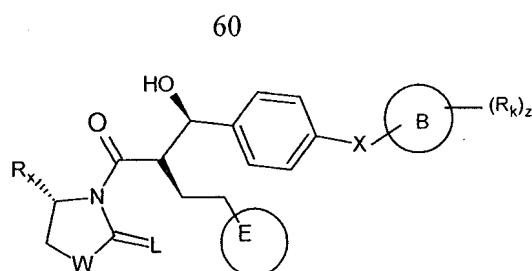


b) reaccionar un compuesto de Fórmula IV con un compuesto de Fórmula V,



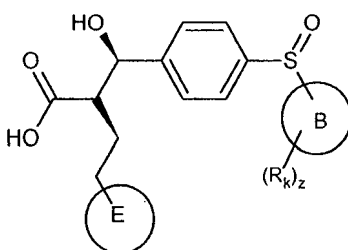
10

para dar un compuesto de Fórmula VI,



Formula VI

- c) hidrolizar un compuesto de Fórmula VI (cuando X es S) para dar un compuesto de Fórmula VII



Formula VII

- d) oxidar un compuesto de Fórmula VII para dar un compuesto de Fórmula VIII  
o  
e) hidrolizar un compuesto de Fórmula VI (cuando X es O) para dar un compuesto de Fórmula IX

en donde,



es arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo, cada uno de los cuales puede ser además sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de  $R^1$ ;

$R^1$  es alquilo, alquenilo, alquinilo, ciano, nitro, halógeno, halógeno- $C_1$ - $C_6$  alquilo, halógeno- $C_1$ - $C_6$  alcoxi, azido, tiol, alquiltiol,  $-(CH_2)_n-OR_f$ ,  $-C(=O)-R_f$ ,  $-COOR_f$ ,  $-NR_fR_q$ ,  $-(CH_2)_n-C(=O)NR_fR_q$ ,  $-(CH_2)_n-NHC(=O)-R_f$ ,  $-(CH_2)_n-O-C(=O)-NR_fR_q$ ,  $(CH_2)_n-NHC(=O)NR_fR_q$ ,  $-(CH_2)_n-O-C(=O)-R_f$ ,  $-(CH_2)_n-NH-C(=O)-R_f$  o  $-(CH_2)_nS(=O)_m-NR_fR_q$  {en donde  $R_f$  y  $R_q$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, cicloalquilarilo, heteroarilo, heterociclilo, alquilarilo, alquilheteroarilo y alquilheterociclilo, n es como se definió antes y m es un entero 0-2};

(E) se selecciona de heteroarilo o heterociclilo;

X es O o S ;

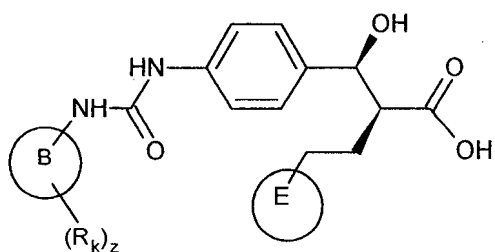
R<sub>k</sub> es H, halo, alquilo, alcoxi, ciano, halógeno-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo o halógeno-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alcoxi;

5 z es 0-4;

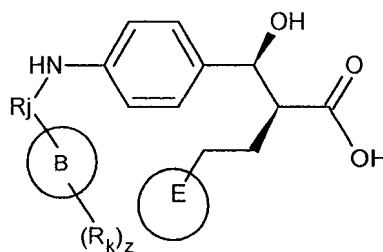
L y W son O o S respectivamente; y

R<sub>x</sub> es alquilo, arilo o aralquilo.

11. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula XV (Fórmula I cuando el Anillo  
10 A es fenilo, U es -NH-, V es -CO- y W es -NH-) y XVIII (Fórmula I cuando el Anillo A es fenilo, U es -NH-, V y W juntos combinados son R<sub>j</sub>)



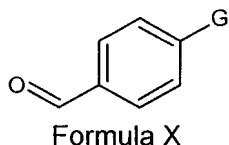
Formula XV



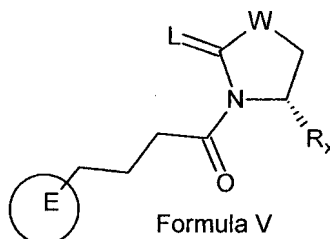
Formula XVIII

que comprende:

- a) 15 adición aldólica de un compuesto de Fórmula X con un compuesto de Fórmula V

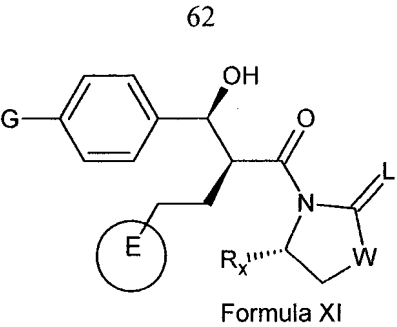


Formula X

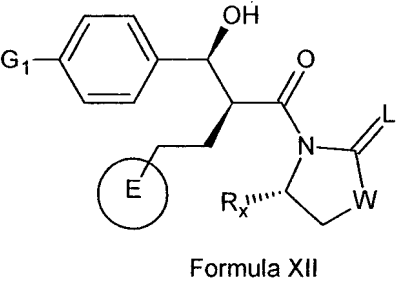


Formula V

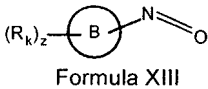
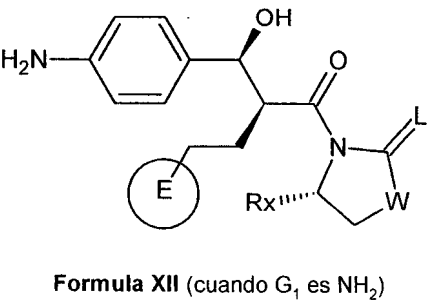
para dar un compuesto de Fórmula XI



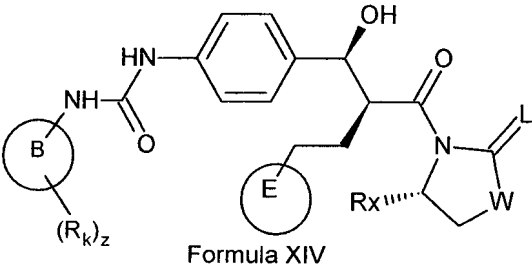
b) reducir un compuesto de Fórmula XI para dar un compuesto de Fórmula XII



c) acoplar un compuesto de Fórmula XII (cuando G<sub>1</sub> es amino) con un compuesto de Fórmula XIII



para dar un compuesto de Fórmula XIV



d) hidrolizar un compuesto de Fórmula XIV para dar un compuesto de Fórmula XV

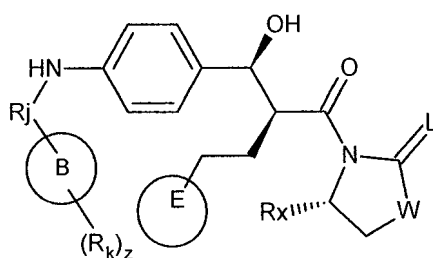
o

- e) acoplar un compuesto de Fórmula XII con un compuesto de Fórmula XVI



Formula XVI

para dar un compuesto de Fórmula XVII,



Formula XVII

- 5 f) hidrolizar un compuesto de Fórmula XVII para dar un compuesto de Fórmula XVIII

en donde,



es arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo, cada uno de los cuales puede ser además sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de  $R^1$ ;

$R^1$  es alquilo, alquenilo, alquínilo, ciano, nitro, halógeno, halógeno- $C_1-C_6$  alquilo, halógeno- $C_1-C_6$  alcoxi, azido, tiol, alquiltiol,  $-(CH_2)_n-OR_f$ ,  $-C(=O)-R_f$ ,  $-COOR_f$ ,  $-NR_fR_q$ ,  $-(CH_2)_n-C(=O)NR_fR_q$ ,  $-(CH_2)_n-NHC(=O)-R_f$ ,  $-(CH_2)_n-O-C(=O)-NR_fR_q$ ,  $(CH_2)_n-NHC(=O)NR_fR_q$ ,  $-(CH_2)_n-O-C(=O)-R_f$ ,  $-(CH_2)_n-NH-C(=O)-R_f$  o  $-(CH_2)_n-S(=O)_m-NR_fR_q$  {en donde  $R_f$  y  $R_q$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, cicloalquilarilo, heteroarilo, heterociclilo, alquilarilo, alquilheteroarilo y alquilheterociclilo, n es como se definió antes y m es un entero 0-2};



se selecciona de heteroarilo o heterociclilo;

$R_k$  es H, halo, alquilo, alcoxi, ciano, halógeno- $C_1-C_6$  alquilo o halógeno- $C_1-C_6$  alcoxi;

z es 0-4;

L y W son O o S respectivamente;

Rx es alquilo, arilo o aralquilo;

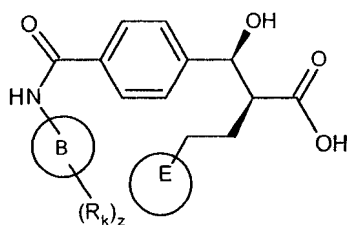
G es nitro o C(O)O-bencilo;

G<sub>1</sub> es amino o COOH;

5 X es un grupo saliente por ejemplo halógeno; y

R<sub>j</sub> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>-CO-, -C(O)O-, -SO<sub>2</sub>-.

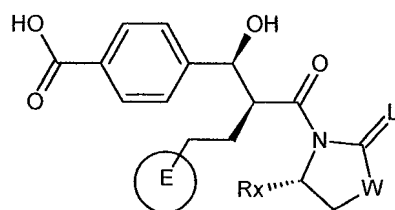
12. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula XXI (Fórmula I cuando el Anillo A es fenilo, U es -CO-, V es -NH-, y W es un enlace)



Formula XXI

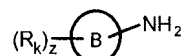
que comprende:

- a) acoplar un compuesto de Fórmula XII (cuando G<sub>1</sub> es COOH)



Formula XII (cuando G<sub>1</sub> es COOH)

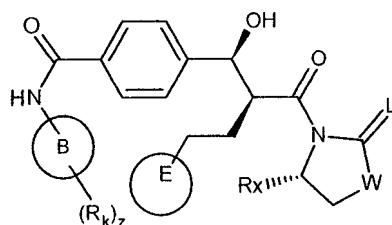
con un compuesto de Fórmula XIX



Formula XIX

para dar un compuesto de Fórmula XX

65



Formula XX

- b) hidrolizar un compuesto de Fórmula XX para dar un compuesto de Fórmula XXI,

en donde,

5



es arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo, cada uno de los cuales puede ser además sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de  $R^1$ ;

10

$R^1$  es alquilo, alquenilo, alquínilo, ciano, nitro, halógeno, halógeno- $C_1-C_6$  alquilo, halógeno- $C_1-C_6$  alcoxi, azido, tiol, alquiltiol,  $-(CH_2)_n-OR_f$ ,  $-C(=O)-R_f$ ,  $-COOR_f$ ,  $-NR_fR_q$ ,  $-(CH_2)_n-C(=O)NR_fR_q$ ,  $-(CH_2)_n-NHC(=O)-R_f$ ,  $-(CH_2)_n-O-C(=O)-NR_fR_q$ ,  $(CH_2)_n-NHC(=O)NR_fR_q$ ,  $-(CH_2)_n-O-C(=O)-R_f$ ,  $-(CH_2)_n-NH-C(=O)-R_f$  o  $-(CH_2)_nS(=O)_m-NR_fR_q$  {en donde  $R_f$  y  $R_q$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquenilo, cicloalquilarilo, heteroarilo, heterociclilo, alquilarilo, alquilheteroarilo y alquilheterociclilo,  $n$  es como se definió antes y  $m$  es un entero 0-2};

15



se selecciona de heteroarilo o heterociclilo;

$R_k$  es H, halo, alquilo, alcoxi, ciano, halógeno- $C_1-C_6$  alquilo o halógeno- $C_1-C_6$  alcoxi;

$z$  es 0-4;

20

$L$  y  $W$  son O o S respectivamente;

$R_x$  es alquilo, arilo o aralquilo.



Resumen

La presente invención se relaciona con ciertos derivados de ácido hidroxipropiónico y los procesos para la síntesis de los mismos. La invención también se relaciona con composiciones farmacológicas que contienen los compuestos de la presente invención, y métodos para el tratamiento de asma, artritis reumatoidea, COPD, rinitis, osteoartritis, artritis psoriásica, psoriasis, fibrosis pulmonar, inflamación pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda, periodontitis, esclerosis múltiple, gingivitis, aterosclerosis, ojo seco, proliferación neointimal, que conduce a la restenosis y a la insuficiencia cardíaca isquémica, ataque apopléjico, enfermedades renales, metástasis tumoral, y otros desórdenes inflamatorios caracterizados por la sobre-expresión y la sobre-activación de una metaloproteinasa de matriz utilizando los compuestos.



## MATRIX METALLOPROTEINASE INHIBITORS

### Field of the Invention

The present invention relates to certain hydroxy propionic acid derivatives and the processes for the synthesis of the same. This invention also relates to pharmacological compositions containing the compounds of the present invention, and methods of treating asthma, rheumatoid arthritis, COPD, rhinitis, osteoarthritis, psoriatic arthritis, psoriasis, pulmonary fibrosis, pulmonary inflammation, acute respiratory distress syndrome, perodontitis, multiple sclerosis, gingivitis, atherosclerosis, dry eye, neointimal proliferation, which leads to restenosis and ischemic heart failure, stroke, renal diseases, tumor metastasis, and other inflammatory disorders characterized by over-expression and over activation of a matrix metalloproteinase using the compounds.

### Background of the Invention

Metalloproteinases (MMPs) are a naturally occurring superfamily of proteinases (enzymes) found in most mammals. The superfamily is composed of at least 26 members of zinc-containing enzymes produced by many cell types and sharing structural and functional features. Based on structural and functional considerations, proteinases have been classified into different families and subfamilies (Vartak *et al.*, *J. Drug Targeting*, 15, p. 1-20 (2007); and Hopper, *FEBS*, 354, p. 1-6 (1994)), such as collagenases (MMP-1, -8 and -13), gelatinases (MMP-2, and -9), metalloelastases (MMP-12), the MT-MMPs (MMP-14, -15, -16, -17, -24 and 25), matrilysins (MMP-7 and -26), stromelysins (MMP-3, -10 and -11) and sheddases such as TNF-converting enzymes (TACE, and ACE).

Metalloproteinases are believed to be important in physiological and disease processes that involve remodeling, such as airway diseases, embryonic development, bone formation and uterine remodeling during menstruation. One major biological function of MMPs is to catalyze the breakdown of connective tissues or extra-cellular matrix by their ability to hydrolyze various components of tissue or matrix. Apart from their role in degrading connective tissue, MMPs are involved in the activation of zymogen (pro) forms of other MMPs thereby inducing MMP activation. They are also involved in the biosynthesis of TNF-alpha which is implicated in many pathological conditions.

MMP-9, which belongs to the gelatinase family, plays a major role in chronic inflammatory disorders like COPD, asthma and rheumatoid arthritis. The concentration of MMP-9 has been reported to increase in diseases like asthma, interstitial pulmonary fibrosis (IPF), adult respiratory distress syndrome (ARDS), and in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Because of its proteolytic ability, MMP-9 has been implicated in tissue remodeling of the airways and lungs in chronic inflammatory diseases such as severe asthma

and COPD. MMP-9 is also likely to be physiologically important because of its ability to regulate the digestion of components of the extracellular matrix as well as the activity of other proteases and cytokines. MMP-9 is secreted in neutrophils, macrophages, and osteoclasts, which are easily induced by cytokines and growth factors, and plays a role in various physiological and pathological processes.

MMP-12, also known as macrophage elastase or metalloelastase, is expressed in activated macrophages and has been shown to be secreted from alveolar macrophages from smokers, as well as in foam cells in atherosclerotic lesions. MMP-12 knockout mouse studies have shown the development of significant emphysema, thus supporting its role in COPD.

MMP-9 (gelatinase B, 92 kDa Type IV collagenase) is one member of the MMP family that is released as a proenzyme and subsequently activated via a protease cascade *in vivo*.

Over-expression or over-activation of an MMP, or an imbalance between an MMP and a natural (*i.e.*, endogenous) tissue inhibitor of a matrix metalloproteinase (TIMP) has been linked to a pathogenesis of diseases characterized by the breakdown of connective tissue or extracellular matrix.

Inhibition of the activity of one or more MMPs may be of benefit in treatment of various inflammatory, autoimmune and allergic diseases, such as, inflammation of the joint, inflammation of the GI tract, inflammation of the skin, collagen remodeling, wound healing disorders, etc.

The design and therapeutic application of MMP inhibitors has revealed that the requirement of a molecule to be an effective inhibitor of MMP class of enzymes is a functional group (*e.g.* carboxylic acid, hydroxamic acid or sulphhydryl) capable of chelating to the active site  $Zn^{2+}$  ion (Whittaker *et al.*, *Chem. Rev.*, 99; p. 2735-76 (1999)).

WO 2004/014310 discloses processes for the preparation of peripheral opioid antagonist compounds useful for gastrointestinal motility disorders. WO 02/060888 discloses processes for preparing chromanylbenzoic acids. WO 94/20455 discloses styryl derivatives as PDE-IV inhibitors useful in the prophylaxis and treatment of diseases such as asthma, where an unwanted inflammatory response or muscular spasm is present. WO 2004/110974 discloses compounds and their physiologically functional derivatives described as inhibitors of matrix metalloproteinase enzymes. WO 2004/113279 discloses inhibitors of matrix metalloproteinase. WO 2005/026120 discloses compounds described as inhibitors of matrix metalloproteinase. U. S. Patent Application No. 2003/0139453 discloses difluorobutyric acid compounds useful for treating diseases associated with zinc metalloprotease activity. WO 2006/090235 describes 5-phenyl-pentanoic acid derivatives described as matrix metalloproteinase inhibitors for the treatment of asthma and other diseases. WO 2008/023336

discloses  $\beta$ -hydroxy and amino-substituted carboxylic acids, which act as matrix metalloproteinase inhibitors.

Research has been carried out into the identification of inhibitors that are selective, *e.g.*, for a few of the MMP subtypes. An MMP inhibitor of improved selectivity would avoid potential side effects associated with inhibition of MMPs that are not involved in the pathogenesis of the disease being treated.

Further, use of more selective MMP inhibitors would require administration of a lower amount of the inhibitor for treatment of disease than would otherwise be required and, after administration, partitioned *in vivo* among multiple MMPs. Still further, the administration of a lower amount of compound would improve the margin of safety between the dose of the inhibitor required for therapeutic activity and the dose of the inhibitor at which toxicity is observed.

Many drugs exist as asymmetric three-dimensional molecules, *i.e.*, chiral, and will therefore have several stereoisomers depending upon the number of chiral centers present. The importance of evaluating new chemical entities having chiral centers as single isomers is to understand their effect on pharmacological and toxicological aspects. There are often pharmacodynamic, pharmacokinetic and/or toxicological differences between enantiomers/diastereomers. Even if natural physiological mediators are achiral, based on their target environment, their receptors/enzymes may demonstrate a preference for only one optically pure enantiomer of agonists, antagonists or inhibitors. From a pharmacokinetics point of view, chirality can have an influence on drug absorption, distribution, metabolism and elimination. Pure single isomers may also offer advantages in terms of these pharmacokinetic parameters thus enabling better developability of such molecules as drug candidates. It is also known that chirality has a significant effect of the physicochemical properties and crystallinity of a chiral molecule which in turn have profound effects on the pharmacokinetics and developability of the molecule. Besides those mentioned above, regulatory principles guide one to preferably develop single isomers as drug candidates in order to avoid any pharmacological, pharmacokinetic and toxicological problems that may arise due to interactions of an unwanted isomer with undesirable molecular targets.

In this context, synthetic strategies to produce pure single isomers offer advantages over analytical techniques of separation of isomer not only in terms of cost and efficiency but larger amounts of compound can be prepared for elaborate pharmaceutical testing. Thus, compounds of present invention, which are single chiral isomers, have improved potency, improved pharmacokinetics and/or improved physicochemical properties as compared to racemic compounds.

The present invention is directed to overcoming problems encountered in the art.

### Summary of the Invention

The present invention provides some hydroxy propionic acid derivatives, which act as matrix metalloprotease inhibitors, corresponding processes for the synthesis of and pharmaceutical compositions containing the compounds of the present invention. The present invention relates to matrix metalloproteinase inhibitors useful as effective therapeutic or prophylactic agents in treatment of various inflammatory, autoimmune, and allergic diseases and other inflammatory disorders characterized by the over-expression and over-activation of a matrix metalloproteinase using the compounds.

The present invention discloses a novel class of compounds that are dual MMP-9/12 inhibitors and have desirable activity profiles. The compounds of this invention have beneficial potency and/or selectivity.

Pharmaceutical compositions containing such compounds are provided together with the pharmaceutically acceptable carriers or diluents, which can be used for the treatment or prevention of inflammatory or autoimmune diseases. These pharmaceutical compositions may be administered or coadministered by a wide variety of routes including, for example, oral, topical, rectal, intranasal or by parenteral route. The composition may also be administered or co-administered in slow release dosage forms.

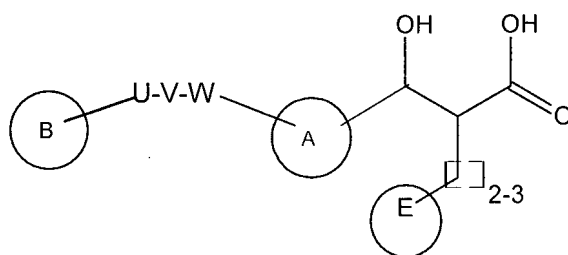
Although the specific enantiomers have been shown by way of examples, the racemates, diastereomers, pharmaceutically acceptable salts, and pharmaceutically acceptable solvates, having the same type of activity, are also provided. Pharmaceutical compositions comprising such compounds, with optionally included excipients are also provided.

Therapeutically effective amounts of one or more compounds of the present invention can be used in combination with one or more other therapeutic agents, for example, other anti-inflammatory agents, beta agonists, antihypertensive agents, immunosuppressive agents and anti-infective agents.

Other objects will be set forth in accompanying description and in the part will be apparent from the description or may be learnt by the practice of the invention.

### Detailed Description of The Invention

In accordance with one aspect, there are provided compounds having the structure of Formula I:

**Formula I**

including racemates, enantiomers and diastereomers thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein,



can be selected from phenyl, fluorophenyl, heteroaryl or heterocyclyl;

- 5      U can be selected from bond, -NH-, -C(=O)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -C(=S)-, -O-, -SO<sub>2</sub>- or -S- wherein n can be zero or an integer between 1 and 2;

V can be selected from bond, -NH-, -C(=O)-, -C(=S)- or -SO<sub>2</sub>-;

W can be selected from bond, -NH-, -C(=O)-, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -C(=S)-, -O-, -S- or -SO<sub>2</sub>-;



can be selected from aryl, cycloalkyl, heteroaryl or heterocyclyl, each of which

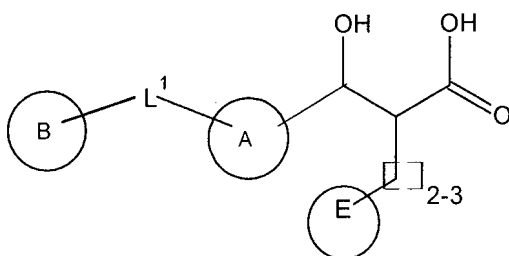
- 10      can be further substituted by one or more substituent independently selected from R<sup>1</sup>

R<sup>1</sup> can be selected from alkyl, alkenyl, alkynyl, cyano, nitro, halogen, halogeno-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, halogeno-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, azido, thiol, alkylthiol, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sub>f</sub>, -C(=O)-R<sub>f</sub>, -COOR<sub>f</sub>, -NR<sub>f</sub>R<sub>q</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)NR<sub>f</sub>R<sub>q</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NHC(=O)-R<sub>f</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-C(=O)-NR<sub>f</sub>R<sub>q</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NHC(=O)NR<sub>f</sub>R<sub>q</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-C(=O)-R<sub>f</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=O)-R<sub>f</sub> or -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(=O)<sub>m</sub>-NR<sub>f</sub>R<sub>q</sub> {wherein R<sub>f</sub> and R<sub>q</sub> are independently selected from hydrogen, alkyl, alkenyl, cycloalkyl aryl, heteroaryl, heterocyclyl, alkylaryl, alkylheteroaryl and alkylheterocyclyl, n is as defined earlier and m is an integer 0-2};



can be selected from heteroaryl or heterocyclyl.

- 20      In accordance with another aspect, there are provided compounds having the structure of Formula Ia:

**Formula Ia**

including racemates, enantiomers and diastereomers thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein,



can be selected from phenyl, fluorophenyl, heteroaryl or heterocyclyl;

- $L^1$  can be selected from bond,  $-(CH_2)_n-$ ,  $-NHCO(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_nC(=O)NH-$ ,  $-NHC(=O)NH-$ ,  $-SO_2NH-$ ,  $-NHSO_2-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-NHC(=O)(O)-$ ,  $-O-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_nO-$ ,  $-(CH_2)_nOC(=O)NH-$ ,  $-C(=S)NH-$ ,  $-NHC(=S)-$  or  $-NHC(=S)NH-$  wherein n can be zero or an integer between 1 and 2;



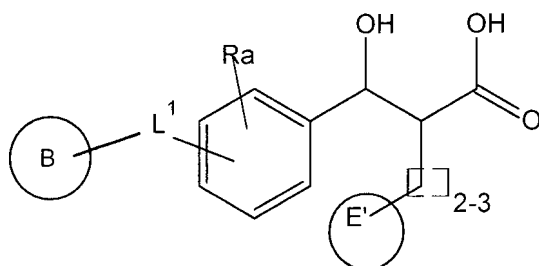
can be selected from aryl, cycloalkyl, heteroaryl or heterocyclyl, each of which can be further substituted by one or more substituents independently selected from  $R^1$ .

- $R^1$  can be selected from alkyl, alkenyl, alkynyl, cyano, nitro, halogen, halogeno- $C_1-C_6$  alkyl, halogeno- $C_1-C_6$  alkoxy, azido, thiol, alkylthiol,  $-(CH_2)_n-OR_f$ ,  $-C(=O)-R_f$ ,  $-COOR_f$ ,  $-NR_fR_q$ ,  $-(CH_2)_n-C(=O)NR_fR_q$ ,  $-(CH_2)_n-NHC(=O)-R_f$ ,  $-(CH_2)_n-O-C(=O)-NR_fR_q$ ,  $(CH_2)_nNHC(=O)NR_fR_q$ ,  $-(CH_2)_n-O-C(=O)-R_f$ ,  $-(CH_2)_n-NH-C(=O)-R_f$  or  $-(CH_2)_nS(=O)_m-NR_fR_q$  {wherein  $R_f$  and  $R_q$  are independently selected from hydrogen, alkyl, alkenyl, cycloalkyl aryl, heteroaryl, heterocyclyl, alkylaryl, alkylheteroaryl and alkylheterocyclyl, n is as defined earlier and m is an integer 0-2};



can be selected from heteroaryl or heterocyclyl.

In yet another aspect, the current invention provides a compound of Formula Ib:

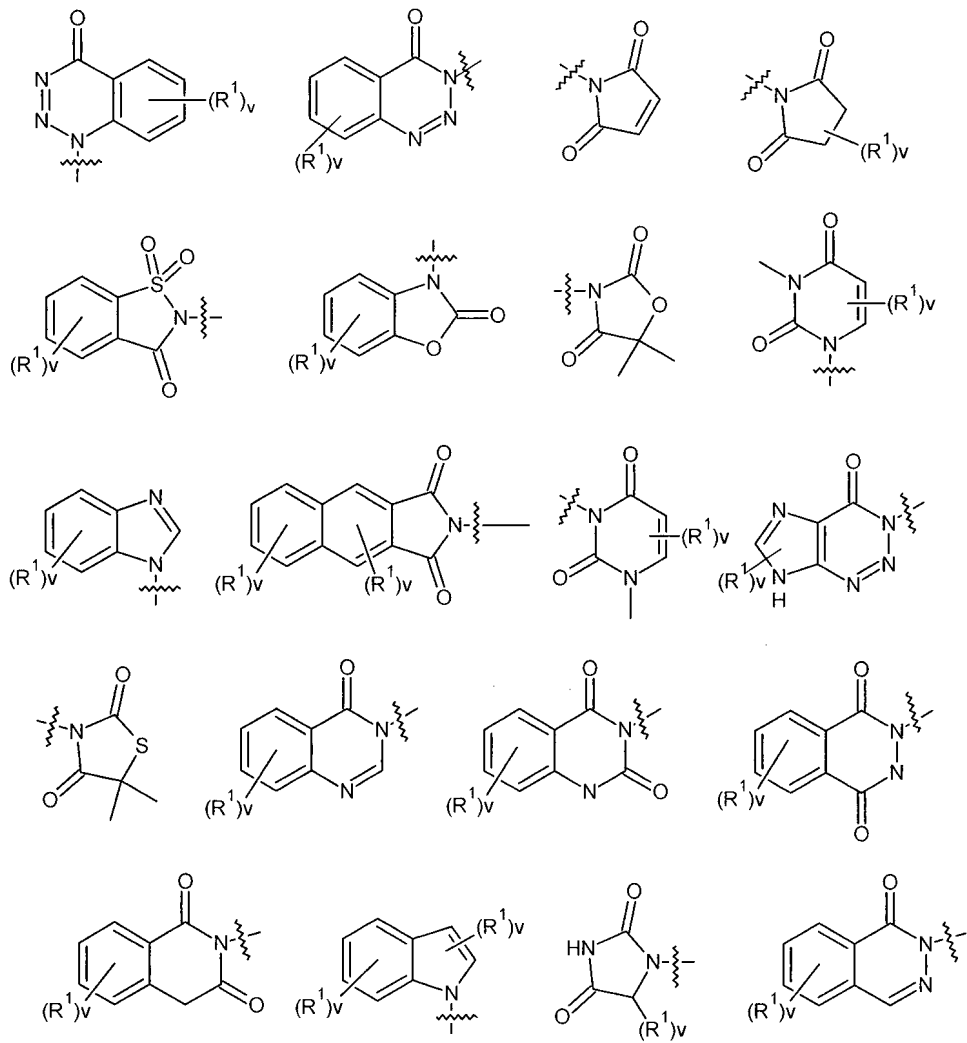


**Formula Ib**

- including racemates, enantiomers and diastereomers thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein,



can be selected from mono, bi or polycyclic heteroaryl or heterocyclyl selected from the following

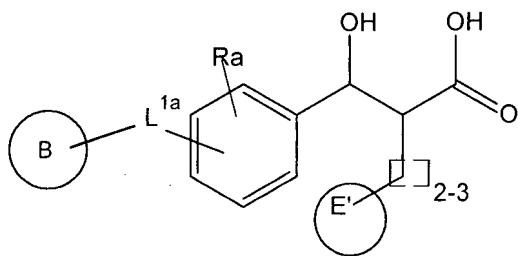


wherein  $R^1$  is as defined earlier and  $v$  can be zero or an integer between 1-4.

$R_a$  can be hydrogen or fluorine;

$L^1$  and  $\textcircled{B}$  are as defined earlier.

5 In yet another aspect, the current invention provides a compound of Formula Ic:



Formula Ic

including racemates, enantiomers and diastereomers thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein,

$L^{1a}$  is selected from  $S(O)_n$ ,  $NHCO(CH_2)_n$  and  $NHCO(O)$ ;

10  $R_a$ ,  $\textcircled{B}$  and  $\textcircled{E'}$  are as defined earlier.

The enantiomers, diastereomers, rotational isomers, *N*-oxides, polymorphs, pharmaceutically acceptable salts and pharmaceutically acceptable solvates of these compounds, prodrugs and metabolites having the same type of activity are also provided, as well as pharmaceutical compositions comprising the compounds, their metabolites, enantiomers, diastereomers, conformational isomers, *N*-oxides, polymorphs, solvates or pharmaceutically acceptable salts thereof, in combination with a pharmaceutically acceptable carrier and optionally included excipients.

In one embodiment, the invention encompasses compounds of Formula (I), which may include, but are not limited to the following, for example

- 10 (2*S*)-2-[(*S*)-{4-[(4-Chlorophenyl)sulfinyl]phenyl}(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 1);  
(2*S*)-2-[(*S*)-{4-[(4-Chlorophenyl)sulfonyl]phenyl}(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 2);  
15 (2*S*)-2-[(*S*)-{4-[(3,4-Difluorophenyl)sulfinyl]phenyl}(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 3);  
(2*S*)-2-[(*S*)-{4-[(3,4-Dichlorophenyl)sulfinyl]phenyl}(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 4);  
(2*S*)-2-[(*S*)-{4-[(2,4-Dimethylphenyl)sulfinyl]phenyl}(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 5);  
20 (2*S*)-2-[(*S*)-{4-[(4-Fluorophenyl)sulfonyl]phenyl}(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 6);  
(2*S*)-2-[(*S*)-{4-[(3,4-Difluorophenyl)sulfonyl]phenyl}(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 7);  
25 2-[(4-[(2,3-Dichlorophenyl)sulfonyl]phenyl}(hydroxy)methyl)-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 8);  
(2*S*)-2-[(*S*)-{4-[(2,4-Dimethylphenyl)sulfonyl]phenyl}(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 9);  
(2*S*)-2-[(*S*)-{4-[(4-Ethylphenyl)carbonyl]amino}phenyl}(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 10);  
30 (2*S*)-2-[(*S*)-{4-[(4-Chlorophenyl)carbonyl]amino}phenyl}(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 11);  
(2*S*)-2-[(*S*)-{4-[(3,4-Dichlorophenyl)carbonyl]amino}phenyl}(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 12);  
35 (2*S*)-2-[(*S*)-Hydroxy(4-[(4-methoxyphenyl)carbonyl]amino}phenyl)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 13);  
(2*S*)-2-[(*S*)-Hydroxy(4-[(3-methoxyphenyl)carbonyl]amino}phenyl)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 14);  
(2*S*)-2-[(*S*)-Hydroxy(4-[(4-methylphenyl)carbonyl]amino}phenyl)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 15);  
40 (2*S*)-2-[(*S*)-{4-[(4-Fluorophenyl)carbonyl]amino}phenyl}(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 16);

- (2*S*)-2-[(*S*)-Hydroxy[4-({[4-methoxy-3-(trifluoromethyl)phenyl]carbonyl}amino)phenyl] methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 17);
- 5 (2*S*)-2-[(*S*)-Hydroxy(4-{{[5-methyl-1,2-oxazol-3-yl]carbonyl}amino}phenyl)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 18);
- (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{{[3-Chloro-4-fluorophenyl]carbonyl}amino}phenyl)(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 19);
- 10 (2*S*)-2-[(*S*)-Hydroxy{4-[(phenylcarbonyl)amino]phenyl} methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 20);
- (2*S*)-2-[(*S*)-Hydroxy(4-{{[4-propylphenyl]carbonyl}amino}phenyl)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 21);
- 15 (2*S*)-2-[(*S*)-Hydroxy{4-[(phenoxycarbonyl)amino]phenyl} methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 22);
- (2*S*)-2-[(*S*)-Hydroxy{4-[(phenylacetyl)amino]phenyl} methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 23);
- (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{{[2,4-Dichlorophenyl]carbonyl}amino}phenyl)(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 24);
- 20 (2*S*)-2-[(*S*)-Hydroxy(4-{{[2-methylphenyl]carbonyl}amino}phenyl)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 25);
- (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{{[2-Fluorophenyl]carbonyl}amino}phenyl)(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 26);
- 25 (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{{[3-Chlorophenyl]carbonyl}amino}phenyl)(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 27);
- (2*S*)-2-[(*S*)-Hydroxy(4-{{[3-methylphenyl]carbonyl}amino}phenyl)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 28);
- (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{{[3-Fluorophenyl]carbonyl}amino}phenyl)(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 29);
- 30 (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{{[2,6-Dimethoxyphenyl]carbonyl}amino}phenyl)(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 30);
- (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{{[Cyclopentylcarbonyl]amino}phenyl})(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 31);
- 35 (2*S*)-2-[(*S*)-Hydroxy(4-{{[2,4,5-trifluoro-3-methoxyphenyl]carbonyl}amino}phenyl) methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 32);
- (2*S*)-2-[(*S*)-Hydroxy(4-{{[2,3,4-trifluorophenyl]carbonyl}amino}phenyl)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 33);
- 40 (2*S*)-2-[(*S*)-Hydroxy[4-({[2-(trifluoromethyl)phenyl]carbonyl}amino)phenyl] methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 34);
- (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{{[3,5-Dimethoxyphenyl]carbonyl}amino}phenyl)(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 35);
- (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{{[2,3-Difluorophenyl]carbonyl}amino}phenyl)(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 36);
- 45 (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{{[3,5-Dichlorophenyl]carbonyl}amino}phenyl)(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 37);

- (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(2,4-Difluorophenyl)carbonyl]amino}phenyl)(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 38);
- (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(2,6-Difluorophenyl)carbonyl]amino}phenyl)(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 39);
- 5 (2*S*)-2-[(*S*)-Hydroxy(4-{[(2-methoxyphenyl)carbonyl]amino}phenyl)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 40);
- (2*S*)-2-[(*S*)-{4-[(Cyclohexylcarbonyl)amino]phenyl}(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 41);
- 10 (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(4-Ethoxyphenyl)carbonyl]amino}phenyl)(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 42);
- (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(3,4-Difluorophenyl)carbonyl]amino}phenyl)(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 43);
- (2*S*)-2-{(*S*)-Hydroxy[4-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)carbonyl]amino}phenyl methyl}-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 44);
- 15 (2*S*)-2-{(*S*)-Hydroxy[4-(4-(3-(trifluoromethyl)phenyl)carbonyl]amino}phenyl methyl}-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 45);
- (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(4-(2-Fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl)carbonyl]amino)phenyl](hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 46);
- 20 (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(3-Chloro-2,6-difluorophenyl)carbonyl]amino}phenyl)(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 47);
- (2*S*)-2-{(*S*)-Hydroxy[4-(4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)carbonyl]amino}phenyl methyl}-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 48);
- 25 (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(2,5-Difluorophenyl)carbonyl]amino}phenyl)(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 49);
- (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(2,3-Difluoro-4-methylphenyl)carbonyl]amino}phenyl)(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 50);
- (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(4-(4-Fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl)carbonyl]amino)phenyl](hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 51);
- 30 (2*S*)-2-[(*S*)-{4-[(Cyclopropylcarbonyl)amino]phenyl}(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 52);
- (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(2-Ethylphenyl)carbonyl]amino}phenyl)(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 53);
- 35 (2*S*)-2-[(*S*)-Hydroxy(4-{[(4-methoxyphenyl)acetyl]amino}phenyl)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 54);
- (2*S*)-2-[(*S*)-{4-[(Cyclobutylcarbonyl)amino]phenyl}(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 55);
- 40 (2*S*)-2-{(*S*)-Hydroxy[4-(4-methoxyphenoxy)phenyl]methyl}-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 56);
- (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(3-Chloro-4-fluorophenoxy)phenyl](hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 57);
- (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(4-Chloro-3-methylphenoxy)phenyl](hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound no. 58);
- 45 (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(4-Chloro-2-fluorophenoxy)phenyl](hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 59);

(2*S*)-2-[(*S*)-[4-(4-Fluorophenoxy)phenyl](hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 60);

(2*S*)-2-[(*S*)-[4-(3,4-Difluorophenoxy)phenyl](hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 61);

5 (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(2-Chlorophenoxy)phenyl](hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 62);

(2*S*)-2-[(*S*)-[4-(3-Chlorophenoxy)phenyl](hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 63);

10 (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(2,6-Difluorophenoxy)phenyl](hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 64);

(2*S*)-2-[(*S*)-[4-(2,5-Dichlorophenoxy)phenyl](hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 65);

(2*S*)-2-[(*S*)-[4-(2-Chloro-4-fluorophenoxy)phenyl](hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 66);

15 (2*S*)-2-[(*S*)-Hydroxy[4-(3-methoxyphenoxy)phenyl]methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 67);

(2*S*)-2-[(*S*)-[4-(2-Chloro-4-methoxyphenoxy)phenyl](hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 68);

20 (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(2,4-Difluorophenoxy)phenyl](hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 69);

(2*S*)-2-[(*S*)-[3-Fluoro-4-(4-methylphenoxy)phenyl](hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 70);

(2*S*)-2-[(*S*)-[3-Fluoro-4-(3-methylphenoxy)phenyl](hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 71);

25 (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(3,4-Dimethylphenoxy)-3-fluorophenyl](hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 72);

(2*S*)-2-[(*S*)-[4-(3,4-Dichlorophenoxy)-3-fluorophenyl](hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 73);

30 (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(4-*tert*-Butylphenoxy)-3-fluorophenyl](hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 74);

(2*S*)-2-[(*S*)-[3-Fluoro-4-(4-methoxyphenoxy)phenyl](hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 75);

including racemates, enantiomers and diastereomers thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

35 In another aspect, provided herein are pharmaceutical compositions comprising therapeutically effective amounts of one or more compounds described herein together with one or more pharmaceutically acceptable carriers, excipients or diluents.

In another aspect, provided herein are compounds according to Formula I/Ia/Ib/Ic for use in medicine.

40 In another aspect, provided herein are compounds according to Formula I/Ia/Ib/Ic for use in treating or preventing various inflammatory and allergic diseases comprising administering to a mammal in need thereof.

In another aspect, provided herein are compounds according to Formula I/Ia/Ib/Ic wherein various inflammatory and allergic diseases are asthma, rheumatoid arthritis, COPD, rhinitis, osteoarthritis, psoriatic arthritis, psoriasis, pulmonary fibrosis, pulmonary inflammation, acute respiratory distress syndrome, periodontitis, multiple sclerosis, gingivitis, atherosclerosis, dry eye, neointimal proliferation associated with restenosis and ischemic heart failure, stroke, renal disease or tumour metastasis.

In yet another aspect, the present invention relates to the therapeutically effective dose of a compound of Formula I/Ia/Ib/Ic in combination with one or more of other therapeutic agents used for treating various inflammatory and allergic diseases. Examples of such therapeutic agents include, but are not limited to:

- 1) Anti-inflammatory agents, experimental or commercial (i) such as nonsteroidal anti-inflammatory agents piroxicam, diclofenac, propionic acids, fenamates, pyrazolones, salicylates, phosphodiesterase inhibitors including PDE-4 inhibitors, p38 MAP Kinase/Cathepsin inhibitors, CCR-3 antagonists, iNOS inhibitors, tryptase and elastase inhibitors, beta-2 integrin antagonists, cell adhesion inhibitors (specially ICAM), adenosine 2a agonists, (ii) leukotrienes LTC<sub>4</sub>/LTD<sub>4</sub>/LTE<sub>4</sub>/LTB<sub>4</sub>-Inhibitors, 5-lipoxygenase inhibitors and PAF- receptor antagonists, (iii) Cox-2 inhibitors (iv) other MMP inhibitors, (v) interleukin-1 inhibitors, (vi) corticosteroids such as alclometasone, amcinonide, amelometasone, beclometasone, betamethasone, budesonide, ciclesonide, clobetasol, cloticasone, cyclomethasone, deflazacort, deprodone, dexamethasone, diflurasone, difluprednate, fluticasone, flunisolide, halometasone, haloperdone, hydrocortisone, methylprednisolone, mometasone, prednicarbate, prednisolone, rimexolone, tixocortol, triamcinolone, ulobetasol, rofleponide, GW 215864, KSR 592, ST-126, dexamethasone and pharmaceutically acceptable salts, solvates thereof. Preferred corticosteroids include, for example, flunisolide, beclomethasone, triamcinolone, budesonide, fluticasone, mometasone, ciclesonide, and dexamethasone;
- 2) Beta-agonists, experimental or commercial (i) suitable  $\beta$ 2-agonists include, for example, one or more of albuterol, salbutamol, biltolterol, pirbuterol, levosalbutamol, tulobuterol, terbutaline, bambuterol, metaproterenol, fenoterol, salmeterol, carmoterol, arformoterol, formoterol, and their pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof one or more  $\beta$ 2- agonists may be chosen from those in the art or subsequently discovered. (ii) The  $\beta$ 2-agonists may include one or more compounds described in, for example, U.S. Patent Nos. 3,705,233;

105

3,644,353; 3,642,896; 3,700,681; 4,579,985; 3,994,974; 3,937,838; 4,419,364;  
5,126,375; 5,243,076; 4,992,474; and 4,011,258;

- 3) antihypertensive agents, (i) ACE inhibitors, *e.g.*, enalapril, lisinopril, valsartan, telmisartan and quinapril, (ii) angiotensin II receptor antagonists and agonists, *e.g.*, losartan, candesartan, irbesartan, valsartan, and eprosartan, (iii)  $\beta$ -blockers, and (iv) calcium channel blockers;
- 4) immunosuppressive agents, for example, cyclosporine, azathioprine and methotrexate, anti-inflammatory corticosteroids; and
- 5) anti-infective agents (*e.g.*, antibiotics, antivirals).

10

### Definitions

The following definitions apply to terms, as used herein:

The term “*alkyl*” refers to a straight or branched fully saturated hydrocarbon chain which is optionally substituted by one or more halo atom, and which has 1 to 20 carbon atoms unless otherwise specified. This term is exemplified by groups such as methyl, ethyl, *n*-propyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *iso*-butyl, *t*-butyl, *n*-hexyl, *n*-decyl, *n*-tetradecyl, trifluoromethyl, chloroethyl, and the like.

15

The term “*alkenyl*”, unless otherwise specified, refers to a branched or unbranched unsaturated hydrocarbon group containing at least one double bond with *cis* or *trans* geometry and preferably having 2 to 20 carbon atoms. Examples of alkenyl group include ethenyl, 2-propenyl and isopropenyl.

20

The term “*cycloalkyl*” refers to a non aromatic cyclic group having 3 to 20 ring carbon atoms and form one to three rings and may optionally contain one or more olefinic bonds. Polycyclic ring systems may be a spiro, fused or bridged arrangement. Cycloalkyl groups include, by way of example, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl, adamantyl, bicyclo[2.2.1]heptanyl, bicyclo[2.2.2]octane, tricycle[3.3.1.1]decane, and the like.

25

The term “*aryl*” refers to an aromatic system having from 6 to 14 carbon atoms and up to three rings which may be fused or directly joined. Representative examples of such aryl group include, but are not limited to, phenyl, biphenyl, naphthyl, phenanthrene, anthracenyl, azulenyl, and indanyl. Aryl group may also comprise one or more rings, which are not fully aromatic and examples of such system are indane, indene, 2, 3 dihydrobenzofuran and 1,2,3,4-tetrahydronaphthalene

30

The term “*heteroaryl*” refers to an aromatic system having from 5 to 14 membered carbon atoms and up to three rings, which may be fused or directly joined, and containing

from one to eight heteroatoms selected from N, O and S. Examples of heteroaryl groups are pyridinyl, quinolinyl, oxazolyl, imidazolyl, pyrrolyl, thiophenyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, tetrazolyl, thiazolyl, oxadiazolyl, benzoimidazolyl, thiadiazolyl, pyridazinyl, pyrazinyl, thienyl, isoxazolyl, triazinyl, furanyl, benzofuranyl, indolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, and the like.

The term “*heterocyclyl*” refers to a non-aromatic monocyclic or polycyclic ring system, which may be fused spiro or bridged, having 3 to 12 ring atoms and up to eight heteroatoms selected from N, O and S. Examples of heterocyclyl ring systems include piperidine, morpholine, piperazine, isoquinoline, oxazolidine, tetrahydrofuran, dihydrofuran, dihydropyridine, dihydroisoxazole, dihydrobenzofuran, azabicyclohexane, dihydroindole, tetrahydroquinoline, pyrrolidine, azepine, azetidine, aziridine, tetrahydropyridine, benzthiazine, benzoxazinyl, isoindoline, azabicyclo[3.1.0]hexyl, phenoxazine, tetrahydropyran, 1,4-dioxane, and the like.

The terms “*cycloalkylalkyl*”, “*arylalkyl*”, “*heteroarylalkyl*”, “*heterocyclalkyl*”, refers respectively, to cycloalkyl, aryl, heteroaryl or heterocyclyl group linked to the remainder of the molecule *via* an alkyl group.

The term “*amino*” refers to  $\text{-NH}_2$ .

The term “*alkoxy*” denotes the group O-alkyl, wherein alkyl is the same as defined above.

The term “*halogen*” or “*halo*” refers to fluorine, chlorine, bromine or iodine.

The term “*halogeno-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl*” refers to C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl of which one or more hydrogen(s) is/are replaced by halogen.

The term “*halogeno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy*” refers to as halogen atom bonded to C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy group. Examples of such groups include trifluoromethoxy, trichloromethoxy, difluoromethoxy, fluoromethoxy, 2,2,2-trifluoroethoxy, 2-bromoethoxy etc.

The term “*hydroxyl*” or “*hydroxy*” refers to  $\text{-OH}$ .

The term “*thiol*” refers to the group  $\text{-SH}$ .

The term “*alkylthiol*” refers to a thiol group when hydrogen is replaced by alkyl, for example, methylthio, ethylthio, propylthio, t-butylthio, cyclopropylthio, and the like.

The term “*cyano*” refers to as  $\text{C}\equiv\text{N}$ .

The term “*azido*” refers to as  $\text{N}=\text{N}=\text{N}$ .

The term “*leaving group*” refers to groups that exhibit or potentially exhibit the properties of being labile under the synthetic conditions and also of being readily separated

from synthetic products under defined conditions. Examples of leaving groups include, but are not limited to, halogen (*e.g.*, F, Cl, Br, I), triflates, tosylate, mesylates, alkoxy, thioalkoxy, or hydroxy radicals, and the like.

The term “*protecting groups*” refers to moieties that prevent chemical reaction at a location of a molecule intended to be left unaffected during chemical modification of such molecule. Unless otherwise specified, protecting groups may be used on groups, such as hydroxy, amino, or carboxy. Examples of protecting groups are found in T.W. Greene and P.G.M. Wuts, “Protective Groups in Organic Synthesis”, 2<sup>nd</sup> Ed., John Wiley and Sons, New York, N.Y. The species of the carboxylic protecting groups, amino protecting groups or hydroxy protecting groups employed are not critical, as long as the derivatised moieties/moiety are/is stable to conditions of subsequent reactions and can be removed without disrupting the remainder of the molecule.

Compounds described herein can contain one or more asymmetric carbon atoms and thus occur as diastereomers. These compounds can also exist as conformers/rotamers. All such isomeric forms of these compounds are included herein. Each stereogenic carbon may be of the *R* or *S* configuration. Although the specific compounds exemplified in this application may be depicted in a particular stereochemical configuration, compounds having either the opposite stereochemistry at any given chiral center or mixtures thereof are envisioned.

The term “*pharmaceutically acceptable salts*” forming part of this invention includes the salts of carboxylic acid moiety, which may be prepared by reacting the compound with appropriate base to provide corresponding base addition salts. Examples of such bases are alkali metal hydroxide including potassium hydroxide, sodium hydroxide and lithium hydroxide; alkaline earth metal hydroxides such as magnesium hydroxide and calcium hydroxide. Further, the salts of organic bases such as lysine, arginine, guanidine, ethanolamine, choline and the like; inorganic bases *e.g.*, ammonium or substituted ammonium salts are also included. Wherever appropriate, compounds of the present invention may also form the acid addition salts by treating the said compounds with pharmaceutically acceptable organic and inorganic acids, *e.g.*, hydrohalides such as hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide; other mineral acids and their corresponding salts such as sulphate, nitrate, phosphate, etc.; and alkyl and mono-arylsulphonates, such as ethane sulphonate, toluene sulphonate and benzene sulphonate; and other organic acids and their corresponding salts such as acetate, tartarate, maleate, succinate, citrate, etc. The salt forms differ from the compound described herein in certain physical properties such as solubility, but the salts are otherwise equivalent for the purpose of this invention.

The term “*pharmaceutically acceptable solvates*” refers to solvates with water (*i.e.*, hydrates) or pharmaceutically acceptable solvents, for example, solvates with ethanol, and the like. Such solvates are also encompassed within the scope of the disclosure. Furthermore, some of the crystalline forms for compounds described herein may exist as *polymorphs* and as such are intended to be included in the scope of the disclosure.

The term “*polymorphs*” includes all crystalline forms as well as amorphous forms for compounds described herein and as such are included in the present invention.

The term “*pharmaceutically acceptable carriers*” is intended to include non-toxic, inert solid, semi-solid or liquid filler, diluent, encapsulating material or formulation auxiliary of any type.

The term “*pharmaceutically acceptable*” means approved by the regulatory agency of the federal or a state government or listed in the U.S. Pharmacopoeia or other generally recognized pharmacopoeia for use in animals, and more particularly in humans.

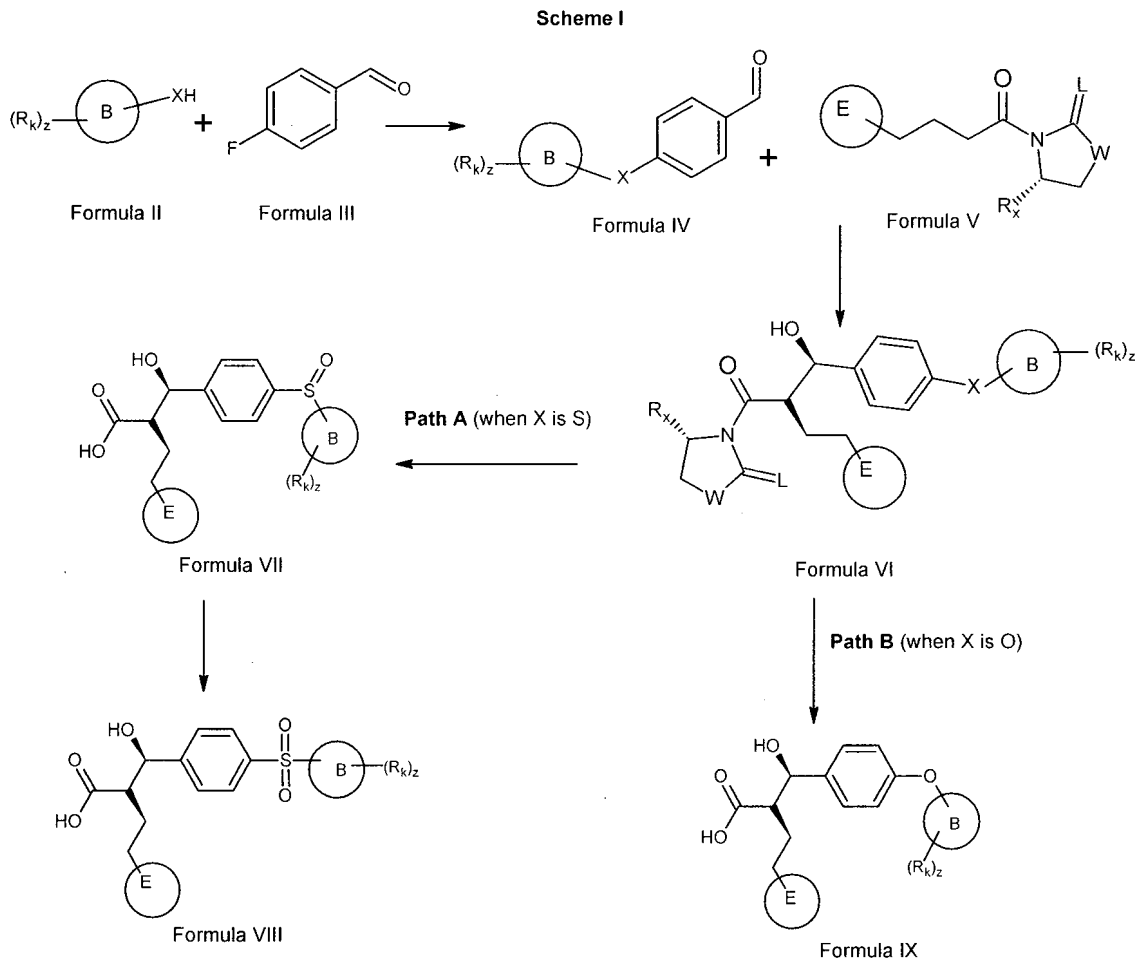
Examples of inflammatory conditions and autoimmune disorders in which the compounds of the invention have potentially beneficial effects in treatment methods may include, but are not limited to diseases of the respiratory tract such as asthma (including allergen-induced asthmatic reactions), cystic fibrosis, bronchitis (including chronic bronchitis), chronic obstructive pulmonary disease (COPD), adult respiratory distress syndrome (ARDS), chronic pulmonary inflammation, rhinitis and upper respiratory tract inflammatory disorders (URID), ventilator induced lung injury, silicosis, pulmonary sarcoidosis, idiopathic pulmonary fibrosis, bronchopulmonary dysplasia, arthritis, *e.g.*, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, infectious arthritis, psoriatic arthritis, traumatic arthritis, rubella arthritis, Reiter’s syndrome, gouty arthritis and prosthetic joint failure, gout, acute synovitis, spondylitis and non-articular inflammatory conditions, *e.g.*, herniated/ruptured/prolapsed intervertebral disk syndrome, bursitis, tendonitis, tenosynovitic, fibromyalgic syndrome and other inflammatory conditions associated with ligamentous sprain and regional musculoskeletal strain, inflammatory disorders of the gastrointestinal tract, *e.g.*, ulcerative colitis, diverticulitis, Crohn’s disease, inflammatory bowel diseases, irritable bowel syndrome and gastritis, multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus, scleroderma, autoimmune exocrinopathy, autoimmune encephalomyelitis, diabetes, tumor angiogenesis and metastasis, cancer including carcinoma of the breast, colon, rectum, lung, kidney, ovary, stomach, uterus, pancreas, liver, oral, laryngeal and prostate, melanoma, acute and chronic leukemia, periodontal disease, neurodegenerative disease, Alzheimer’s disease, Parkinson’s disease, epilepsy, muscle degeneration, inguinal hernia, retinal degeneration, diabetic retinopathy, macular degeneration, inguinal hernia, ocular inflammation, bone resorption diseases, osteoporosis, osteopetrosis, graft vs. host reaction, allograft rejections, sepsis,

endotoxemia, toxic shock syndrome, tuberculosis, usual interstitial and cryptogenic organizing pneumonia, bacterial meningitis, systemic cachexia, cachexia secondary to infection or malignancy, cachexia secondary to acquired immune deficiency syndrome (AIDS), malaria, leprosy, leishmaniasis, Lyme disease, glomerulonephritis, glomerulosclerosis, renal fibrosis, liver fibrosis, pancreatitis, hepatitis, endometriosis, pain, *e.g.*, that associated with inflammation and/or trauma, inflammatory diseases of the skin, *e.g.*, dermatitis, dermatosis, skin ulcers, psoriasis, eczema, systemic vasculitis, vascular dementia, thrombosis, atherosclerosis, restenosis, reperfusion injury, plaque calcification, myocarditis, aneurysm, stroke, pulmonary hypertension, left ventricular remodeling and heart failure. It will be appreciated by those skilled in the art that reference herein to treatment extends to prophylaxis as well as the treatment of established conditions.

Compounds disclosed herein may be prepared, for example, by techniques well known in the organic synthesis and familiar to a practitioner ordinarily skilled in art of this invention. In addition, the processes described herein may enable the synthesis of the compounds of the present invention. However, these may not be the only means by which the compounds described in the invention may be synthesized. Further, the various synthetic steps described herein may be performed in alternate sequences in order to furnish the desired compounds.

The compounds of the said invention can be prepared following any of the below Schemes.

The compounds of Formulae VII, VIII and IX can be prepared by following Scheme I.



Accordingly, the compound of Formula II (wherein  $\text{B}$  is as defined earlier, X is O or S and  $R_k$  is H, halo, alkyl, alkoxy, cyano, halogeno- $C_1$ - $C_6$  alkyl or halogeno- $C_1$ - $C_6$  alkoxy and z is 0-4) can react with a compound of Formula III to give a compound of Formula IV,

which then reacts with a compound of Formula V (wherein  $\text{E}$  is as defined earlier, L and W are O or S respectively and  $R_x$  is alkyl, aryl or aralkyl ) to give a compound of Formula VI.

**Path A (When X is S):** The compound of Formula VI undergoes hydrolysis to give a compound of Formula VII, which then further undergoes oxidation to give a compound of Formula VIII.

**Path B (When X is O):** The compound of Formula VI undergoes hydrolysis to give a compound of Formula IX.

The reaction of a compound of Formula II with a compound of Formula III to give a compound of Formula IV can be carried out in the presence of a base, for example, potassium carbonate, cesium carbonate, sodium acetate or potassium acetate in a solvent, for example, dimethylformamide, acetonitrile, toluene, tetrahydrofuran, acetone, dioxane, or mixture(s) thereof.

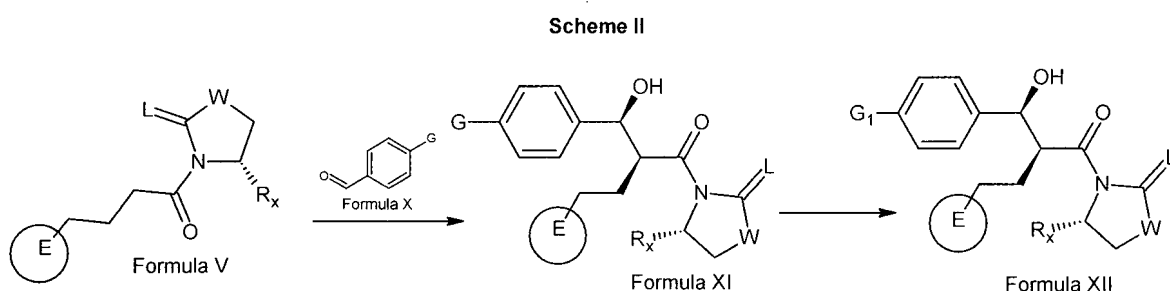
The asymmetric aldol addition of a compound of Formula IV with a compound of Formula V to give a compound of Formula VI can be carried out by generating the enolates with titanium tetrachloride, dibutyl boron triflate, dialkyl boron chloride or tin(II) triflate, in the presence of a base, for example, tetramethylethylenediamine, diisopropylethylamine, tributylamine, *N*-ethylpiperidine, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene, tetramethylpropylenediamine or (-) sparteine, in a solvent, for example, dichloromethane or diethyl ether.

Hydrolysis of a compound of Formula VI (Path A, when X is S) to give a compound of Formula VII can be carried out with hydrogen peroxide and lithium hydroxide, in the presence of a solvent, for example, tetrahydrofuran, water, or mixture(s) thereof.

Oxidation of a compound of Formula VII to give a compound of Formula VIII can be carried out with an oxidizing agent, for example, meta chloro perbenzoic acid, oxone or hydrogen peroxide, in a solvent, for example, chloroform, dichloromethane, methanol, water, tetrachloromethane, or mixture(s) thereof.

Hydrolysis of a compound of Formula VI (Path B, when X is O) to give a compound of Formula IX can be carried out in a similar way as the hydrolysis of compound of Formula VI to give a compound of Formula VII.

The compound of Formula XII can be prepared by following Scheme II.

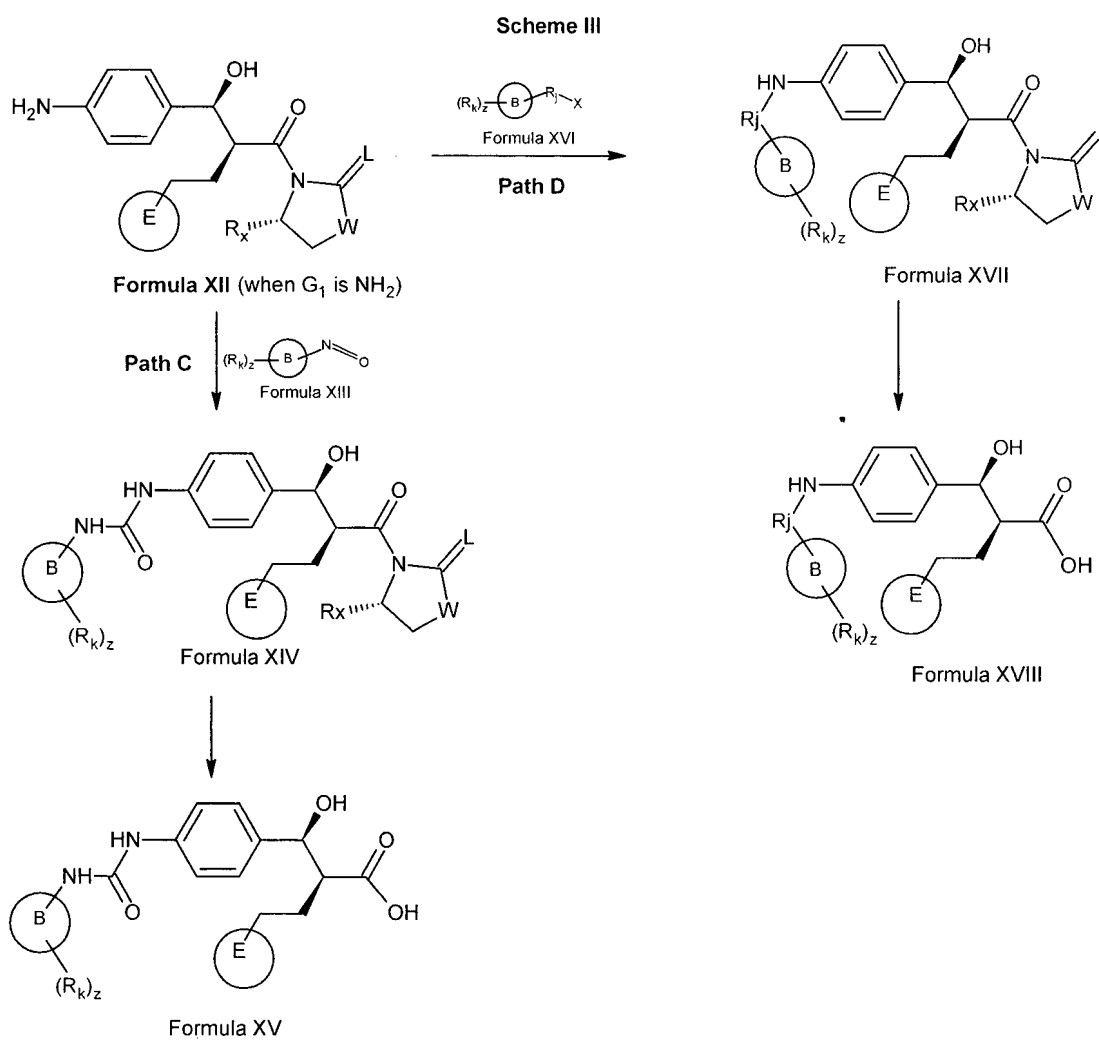


Accordingly, the compound of Formula V (wherein E, L, W and R<sub>x</sub> are as defined earlier) undergoes aldol addition with a compound of Formula X (wherein G can be nitro or C(O)O-benzyl) to give a compound of Formula XI, which then can be reduced to give a compound of Formula XII (wherein G<sub>1</sub> can be amino or COOH).

Aldol addition of a compound of Formula X to a compound of Formula V to give a compound of Formula XI can be carried out in a similar way as the aldol addition of a compound of Formula IV with a compound of Formula V to give a compound of Formula VI.

Reduction of a compound of Formula XI to give a compound of Formula XII can be carried out with one or more reducing agents, for example, palladium-carbon/hydrogen, Raney nickel/hydrogen, platinum/hydrogen or mixture thereof in a solvent, for example, tetrahydrofuran, methanol, ethanol, propanol, isopropanol, or mixtures thereof.

The compound of Formula XV and XVIII can be prepared by following Scheme III.



Accordingly, the compound of Formula XII (when  $G_1$  is amino) can react through two pathways.

- 5 **Path C:** Compound of Formula XII couples with a compound of Formula XIII (wherein  $\text{R}_k$  and  $z$  are as defined earlier) to give a compound of Formula XIV, which then undergoes hydrolysis to give a compound of Formula XV.

- Path D:** Compound of Formula XII couples with a compound of Formula XVI (wherein  $\text{X}$  is a leaving group for example halogen and  $\text{R}_j$  is  $-(\text{CH}_2)_{0-1}\text{-CO-}$ ,  $-\text{C(O)O-}$ ,  $-\text{SO}_2\text{-}$ , and  $\text{R}_k$  is as defined earlier) to give a compound of Formula XVII, which then undergo hydrolysis to give a compound of Formula XVIII.
- 10

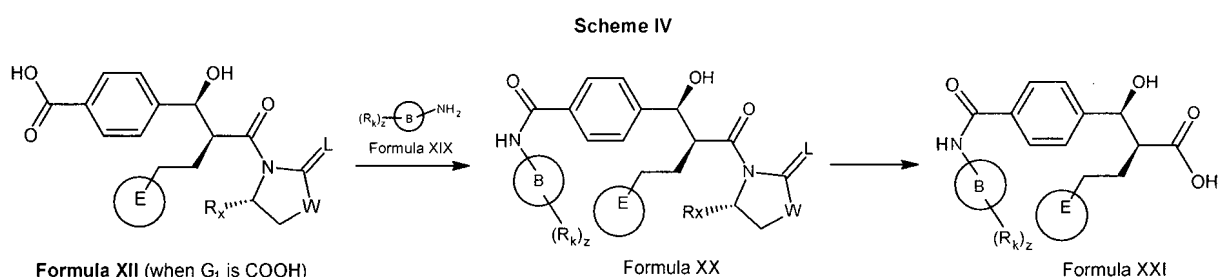
- The coupling of a compound of Formula XII with a compound of Formula XIII to give a compound of Formula XIV (Path C) can be carried out with a suitable base, for example, potassium carbonate, sodium carbonate, triethylamine, diisopropylethyl amine, etc. in the presence of solvents like acetonitrile, dimethylformamide, toluene, tetrahydrofuran, acetone or dioxane, etc.
- 15

Hydrolysis of compound of Formula XIV to give a compound of Formula XV can be carried out in a similar way as the hydrolysis of compound of Formula VI to give a compound of Formula VII.

The coupling of compound of Formula XII with a compound of Formula XVI to give a compound of Formula XVII (Path D) can be carried out with a base, for example, triethylamine (TEA), *N*-methyl-morpholine (NMM), *N,N*-dimethylaminopyridine (DMAP) or *N,N*-diisopropylethylamine (DIPEA) in a solvent, for example, dichloromethane, tetrahydrofuran, dimethylformamide, dioxane, acetonitrile or acetone.

Hydrolysis of compound of Formula XVII to give a compound of Formula XVIII can be carried out in a similar way as the hydrolysis of compound of Formula VI to give a compound of Formula VII.

The compound of Formula XXI can be synthesized by following Scheme IV.



Accordingly, the compound of Formula XII (when  $G_1$  is COOH) can couple with a compound of Formula XIX to give a compound of Formula XX, which then undergoes hydrolysis to give a compound of Formula XXI.

The coupling of compound of Formula XII with a compound of Formula XIX to give a compound of Formula XX can be carried out in the presence of a coupling agent 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide (EDCI) or *N,N*-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) and optionally activating catalyst HOBt and an organic base dimethylaminopyridine, *N*-methylmorpholine or diisopropylethylamine, in an organic solvent, for example, dichloromethane, dichloroethane, chloroform and carbon tetrachloride. Alternatively, XII can also be activated by converting to the corresponding acid chloride (using thionyl chloride, oxalyl chloride, etc.) or the anhydride (pivaloyl chloride, etc.) and coupled with the corresponding anilines.

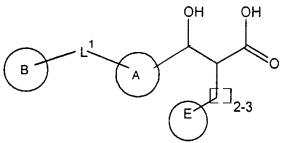
Hydrolysis of compound of Formula XX to give a compound of Formula XXI can be carried out in a similar way as the hydrolysis of compound of Formula VI to give a compound of Formula VII.

In the above schemes, where specific reagents, for example, bases, acids, solvents, condensing agents, hydrolyzing agents, catalysts etc., as mentioned, is to be understood that other reagents, *e.g.*, other acids, bases, solvents, condensing agents, reducing agents,

deprotecting agents, hydrolyzing agents, catalysts, etc., known to one of ordinary skill in the art may be used. Similarly, reaction temperatures and durations may be adjusted according to the desired needs without undue experimentation and well within the abilities of one of ordinary skill in the art.

- 5            Table 1 lists the type of compounds synthesized by using the synthetic procedure as demonstrated in Schemes I-IV.

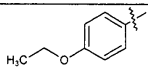
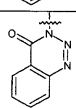
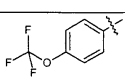
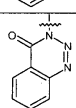
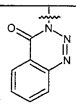
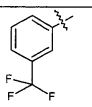
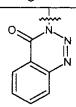
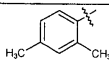
Table I



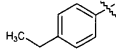
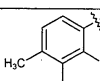
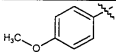
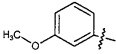
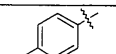
Formula Ia

| S.No. | B | L¹     | E | S.No. | B | L¹     | E |
|-------|---|--------|---|-------|---|--------|---|
| 1     |   | -S(O)- |   | 39    |   | -CONH- |   |
| 2     |   | -SO₂-  |   | 40    |   | -CONH- |   |
| 3     |   | -S(O)- |   | 41    |   | -CONH- |   |

266

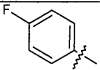
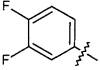
| S.No. | B                                                                                 | L <sup>I</sup>     | E                                                                                 | S.No. | B                                                                                 | L <sup>I</sup> | E                                                                                   |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 4     |  | -S(O)-             |  | 42    |  | -CONH-         |  |
| 5     |  | -S(O)-             |  | 43    |  | -CONH-         |  |
| 6     |  | -SO <sub>2</sub> - |  | 44    |  | -CONH-         |  |
| 7     |  | -SO <sub>2</sub> - |  | 45    |  | -CONH-         |  |
| 8     |  | -SO <sub>2</sub> - |  | 46    |  | -CONH-         |  |
| 9     |  | -SO <sub>2</sub> - |  | 47    |  | -CONH-         |  |

202

| S.No. | <div>B</div>                                                                      | L <sup>1</sup> | <div>E</div>                                                                      | S.No. | <div>B</div>                                                                      | L <sup>1</sup> | <div>E</div>                                                                        |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 10    |  | -CONH-         |  | 48    |  | -CONH-         |  |
| 11    |  | -CONH-         |  | 49    |  | -CONH-         |  |
| 12    |  | -CONH-         |  | 50    |  | -CONH-         |  |
| 13    |  | -CONH-         |  | 51    |  | -CONH-         |  |
| 14    |  | -CONH-         |  | 52    |  | -CONH-         |  |
| 15    |  | -CONH-         |  | 53    |  | -CONH-         |  |

118

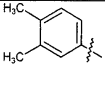
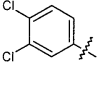
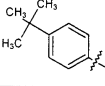
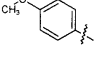
| S.No. | <div>B</div>                                                                      | L <sup>1</sup> | <div>E</div>                                                                      | S.No. | <div>B</div>                                                                      | L <sup>1</sup>         | <div>E</div>                                                                        |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 16    |  | -CONH-         |  | 54    |  | -CH <sub>2</sub> CONH- |  |
| 17    |  | -CONH-         |  | 55    |  | -CONH-                 |  |
| 18    |  | -CONH-         |  | 56    |  | -O-                    |  |
| 19    |  | -CONH-         |  | 57    |  | -O-                    |  |
| 20    |  | -CONH-         |  | 58    |  | -O-                    |  |
| 21    |  | -CONH-         |  | 59    |  | -O-                    |  |

| S.No. | B                                                                                 | L <sup>1</sup>         | E                                                                                 | S.No. | B                                                                                 | L <sup>1</sup> | E                                                                                   |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 22    |  | -CONH-                 |  | 60    |  | -O-            |  |
| 23    |  | -CH <sub>2</sub> CONH- |  | 61    |  | -O-            |  |
| 24    |  | -CONH-                 |  | 62    |  | -O-            |  |
| 25    |  | -CONH-                 |  | 63    |  | -O-            |  |
| 26    |  | -CONH-                 |  | 64    |  | -O-            |  |
| 27    |  | -CONH-                 |  | 65    |  | -O-            |  |

20

| S.No. | B | L <sup>I</sup> | E | S.No. | B | L <sup>I</sup> | E |
|-------|---|----------------|---|-------|---|----------------|---|
| 28    |   | -CONH-         |   | 66    |   | -O-            |   |
| 29    |   | -CONH-         |   | 67    |   | -O-            |   |
| 30    |   | -CONH-         |   | 68    |   | -O-            |   |
| 31    |   | -CONH-         |   | 69    |   | -O-            |   |
| 32    |   | -CONH-         |   | 70    |   | -O-            |   |
| 33    |   | -CONH-         |   | 71    |   | -O-            |   |

22

| S.No. | B                                                                                 | L <sup>I</sup> | E                                                                                 | S.No. | B                                                                                 | L <sup>I</sup> | E                                                                                   |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 34    |  | -CONH-         |  | 72    |  | -O-            |  |
| 35    |  | -CONH-         |  | 73    |  | -O-            |  |
| 36    |  | -CONH-         |  | 74    |  | -O-            |  |
| 37    |  | -CONH-         |  | 75    |  | -O-            |  |
| 38    |  | -CONH-         |  |       |                                                                                   |                |                                                                                     |

222

The compounds, described herein, may be administered to an animal for treatment orally, topically, rectally, internasally or by parenteral route. Pharmaceutical compositions disclosed herein comprise pharmaceutically effective amounts of compounds described herein formulated together with one or more pharmaceutically acceptable carriers,  
5 excipients or diluents.

Solid form preparations for oral administration include capsules, tablets, pills, powder, granules, lozenges, troches, and cachets. For solid form preparations, active compounds can be mixed with one or more inert, pharmaceutically acceptable excipients or carriers, for example, sodium citrate, dicalcium phosphate and/or fillers or extenders (for example,  
10 starches, lactose, sucrose, glucose, mannitol, silicic acid, or mixtures thereof); binders, for example, carboxymethylcellulose, alginates, gelatins, polyvinylpyrrolidinone, sucrose, acacia or mixtures thereof; disintegrating agents, for example, agar-agar, calcium carbonate, potato starch, alginic acid, certain silicates, sodium carbonate, or mixtures thereof; absorption  
15 accelerators, for example, quaternary ammonium compounds; wetting agents, for example, cetyl alcohol, glycerol mono stearate or mixtures thereof; adsorbants, for example, Kaolin; lubricants, for example, talc, calcium stearate, magnesium stearate, solid polyethyleneglycol, sodium lauryl sulfate, or mixtures thereof.

Capsules, tablets or pills may also comprise buffering agents.

Tablets, capsules, pills or granules can be prepared using one or more coatings or  
20 shells to modulate the release of active ingredients, for example, enteric coatings or other coatings known to one of ordinary skill in the art.

Liquid form preparations for oral administration include pharmaceutically acceptable emulsions, solutions, suspensions, syrups or elixirs. In such liquid form preparations, active compounds can be mixed with water or one or more non-toxic  
25 solvents, solubilizing agents or emulsifiers, for example, water, ethyl alcohol, isopropyl alcohol, ethyl carbonate, ethyl acetate, benzyl alcohol, benzyl benzoate, propylene glycol, 1,3-butylene glycol, dimethylformamide, oils, for example, cottonseed, groundnut, corn, germ, olive, castor and sesame oil, glycerol, fatty acid esters of sorbitan or mixtures thereof. Oral compositions can also include one or more adjuvants, for example, wetting  
30 agents, emulsifying agents, suspending agents, sweetening agents, flavoring agents, perfuming agents, or mixtures thereof.

Injectable preparations, for example, sterile injections, and aqueous suspensions may be formulated according to methods known to one of ordinary skill in the art, and in particular, using one or more suitable dispersing or wetting and suspending agents.

Acceptable vehicles and solvents that may be employed include one or more of water,  
5 Ringer's solution, isotonic sodium chloride, or mixtures thereof.

Suppositories for rectal administration of the compound of this invention can be prepared by mixing the drug with suitable nonirritating excipients, such as cocoa butter and polyethylene glycols, which are solid at ordinary temperatures but liquid at body temperature and which therefore melt in the rectum and release the drug.

10 Dosage forms for topical or transdermal administration of a compound of the present invention include ointments, pastes, creams, lotions, gels, powders, solutions, sprays, inhalants or patches. Active compounds can be admixed under sterile condition with one or more pharmaceutically acceptable carriers and optionally any preservatives or buffers as may be required. Ophthalmic formulations, eardrops, eye ointments, powders  
15 and solutions are also encompassed within the scope of this invention.

Pharmaceutical preparations may be in unit dosage form. In unit dosage form, the preparations can be subdivided into unit doses containing appropriate quantities of active components. Unit dosage forms can be packed preparations containing discrete capsules, powders, in vials or ampoules, ointments, capsules, sachets, tablets, gels, creams or any  
20 combination and number of such packed forms.

#### **EXPERIMENTAL PROCEDURES**

Various solvents, for example, dimethylformamide, benzene, tetrahydrofuran, etc., were dried using various drying reagents according to procedure as described in the literature.

#### **Synthesis of starting materials:**

##### **Synthesis of 3-[4-((4S)-4-benzyl-2-oxo-1,3-thiazolidin-3-yl)-4-oxobutyl]-3H-benzo[d][1,2,3] triazin-4-one**

Synthesis of the title compound was carried out according to reference procedure described in WO 2008/023336, p. 54-55.

**Synthetic procedures for Scheme I (Path A)**

Example I: Synthesis of (2*S*)-2-[(*S*)-{4-[(4-Chlorophenyl)sulfonyl]phenyl} (hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 2)

**Step 1: Synthesis of 4-[(4-chlorophenyl)sulfanyl]benzaldehyde**

- 5 To a solution of 4-chlorothiophenol (1.0 g, 0.0069 mol) in dimethylformamide (5ml), potassium carbonate (2.8 g, 0.0207 mol) and 4-fluorobenzaldehyde (0.904 g, 0.0072 mol) were added and the reaction mixture was heated to about 100°C for about 4 hours. After completion of reaction, water was added and extracted in ethyl acetate. Organic layer was concentrated, purified by column using 7% ethyl acetate/hexane as  
10 eluent to obtain the title compound. (Yield: 0.6g)

Mass-248

LCMS-M+I (248.97)

- Step 2: Synthesis of 3-{(3*S*)-4-[(4*S*)-4-benzyl-2-oxo-1,3-thiazolidin-3-yl]-3-[(*S*)-{4-[(4-chlorophenyl)sulfanyl]phenyl}(hydroxy)methyl]-4-oxobutyl}-1,2,3-benzotriazin-4(3*H*)-one**  
15

- To a solution of the 3-{4-[(4*S*)-4-benzyl-2-oxo-1,3-thiazolidin-3-yl]-4-oxobutyl}-1,2,3-benzotriazin-4(3*H*)-one (0.2 g, 0.00049 mol) in dichloromethane (5ml) under argon atmosphere cooled to about 0°C, titanium tetrachloride (0.12 g, 0.00063 mol) was added slowly. After about 30 minutes, tetramethylethylenediamine (0.068 g, 0.00058 mol) was  
20 added at about 0°C. The reaction mixture was stirred for about 45 minutes at the same temperature and then a solution of 4-[(4-chlorophenyl)sulfanyl]benzaldehyde (0.206 g, 0.00083 mol) in dichloromethane (5 ml) was added very slowly. This reaction mixture was again stirred for about 5 hours at room temperature. On completion, the reaction was quenched with ammonium chloride solution and subsequently by dilute hydrochloric acid  
25 and then extracted with dichloromethane and water, purified by column using 8% ethyl acetate/hexane as eluent to obtain the title compound. (Yield: 0.150 g)

Mass-657

LCMS-M+I (658.02)

**Step 3: Synthesis of (2S)-2-[(S)-{4-[(4-chlorophenyl)sulfinyl]phenyl}(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-yl)butanoic acid (Compound No. 1)**

To a solution of the 3-{(3S)-4-[(4S)-4-benzyl-2-oxo-1,3-thiazolidin-3-yl]-3-[(S)-{4-[(4-chlorophenyl)sulfinyl]phenyl}(hydroxy)methyl]-4-oxobutyl}-1,2,3-benzotriazin-4(3H)-one (0.1 g, 0.0001 mol) in tetrahydrofuran (5ml) under argon atmosphere at 0°C, hydrogen peroxide solution (0.0102 g, 0.0003 mol) and then lithium hydroxide (0.006 g, 0.00015 mol) were added. The reaction mixture was stirred for about 2 hours at room temperature. The reaction was quenched by acidifying the reaction mixture with sodium bisulfate and extracting in ethyl acetate and water. Organic layer thus obtained was concentrated and purified by preparative TLC using 10% methanol/dichloromethane as eluent to obtain the title compound. (Yield: 0.090 g)

MS-497.95

LCMS-M-1 (496.04)

NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$ : 8.04-8.06 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.92-7.93 (1H, d, *J* = 4.0 Hz), 7.81-7.83 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.67-7.69 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.57-7.59 (4H, d, *J* = 8 Hz), 7.42-7.44 (2H, d, *J* = 8 Hz), 4.84 (1H, m), 4.38-4.29 (2H, m), 2.54-2.57 (1H, m), 2.07 (1H, m), 1.89 (1H, m).

The following compounds were prepared by following above route of synthesis:

(2S)-2-[(S)-{4-[(3,4-difluorophenyl)sulfinyl]phenyl}(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-yl)butanoic acid (Compound No. 3);  
Mass: 499.48

(2S)-2-[(S)-{4-[(2,3-dichlorophenyl)sulfinyl]phenyl}(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-yl)butanoic acid (Compound No. 4);  
Mass: 532.39

(2S)-2-[(S)-{4-[(2,4-dimethylphenyl)sulfinyl]phenyl}(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-yl)butanoic acid (Compound No. 5);  
Mass: 491.55

**Step 4: Synthesis of (2S)-2-[(S)-{4-[(4-chlorophenyl)sulfonyl]phenyl}(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-yl)butanoic acid (Compound No. 2)**

To a solution of (2S)-2-[(S)-{4-[(4-chlorophenyl)sulfinyl]phenyl}(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-yl)butanoic acid (0.09 g, 0.00018 mol) in chloroform (5ml) at about 0°C, metachloroperbenzoic acid (0.124 g, 0.00072 mol) was added and the reaction mixture was stirred for about 1 hour at room temperature. On completion, the

reaction was quenched by sodium metabisulphite solution and then extracted in dichloromethane. The organic layer was dried with sodium sulphate and concentrated, purified by preparative TLC and eluted in 10% methanol/dichloromethane to obtain the title compound. (Yield: 0.04 g)

5 MS-513.95

LCMS-M-1 (512.00)

NMR(DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$ : 8.16 (2H, m), 8.08 (1H, m), 7.93-7.95 (4H, d,  $J$  = 8.0 Hz), 7.82-7.84 (1H, d,  $J$  = 8.0 Hz), 7.68-7.70 (2H, d,  $J$  = 8 Hz), 7.53-7.55 (2H, d,  $J$  = 8 Hz), 4.90 (1H, m), 4.30-4.40 (2H, m), 2.50 (1H, m), 1.90-2.10 (2H, m).

10 The following compounds can be prepared by following above route of synthesis:

(2*S*)-2-[(*S*)-{4-[(4-Fluorophenyl)sulfonyl]phenyl}(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 6)  
Mass: 497.49

15 (2*S*)-2-[(*S*)-{4-[(3,4-Difluorophenyl)sulfonyl]phenyl}(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 7)  
Mass: 515.48

2-[{4-[(2,3-Dichlorophenyl)sulfonyl]phenyl}(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 8)  
Mass: 548.39

20 (2*S*)-2-[(*S*)-{4-[(2,4-Dimethylphenyl)sulfonyl]phenyl}(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 9)  
Mass: 507.55

#### **Synthetic procedure for Scheme I (Path B)**

Example II: Synthesis of (2*S*)-2-{(*S*)-Hydroxy[4-(4-methoxyphenoxy)phenyl]methyl}-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 56)

#### **Step 1: Synthesis of 4-(4-methoxyphenoxy)benzaldehyde**

To a solution of 4-methoxy phenol (1.0 g, 0.0080 mol) in dimethylformamide (5ml), potassium carbonate (3.3 g, 0.024 mol) and 4-fluorobenzaldehyde (1.1 g, 0.0088 mol) were added and the reaction mixture was heated to about 100°C for about 4 hours.

30 On completion of reaction, water was added to it and extracted in ethyl acetate. The organic layer was concentrated, and purified by column using 7% ethyl acetate/hexane as eluent to obtain the title compound. (Yield: 0.9 g)

**Step 2: Synthesis of 3-[(3*S*)-4-[(4*S*)-4-benzyl-2-oxo-1,3-thiazolidin-3-yl]-3-[(*S*)-hydroxy[4-(4-methoxyphenoxy)phenyl]methyl]-4-oxobutyl]-1,2,3-benzotriazin-4(3*H*)-one**

To a solution of 3-[4-((4*S*)-4-benzyl-2-oxo-1,3-thiazolidin-3-yl)-4-oxobutyl]-3*H*-benzo[d][1,2,3]triazin-4-one (5.5 g, 0.013 mol) in dichloromethane (50 ml) under argon atmosphere at 0°C, titanium tetrachloride (3.19 g, 0.0169 mol) was added slowly. The reaction mixture was stirred for about 30 minutes and then tetramethylethylenediamine (3.77 g, 0.0325 mol) at 0°C was added slowly and the reaction mixture continued to stir for about 45 minutes at the same temperature. Subsequently, a solution of 4-(4-methoxyphenoxy)benzaldehyde (5.2 g, 0.022 mol) in dichloromethane (20 ml) was added slowly and allowed to stir for about 5 hours. On completion, the reaction was quenched with ammonium chloride solution and subsequently by dilute hydrochloric acid, extracted with dichloromethane and water, and purified by column using 8% ethyl acetate/hexane to obtain the title compound. (Yield: 2.6 g)

**Step 3: Synthesis of (2*S*)-2-[(*S*)-hydroxy[4-(4-methoxyphenoxy)phenyl]methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 56)**

To a solution of the 3-[(3*S*)-4-[(4*S*)-4-benzyl-2-oxo-1,3-thiazolidin-3-yl]-3-[(*S*)-hydroxy[4-(4-methoxyphenoxy)phenyl]methyl]-4-oxobutyl]-1,2,3-benzotriazin-4(3*H*)-one (2.6 g, 0.0040 mol) in tetrahydrofuran (30 ml) under argon atmosphere at about 0°C, hydrogen peroxide solution (0.408 g, 0.012 mol) and then lithium hydroxide (0.256 g, 0.0061 mol) were added and this reaction mixture was stirred for about 2 hours. The reaction was quenched by acidifying the reaction mixture with sodium bisulfate and extracting with ethyl acetate and water. The organic layer was concentrated, and purified by column using 8% methanol/dichloromethane as eluent to obtain the title compound. (Yield: 0.9g)

MS-461.46

LCMS-M-1 (460.08)

NMR(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ: 8.19-8.21 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 8.15-8.17 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 8.04-8.08 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 7.89-7.92 (1H, d, *J* = 12.0 Hz), 7.18-7.20 (2H, d, *J* = 8 Hz), 6.93 (4H, d), 6.72-6.74 (2H, d, *J* = 8 Hz), 4.77-4.78 (1H, m, *J* = 4 Hz), 4.30-4.40 (2H, m), 3.73 (3H, s), 2.59 (1H, m), 2.03-2.07 (2H, m).

The following compounds were prepared by following above route of synthesis:

- (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(3-Chloro-4-fluorophenoxy)phenyl](hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzo triazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 57)  
Mass: 482.28
- 5 (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(4-Chloro-3-methylphenoxy)phenyl](hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzo triazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 58)  
Mass: 478.25
- (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(4-Chloro-2-fluorophenoxy)phenyl](hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzo triazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 59)  
10 Mass: 482.28
- (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(4-Fluorophenoxy)phenyl](hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 60)  
Mass: 448.29
- (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(3,4-Difluorophenoxy)phenyl](hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 61)  
15 Mass: 466.31
- (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(2-Chlorophenoxy)phenyl](hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 62)  
Mass: 464.26
- 20 (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(3-Chlorophenoxy)phenyl](hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 63)  
Mass: 464.26
- (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(2,6-Difluorophenoxy)phenyl](hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 64)  
25 Mass: 466.31
- (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(2,5-Dichlorophenoxy)phenyl](hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 65)  
Mass: 498.25 and 500.16
- (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(2-Chloro-4-fluorophenoxy)phenyl](hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzo triazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 66)  
30 Mass: 482.28
- (2*S*)-2-[(*S*)-Hydroxy[4-(3-methoxyphenoxy)phenyl]methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 67)  
Mass: 460.30
- 35 (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(2-Chloro-4-methoxyphenoxy)phenyl](hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzo triazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 68)  
Mass: 494.29
- (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(2,4-Difluorophenoxy)phenyl](hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 69)  
40 Mass: 466.31
- (2*S*)-2-[(*S*)-[3-Fluoro-4-(4-methylphenoxy)phenyl](hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzo triazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 70)

Mass: 462.36

(2*S*)-2-[(*S*)-[3-Fluoro-4-(3-methylphenoxy)phenyl](hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzo triazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 71)

Mass: 462.34

5 (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(3,4-Dimethylphenoxy)-3-fluorophenyl](hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzo triazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 72)

Mass: 476.46

10 (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(3,4-Dichlorophenoxy)-3-fluorophenyl](hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzo triazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 73)

Mass: 516.33 and 518.29

(2*S*)-2-[(*S*)-[4-(4-*tert*-Butylphenoxy)-3-fluorophenyl](hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzo triazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 74)

Mass: 504.44

15 (2*S*)-2-[(*S*)-[3-Fluoro-4-(4-methoxyphenoxy)phenyl](hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzo triazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 75)

Mass: 478.38

### **Synthetic Procedure For Scheme II**

Example III: Synthesis of 3-[(3*S*,4*S*)-4-(4-Aminophenyl)-3-[(4*S*)-4-benzyl-2-oxo-1,3-thiazolidin-3-yl]carbonyl]-4-hydroxybutyl]-1,2,3-benzotriazin-4(3*H*)-one

20 **Step 1: Synthesis of 3-[(3*S*)-4-[(4*S*)-4-benzyl-2-oxo-1, 3-thiazolidin-3-yl]-3-[(*S*)-hydroxy(4-nitrophenyl)methyl]-4-oxobutyl]-1,2,3-benzotriazin-4(3*H*)-one**

To a solution of 3-{4-[(4*S*)-4-benzyl-2-oxo-1,3-thiazolidin-3-yl]-4-oxobutyl}-1,2,3-benzotriazin-4(3*H*)-one (20 g, 0.049 mol) in dichloromethane (350 ml) at about 0°C, titanium tetrachloride (58.8 ml, 0.311 mol) was added and the reaction mixture was stirred  
25 for about 20 minutes at room temperature (~25°C). To this, tetramethylethylenediamine (18.5 ml, 0.122 mol) was added at 0°C and the reaction mixture was allowed to stir for about 20 minutes. At the same temperature, 4-nitrobenzaldehyde (12.6 g, 0.083 mol) in dichloromethane (50 ml) was added and allowed to stir for about 2 hours at room  
30 temperature (~25°C). On completion, saturated solution of ammonium chloride and subsequently dilute hydrochloric acid were added to the reaction mixture. Organic layer was extracted in dichloromethane, concentrated, purified on silica gel (60-120 mesh) using 25% ethyl acetate:hexane as eluent to get the desired product. (Yield: 18.2g)

MS: 560.15 (M+1)

**Step 2: Synthesis of 3-[(3*S*,4*S*)-4-(4-aminophenyl)-3-[(4*S*)-4-benzyl-2-oxo-1,3-thiazolidin-3-yl]carbonyl]-4-hydroxybutyl]-1,2,3-benzotriazin-4(3*H*)-one**

To a solution of 3-[(3*S*)-4-[(4*S*)-4-benzyl-2-oxo-1,3-thiazolidin-3-yl]-3-[(*S*)-hydroxy(4-nitrophenyl)methyl]-4-oxobutyl]-1,2,3-benzotriazin-4(3*H*)-one (18 g, 0.032 mol) in tetrahydrofuran (100 ml) and methanol (100 ml), 10% Pd/C (6.0 g) was added at room temperature (~25°C) and H<sub>2</sub> was supplied in Parr apparatus at 50 psi for about one hour. The reaction mixture was filtered through celite and the residue was washed with 10% methanol/dichloromethane. The filtrate was concentrated, purified on silica gel (60-120 mesh) column using 60% ethyl acetate:hexane as eluent to get desired product. (Yield: 14.57 g)

MS: 512.02 (M-18)

**Synthetic procedure for Scheme III**

Example IV: Synthesis of (2*S*)-2-[(*S*)-[4-([2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]carbonyl)amino]phenyl](hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 46)

**Step 1: Synthesis of *N*-{4-[(1*S*,2*S*)-2-[(4*S*)-4-benzyl-2-oxo-1,3-thiazolidin-3-yl]carbonyl]-1-hydroxy-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butyl]phenyl}-2-fluoro-4-(trifluoromethyl)benzamide**

To a solution of 3-[(3*S*,4*S*)-4-(4-aminophenyl)-3-[(4*S*)-4-benzyl-2-oxo-1,3-thiazolidin-3-yl]carbonyl]-4-hydroxybutyl]-1,2,3-benzotriazin-4(3*H*)-one (0.3 g, 0.00057 mol) in dichloromethane (40 ml), triethylamine (0.24 ml, 0.0017 mol) was added at about 0°C. To this reaction mixture, 2-fluoro-4-trifluoromethyl benzoylchloride (0.19 g, 0.00086 mol) was added under nitrogen atmosphere and the reaction mixture was allowed to stir for about 2 hours at room temperature. On completion, water was added and the organic layer was extracted and concentrated to get crude product. (Yield: 153 mg)

**Step 2: Synthesis of (2*S*)-2-[(*S*)-[4-([2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]carbonyl)amino]phenyl](hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 46)**

To the solution of *N*-{4-[(1*S*,2*S*)-2-[(4*S*)-4-benzyl-2-oxo-1,3-thiazolidin-3-yl]carbonyl]-1-hydroxy-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butyl]phenyl}-2-fluoro-4-

137

(trifluoromethyl) benzamide (0.153 g, 0.000213 mol) in tetrahydrofuran (20 ml), hydrogen peroxide (0.022 g, 0.00064 mol), lithium hydroxide (0.0134 g, 0.000032 mol) and water (2.0 ml) were added and the reaction mixture was stirred for about one hour at room temperature. The organic layer was extracted with ethyl acetate, dried over anhydrous sodium sulphate, and concentrated to get crude product. Purification was done on preparative TLC using 10% methanol:dichloromethane as eluent to get the title product. (Yield: 61.0 mg)

MS: 545.16 (M+1)

NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz),  $\delta$ : 10.56 (1H, s), 8.22-8.17 (2H, m), 8.07 (1H, t, *J* = 7.44 Hz), 7.92-7.87 (3H, m), 7.73 (1H, d, *J* = 8.04 Hz), 7.56 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.25 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 4.82 (1H, d, *J* = 6.04 Hz), 4.40-4.32 (2H, m), 2.75-2.60 (1H, m), 2.30-2.0 (2H, m)

Example V: Synthesis of (2*S*)-2-[(*S*)-(4-[(4-ethylphenyl)carbonyl]amino}phenyl)(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 10)

**Step 1: Synthesis of 3-{(3*S*)-4-[(4*S*)-4-benzyl-2-oxo-1,3-thiazolidin-3-yl]-3-[(*S*)-hydroxy(4-nitrophenyl)methyl]-4-oxobutyl}-1,2,3-benzotriazin-4(3*H*)-one**

To a solution of 3-{4-[(4*S*)-4-benzyl-2-oxo-1,3-thiazolidin-3-yl]-4-oxobutyl}-1,2,3-benzotriazin-4(3*H*)-one (1 g, 0.0025 mol) in dichloromethane (20 ml) at 0 °C, titanium tetrachloride (2.94 ml, 0.0029 mol) was added drop wise and the reaction mixture was stirred for about 40 minutes at room temperature (~25°C). To this, tetramethylethylenediamine (0.712 g, 0.0061 mol) was added at about 0°C and the reaction mixture was allowed to stir for another 30 minutes. At same temperature, a solution of 4-nitrobenzaldehyde (0.64 g, 0.0042 mol) in dichloromethane (50 ml) was added to the reaction mixture and allowed to stir for about 2 hours at room temperature (~25°C). On completion, saturated solution of ammonium chloride was added and the reaction mixture was worked up by dichloromethane and water. Purification was done on silica gel (60-120 mesh) using 30% ethyl acetate:hexane as eluent to get the title product. (Yield: 0.62g)

MS: 559.91 (M+1)

**Step 2: Synthesis of 3-[(3*S*,4*S*)-4-(4-aminophenyl)-3-[[4*S*]-4-benzyl-2-oxo-1,3-thiazolidin-3-yl]carbonyl]-4-hydroxybutyl]-1,2,3-benzotriazin-4(3*H*)-one**

To a solution of 3-[(3*S*)-4-[(4*S*)-4-benzyl-2-oxo-1,3-thiazolidin-3-yl]-3-[(*S*)-hydroxy(4-nitrophenyl)methyl]-4-oxobutyl]-1,2,3-benzotriazin-4(3*H*)-one (0.61 g, 0.0011 mol) in tetrahydrofuran (20 ml), 10% Pd/C (0.5 g) at room temperature (~25°C) was added and H<sub>2</sub> was supplied using balloon for about 2 hours. The reaction mixture was filtered through celite and the residue was washed with 10% methanol:dichloromethane. The filtrate was concentrated to get the desired compound. (Yield: 0.6g)

MS: 511.94 (M-18)

**Step 3: Synthesis of *N*-{4-[(1*S*,2*S*)-2-[[4*S*]-4-benzyl-2-oxo-1,3-thiazolidin-3-yl]carbonyl}-1-hydroxy-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butyl]phenyl}-4-ethylbenzamide**

To a solution of 3-[(3*S*,4*S*)-4-(4-aminophenyl)-3-[[4*S*]-4-benzyl-2-oxo-1,3-thiazolidin-3-yl]carbonyl]-4-hydroxybutyl]-1,2,3-benzotriazin-4(3*H*)-one (0.6 g, 0.0011 mol) in dichloromethane (20 ml), triethylamine (0.47 ml, 0.0034 mol) was added at about 0°C. Afterwards, 4-ethyl benzoylchloride (0.29 g, 0.0017 mol) was added and the reaction mixture was stirred for about 30 minutes at 0°C. The reaction was worked up with dichloromethane and water to get crude product. (Yield: 680 mg)

MS: 662.04 (M+1)

**Step 4: Synthesis of (2*S*)-2-[(*S*)-(4-[(4-ethylphenyl)carbonyl]amino}phenyl)(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 10)**

To the solution of *N*-{4-[(1*S*,2*S*)-2-[[4*S*]-4-benzyl-2-oxo-1,3-thiazolidin-3-yl]carbonyl}-1-hydroxy-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butyl]phenyl}-4-ethylbenzamide (0.35 g, 0.00053 mol) in tetrahydrofuran (10 ml), hydrogen peroxide (0.3ml, 2.65 moles) was added and reaction mixture was stirred for about 15 minutes at 0°C. Subsequently, lithium hydroxide (0.033 g, 0.00079 mol) and water (5 ml) were added to it and again stirred for about 2 hours at room temperature. On completion, the reaction was quenched by adding water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate, concentrated and purified by preparative

TLC using 10% methanol:dichloromethane as eluent to get the title product. (Yield: 84.0 mg)

MS: 485.17 (M-1)

NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz),  $\delta$ : 10.06 (1H, s), 8.20-8.15 (2H, m), 8.06-8.02 (1H, m),

5 7.89-7.85 (3H, m), 7.61 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.35 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 7.21 (2H, d, *J* = 8.4 Hz), 4.80-4.78 (1H, m), 4.40-4.32 (2H, m), 2.70-2.65 (3H, m), 2.20-2.00 (2H, m).

The following compounds were prepared by following above route of synthesis:

- 10 (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(4-Chlorophenyl)carbonyl]amino}phenyl)(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 11)  
Mass: 492.91
- (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(3,4-Dichlorophenyl)carbonyl]amino}phenyl)(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 12)  
Mass: 528.84
- 15 (2*S*)-2-[(*S*)-Hydroxy(4-{[(4-methoxyphenyl)carbonyl]amino}phenyl)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 13)  
Mass: 489.97
- (2*S*)-2-[(*S*)-Hydroxy(4-{[(3-methoxyphenyl)carbonyl]amino}phenyl)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 14)  
Mass: 489.97
- 20 (2*S*)-2-[(*S*)-Hydroxy(4-{[(4-methylphenyl)carbonyl]amino}phenyl)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 15)  
Mass: 473.01
- 25 (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(4-Fluorophenyl)carbonyl]amino}phenyl)(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 16)  
Mass: 477.96
- (2*S*)-2-[(*S*)-Hydroxy[4-({[4-methoxy-3-(trifluoromethyl)phenyl]carbonyl}amino)phenyl]methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 17)  
Mass: 557.94
- 30 (2*S*)-2-[(*S*)-Hydroxy(4-{[(5-methyl-1,2-oxazol-3-yl)carbonyl]amino}phenyl)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 18)  
Mass: 464.96
- 35 (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(3-Chloro-4-fluorophenyl)carbonyl]amino}phenyl)(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound no. 19)  
Mass: 510.80
- (2*S*)-2-[(*S*)-Hydroxy{4-[(phenylcarbonyl)amino]phenyl}methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 20)  
Mass: 459.95
- 139

- (2*S*)-2-[(*S*)-Hydroxy(4-{[(4-propylphenyl)carbonyl]amino}phenyl)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 21)  
Mass: 501.92
- 5 (2*S*)-2-[(*S*)-Hydroxy{4-[(phenoxycarbonyl)amino]phenyl}methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 22)  
Mass: 475.92
- (2*S*)-2-[(*S*)-Hydroxy{4-[(phenylacetyl)amino]phenyl}methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 23)  
Mass: 473.94
- 10 (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(2,4-Dichlorophenyl)carbonyl]amino}phenyl)(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 24)  
Mass: 526.84
- (2*S*)-2-[(*S*)-Hydroxy(4-{[(2-methylphenyl)carbonyl]amino}phenyl)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 25)  
Mass: 472.92
- 15 (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(2-Fluorophenyl)carbonyl]amino}phenyl)(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 26)  
Mass: 476.88
- (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(3-Chlorophenyl)carbonyl]amino}phenyl)(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 27)  
Mass: 492.85
- 20 (2*S*)-2-[(*S*)-Hydroxy(4-{[(3-methylphenyl)carbonyl]amino}phenyl)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 28)  
Mass: 472.92
- (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(3-Fluorophenyl)carbonyl]amino}phenyl)(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 29)  
Mass: 476.88
- 25 (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(2,6-Dimethoxyphenyl)carbonyl]amino}phenyl)(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 30)  
Mass: 518.92
- 30 (2*S*)-2-[(*S*)-{4-[(Cyclopentylcarbonyl)amino]phenyl}(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 31)  
Mass: 450.94
- (2*S*)-2-[(*S*)-Hydroxy(4-{[(2,4,5-trifluoro-3-methoxyphenyl)carbonyl]amino}phenyl)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 32)  
Mass: 543.09
- 35 (2*S*)-2-[(*S*)-Hydroxy(4-{[(2,3,4-trifluorophenyl)carbonyl]amino}phenyl)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 33)  
Mass: 513.06
- 40 (2*S*)-2-[(*S*)-Hydroxy{4-({[2-(trifluoromethyl)phenyl]carbonyl}amino)phenyl}methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 34)  
Mass: 527.11

- (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(3,5-Dimethoxyphenyl)carbonyl]amino}phenyl)(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 35)  
Mass: 519.13
- 5 (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(2,3-Difluorophenyl)carbonyl]amino}phenyl)(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 36)  
Mass: 495.04
- (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(3,5-Dichlorophenyl)carbonyl]amino}phenyl)(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 37)  
Mass: 526.99
- 10 (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(2,4-Difluorophenyl)carbonyl]amino}phenyl)(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 38)  
Mass: 495.04
- (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(2,6-Difluorophenyl)carbonyl]amino}phenyl)(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 39)  
Mass: 495.10
- 15 (2*S*)-2-[(*S*)-Hydroxy(4-{[(2-methoxyphenyl)carbonyl]amino}phenyl)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 40)  
Mass: 489.16
- 20 (2*S*)-2-[(*S*)-{4-[(Cyclohexylcarbonyl)amino]phenyl}(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 41)  
Mass: 465.20
- (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(4-Ethoxyphenyl)carbonyl]amino}phenyl)(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 42)  
Mass: 503.20
- 25 (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(3,4-Difluorophenyl)carbonyl]amino}phenyl)(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 43)  
Mass: 495.16
- (2*S*)-2-[(*S*)-Hydroxy[4-({[4-(trifluoromethoxy)phenyl]carbonyl}amino)phenyl]methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 44)  
Mass: 545.15
- 30 (2*S*)-2-[(*S*)-Hydroxy[4-({[3-(trifluoromethyl)phenyl]carbonyl}amino)phenyl]methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 45)  
Mass: 527.15
- 35 (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(3-Chloro-2,6-difluorophenyl)carbonyl]amino}phenyl)(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 47)  
Mass: 529.13
- (2*S*)-2-[(*S*)-Hydroxy[4-({[4-(trifluoromethyl)phenyl]carbonyl}amino)phenyl]methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 48)  
Mass: 527.16
- 40 (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(2,5-Difluorophenyl)carbonyl]amino}phenyl)(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 49)  
Mass: 495.15

- (2*S*)-2-[(*S*)-(4-[(2,3-Difluoro-4-methylphenyl)carbonyl]amino}phenyl)(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 50)  
Mass: 509.18
- 5 (2*S*)-2-[(*S*)-[4-([4-Fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl]carbonyl}amino)phenyl](hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 51)  
Mass: 545.15
- 10 (2*S*)-2-[(*S*)-{4-[(Cyclopropylcarbonyl)amino]phenyl}(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 52)  
Mass: 423.19
- (2*S*)-2-[(*S*)-(4-[(2-Ethylphenyl)carbonyl]amino}phenyl)(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 53)  
Mass: 485.19
- 15 (2*S*)-2-[(*S*)-Hydroxy(4-[(4-methoxyphenyl)acetyl]amino}phenyl)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 54)  
Mass: 503.20
- (2*S*)-2-[(*S*)-{4-[(Cyclobutylcarbonyl)amino]phenyl}(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 55)  
Mass: 437.21
- 20

#### Assay for Matrix Metalloproteinases (MMPs)

- New chemical entities of the present invention and corresponding standards used in the present invention were prepared (stock 10 mM) in 100% DMSO and subsequent dilutions were made in MMP assay buffer [50 mM HEPES, 10 mM CaCl<sub>2</sub>, 150 mM NaCl,
- 25 1 μM Zinc Acetate, 600 μM CHAPS (pH 7.4)]. Assays used human MMPs expressed either as full length or catalytic domain. The Collagenase (MMP-1), Gelatinase (MMP-9), Elastase (MMP-12) and membrane type-1 (MMP-14) were cleaved and activated using reagent APMA (4-amino phenyl mercuric acetate) to obtain active catalytic domains. In a typical 100 μl reaction assay mixture, 1.0 μl of desired MMP enzyme was incubated in
- 30 buffered solution in absence or presence of 1.0 μl of NCEs/standards for 30 minutes. Reaction was started with desired fluorogenic substrate – FAM-TAMRA (FAM-Thr-Pro-Gly-Pro-Leu-Gly-Leu-Dpa-Ala-Arg-Arg-Lys-TAMRA-NH<sub>2</sub>) at a final concentration of 10 μM per well and reaction was allowed to proceed for 45 minutes and rate of velocity was monitored (increase in RFUs) at excitation wavelength of 495 nm and emission 525
- 35 nm. Blank reaction rate (without enzyme) was subtracted from each value. The percent control was calculated using the following formula:

Percent activity = (inhibited rate/control rate)  $\times$  100.

IC<sub>50</sub> values were calculated using least square regression analysis method by Graph-Pad prism version 4.2 software; using a 5-6 point dose response curve in presence of inhibitor. IC<sub>50</sub> values were averaged for duplicate assay data and values tabulated.

- 5        The present invention relates to compounds that act as dual MMP-9/12 inhibitors, which have desirable activity profiles.

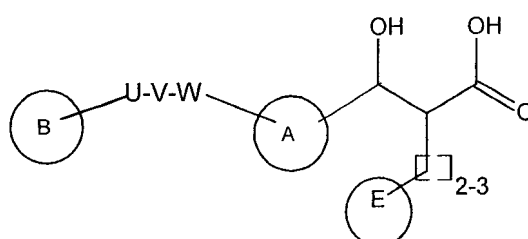
10        MMP-9 activities of the compounds disclosed in the invention, provided IC<sub>50</sub> values from about 10 micromolar to about 1 nM, or from about 1 micromolar to about 1 nM, or from about 650 nM to about 1 nM, or from about 300 nM to about 1 nM, or from about 100 nM to about 1 nM, or from about 50 nM to about 1 nM, or from about 30 nM to about 1 nM, or from about 20 nM to about 1 nM, or from about 12 nM to about 1 nM, as compared to about 1.4 nM to 3.2 nM for marimastat.

15        MMP-12 activities of the compounds disclosed in the invention, provided IC<sub>50</sub> values from about 10 micromolar to about 1 nM, or from about 1 micromolar to about 1 nM, or from about 300 nM to about 1 nM, or from about 100 nM to about 1 nM, or from about 50 nM to about 1 nM, or from about 30 nM to about 1 nM, or from about 20 nM to about 1 nM, or from about 15 nM to about 1 nM, or from about 7 nM to about 1 nM as compared to 0.2 nM to 0.9 nM for marimastat.



We claim:

1. A compound of Formula I:



**Formula I**

including racemates, enantiomers and diastereomers thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein,

$\textcircled{A}$  is phenyl, fluorophenyl, heteroaryl or heterocyclyl;

**U** is a bond, -NH-, -C(=O)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -C(=S)-, -O-, -SO<sub>2</sub>- or -S- wherein n is zero or an integer between 1 and 2;

**V** is a bond, -NH-, -C(=O)-, -C(=S)- or -SO<sub>2</sub>-;

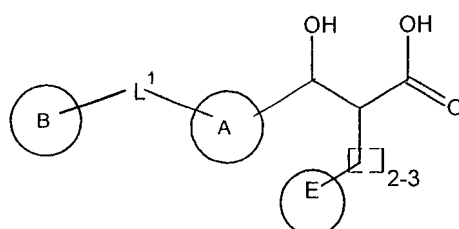
**W** is a bond, -NH-, -C(=O)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -C(=S)-, -O-, -S- or -SO<sub>2</sub>-;

$\textcircled{B}$  is aryl, cycloalkyl, heteroaryl or heterocyclyl, each of which can be further substituted by one or more substituent independently selected from R<sup>1</sup>

**R<sup>1</sup>** is alkyl, alkenyl, alkynyl, cyano, nitro, halogen, halogeno-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, halogeno-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, azido, thiol, alkylthiol, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sub>f</sub>, -C(=O)-R<sub>f</sub>, -COOR<sub>f</sub>, -NR<sub>f</sub>R<sub>q</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)NR<sub>f</sub>R<sub>q</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NHC(=O)-R<sub>f</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-C(=O)-NR<sub>f</sub>R<sub>q</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> NHC(=O)NR<sub>f</sub>R<sub>q</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-C(=O)-R<sub>f</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(=O)-R<sub>f</sub> or -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(=O)<sub>m</sub>-NR<sub>f</sub>R<sub>q</sub> {wherein R<sub>f</sub> and R<sub>q</sub> are independently selected from hydrogen, alkyl, alkenyl, cycloalkyl aryl, heteroaryl, heterocyclyl, alkylaryl, alkylheteroaryl and alkylheterocyclyl, n is as defined earlier and m is an integer 0-2};

$\textcircled{E}$  is selected from heteroaryl or heterocyclyl.

- 1 2. A compound according to claim 1, having the structure of Formula Ia



**Formula Ia**

2

3

4

including racemates, enantiomers and diastereomers thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein,

5



is phenyl, fluorophenyl, heteroaryl or heterocyclyl;

6

7

8

9

$L^1$  is a bond,  $-(CH_2)_n-$ ,  $-NHCO(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_nC(=O)NH-$ ,  $-NHC(=O)NH-$ ,  $-SO_2NH-$ ,  $-NHSO_2-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-NHC(=O)(O)-$ ,  $-O-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_n-O-$ ,  $-(CH_2)_nOC(=O)NH-$ ,  $-C(=S)NH-$ ,  $-NHC(=S)-$  or  $-NHC(=S)NH-$  wherein n is zero or an integer between 1 and 2;

10

11



is aryl, cycloalkyl, heteroaryl or heterocyclyl each of which can be further substituted by one or more substituents independently selected from  $R^1$ ;

12

13

14

15

16

17

18

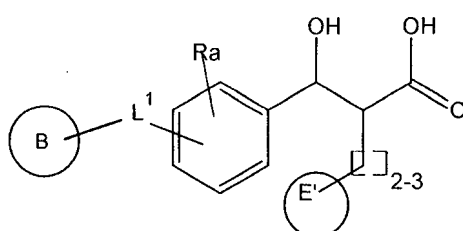
$R^1$  is alkyl, alkenyl, alkynyl, cyano, nitro, halogen, halogeno- $C_1$ - $C_6$  alkyl, halogeno- $C_1$ - $C_6$  alkoxy, azido, thiol, alkylthiol,  $-(CH_2)_n-OR_f$ ,  $-C(=O)-R_f$ ,  $-COOR_f$ ,  $-NR_fR_q$ ,  $-(CH_2)_n-C(=O)NR_fR_q$ ,  $-(CH_2)_n-NHC(=O)-R_f$ ,  $-(CH_2)_n-O-C(=O)-NR_fR_q$ ,  $(CH_2)_n-NHC(=O)NR_fR_q$ ,  $-(CH_2)_n-O-C(=O)-R_f$ ,  $-(CH_2)_n-NH-C(=O)-R_f$  or  $-(CH_2)_nS(=O)_m-NR_fR_q$  {wherein  $R_f$  and  $R_q$  are independently selected from hydrogen, alkyl, alkenyl, cycloalkyl aryl, heteroaryl, heterocyclyl, alkylaryl, alkylheteroaryl and alkylheterocyclyl, n is as defined earlier and m is an integer 0-2};

19



is heteroaryl or heterocyclyl.

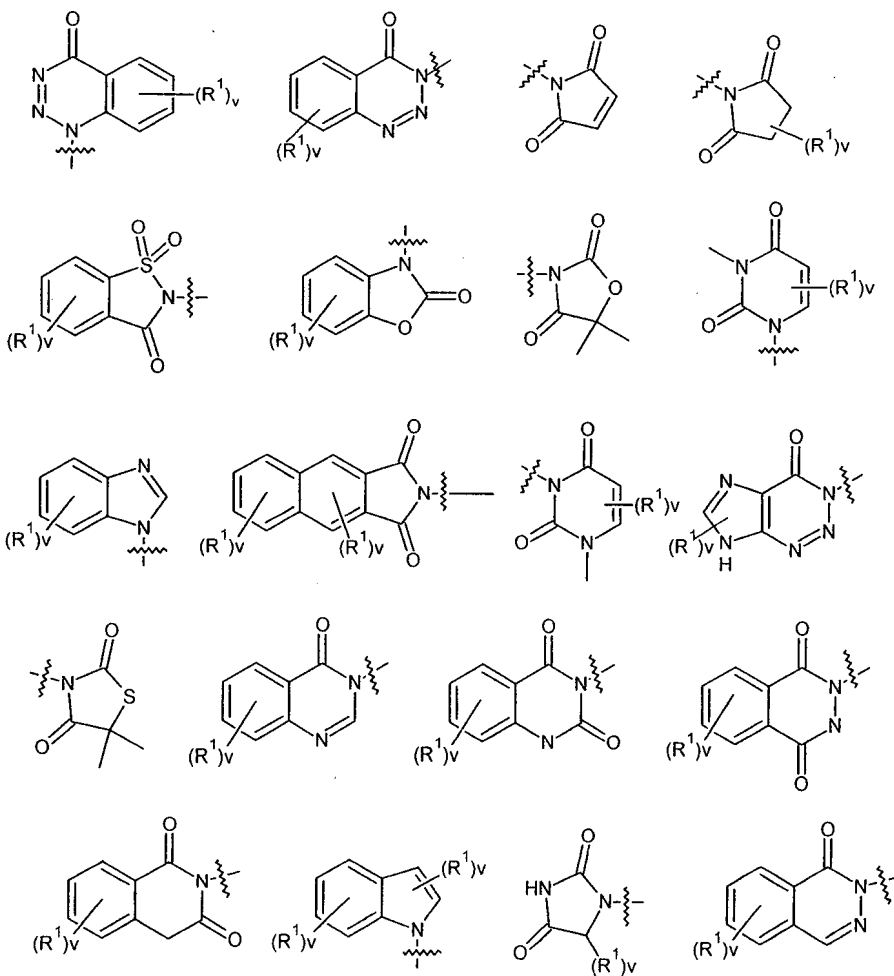
- 1 3. A compound according to claim 1, having the structure of Formula Ib



2 **Formula Ib**

3 including racemates, enantiomers and diastereomers thereof, or a pharmaceutically  
4 acceptable salt thereof wherein,

5  is mono, bi or polycyclic heteroaryl or heterocyclyl selected from the  
6 following:

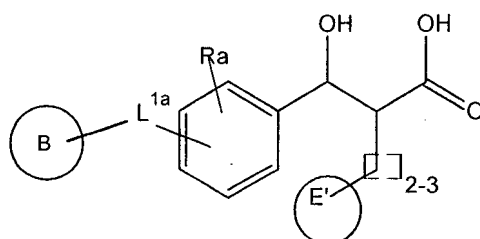


8 v is zero or an integer between 1-4.

9 Ra is hydrogen or fluorine;

10  $R^1$ ,  $L^1$  and  $\textcircled{B}$  are as defined in claim 1.

1 4. A compound according to claim 1, having the structure of Formula 1c



2 **Formula 1c**

3 including racemates, enantiomers and diastereomers thereof, or a pharmaceutically  
4 acceptable salt thereof, wherein,

5  $L^{1a}$  is  $S(O)_n$ ,  $NHCO(CH_2)_n$  and  $NHCO(O)$ ;

6 Ra,  $\textcircled{B}$  and  $\textcircled{E'}$  are as defined in claim 1.

1 5. A compound of Formula 1, which is:

- 2 (2*S*)-2-[(*S*)-{4-[(4-Chlorophenyl)sulfinyl]phenyl}(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-  
3 1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 1);  
4 (2*S*)-2-[(*S*)-{4-[(4-Chlorophenyl)sulfonyl]phenyl}(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-  
5 1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 2);  
6 (2*S*)-2-[(*S*)-{4-[(3,4-Difluorophenyl)sulfinyl]phenyl}(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-  
7 1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 3);  
8 (2*S*)-2-[(*S*)-{4-[(2,3-Dichlorophenyl)sulfinyl]phenyl}(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-  
9 1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 4);  
10 (2*S*)-2-[(*S*)-{4-[(2,4-Dimethylphenyl)sulfinyl]phenyl}(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-  
11 1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 5);  
12 (2*S*)-2-[(*S*)-{4-[(4-Fluorophenyl)sulfonyl]phenyl}(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-  
13 1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 6);  
14 (2*S*)-2-[(*S*)-{4-[(3,4-Difluorophenyl)sulfonyl]phenyl}(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-  
15 1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 7);  
16 2-[(4-[(2,3-Dichlorophenyl)sulfonyl]phenyl}(hydroxy)methyl)-4-(4-oxo-1,2,3-  
17 benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 8);

- 18 (2*S*)-2-[(*S*)-{4-[(2,4-Dimethylphenyl)sulfonyl]phenyl}(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-  
19 1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 9);
- 20 (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(4-Ethylphenyl)carbonyl]amino}phenyl)(hydroxy)methyl]-4-(4-  
21 oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 10);
- 22 (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(4-Chlorophenyl)carbonyl]amino}phenyl)(hydroxy)methyl]-4-(4-  
23 oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 11);
- 24 (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(3,4-Dichlorophenyl)carbonyl]amino}phenyl)(hydroxy)methyl]-4-  
25 (4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 12);
- 26 (2*S*)-2-[(*S*)-Hydroxy(4-{[(4-methoxyphenyl)carbonyl]amino}phenyl)methyl]-4-(4-  
27 oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 13);
- 28 (2*S*)-2-[(*S*)-Hydroxy(4-{[(3-methoxyphenyl)carbonyl]amino}phenyl)methyl]-4-(4-  
29 oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 14);
- 30 (2*S*)-2-[(*S*)-Hydroxy(4-{[(4-methylphenyl)carbonyl]amino}phenyl)methyl]-4-(4-  
31 oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 15);
- 32 (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(4-Fluorophenyl)carbonyl]amino}phenyl)(hydroxy)methyl]-4-(4-  
33 oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 16);
- 34 (2*S*)-2-{(*S*)-Hydroxy[4-({[4-methoxy-3-(trifluoromethyl)phenyl]carbonyl}amino)  
35 phenyl] methyl}-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound  
36 No. 17);
- 37 (2*S*)-2-[(*S*)-Hydroxy(4-{[(5-methyl-1,2-oxazol-3-yl)carbonyl]amino}phenyl)  
38 methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 18);
- 39 (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(3-Chloro-4-fluorophenyl)carbonyl]amino}phenyl)(hydroxy)  
40 methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 19);
- 41 (2*S*)-2-[(*S*)-Hydroxy{4-[(phenylcarbonyl)amino]phenyl}methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-  
42 benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 20);
- 43 (2*S*)-2-[(*S*)-Hydroxy(4-{[(4-propylphenyl)carbonyl]amino}phenyl)methyl]-4-(4-  
44 oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 21);
- 45 (2*S*)-2-[(*S*)-Hydroxy{4-[(phenoxycarbonyl)amino]phenyl}methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-  
46 benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 22);
- 47 (2*S*)-2-[(*S*)-Hydroxy{4-[(phenylacetyl)amino]phenyl}methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-  
48 benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 23);
- 49 (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(2,4-Dichlorophenyl)carbonyl]amino}phenyl)(hydroxy)methyl]-4-  
50 (4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 24);
- 51 (2*S*)-2-[(*S*)-Hydroxy(4-{[(2-methylphenyl)carbonyl]amino}phenyl)methyl]-4-(4-  
52 oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 25);
- 53 (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(2-Fluorophenyl)carbonyl]amino}phenyl)(hydroxy)methyl]-4-(4-  
54 oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 26);
- 55 (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(3-Chlorophenyl)carbonyl]amino}phenyl)(hydroxy)methyl]-4-(4-  
56 oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 27);

- 57 (2*S*)-2-[(*S*)-Hydroxy(4-{[(3-methylphenyl)carbonyl]amino}phenyl)methyl]-4-(4-  
58 oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 28);
- 59 (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(3-Fluorophenyl)carbonyl]amino}phenyl)(hydroxy)methyl]-4-(4-  
60 oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 29);
- 61 (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(2,6-Dimethoxyphenyl)carbonyl]amino}phenyl)(hydroxy)  
62 methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 30);
- 63 (2*S*)-2-[(*S*)-{4-[(Cyclopentylcarbonyl)amino]phenyl}(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-  
64 1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 31);
- 65 (2*S*)-2-[(*S*)-Hydroxy(4-{[(2,4,5-trifluoro-3-methoxyphenyl)carbonyl]amino}  
66 phenyl)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound  
67 No. 32);
- 68 (2*S*)-2-[(*S*)-Hydroxy(4-{[(2,3,4-trifluorophenyl)carbonyl]amino}phenyl)methyl]-4-  
69 (4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 33);
- 70 (2*S*)-2-[(*S*)-Hydroxy[4-( { [2-(trifluoromethyl)phenyl]carbonyl } amino)phenyl]  
71 methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 34);
- 72 (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(3,5-Dimethoxyphenyl)carbonyl]amino}phenyl)(hydroxy)methyl]  
73 -4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 35);
- 74 (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(2,3-Difluorophenyl)carbonyl]amino}phenyl)(hydroxy)methyl]-4-  
75 (4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 36);
- 76 (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(3,5-Dichlorophenyl)carbonyl]amino}phenyl)(hydroxy)methyl]-4-  
77 (4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 37);
- 78 (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(2,4-Difluorophenyl)carbonyl]amino}phenyl)(hydroxy)methyl]-4-  
79 (4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 38);
- 80 (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(2,6-Difluorophenyl)carbonyl]amino}phenyl)(hydroxy)methyl]-4-  
81 (4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 39);
- 82 (2*S*)-2-[(*S*)-Hydroxy(4-{[(2-methoxyphenyl)carbonyl]amino}phenyl)methyl]-4-(4-  
83 oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 40);
- 84 (2*S*)-2-[(*S*)-{4-[(Cyclohexylcarbonyl)amino]phenyl}(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-  
85 1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 41);
- 86 (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(4-Ethoxyphenyl)carbonyl]amino}phenyl)(hydroxy)methyl]-4-(4-  
87 oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 42);
- 88 (2*S*)-2-[(*S*)-(4-{[(3,4-Difluorophenyl)carbonyl]amino}phenyl)(hydroxy)methyl]-4-  
89 (4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 43);
- 90 (2*S*)-2-[(*S*)-Hydroxy[4-( { [4-(trifluoromethoxy)phenyl]carbonyl } amino)phenyl]  
91 methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 44);
- 92 (2*S*)-2-[(*S*)-Hydroxy[4-( { [3-(trifluoromethyl)phenyl]carbonyl } amino)phenyl]  
93 methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 45);
- 94 (2*S*)-2-[(*S*)-[4-( { [2-Fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]carbonyl } amino)phenyl]  
95 (hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound  
96 No. 46);

- 97 (2*S*)-2-[(*S*)-(4-[(3-Chloro-2,6-difluorophenyl)carbonyl]amino)phenyl](hydroxy)  
98 methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 47);
- 99 (2*S*)-2-[(*S*)-Hydroxy[4-({[4-(trifluoromethyl)phenyl]carbonyl}amino)phenyl]  
100 methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 48);
- 101 (2*S*)-2-[(*S*)-(4-[(2,5-Difluorophenyl)carbonyl]amino)phenyl](hydroxy)methyl]-4-  
102 (4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 49);
- 103 (2*S*)-2-[(*S*)-(4-[(2,3-Difluoro-4-methylphenyl)carbonyl]amino)phenyl](hydroxy)  
104 methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 50);
- 105 (2*S*)-2-[(*S*)-[4-({[4-Fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl]carbonyl}amino)phenyl]  
106 (hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound  
107 No. 51);
- 108 (2*S*)-2-[(*S*)-{4-[(Cyclopropylcarbonyl)amino]phenyl}(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-  
109 1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 52);
- 110 (2*S*)-2-[(*S*)-(4-[(2-Ethylphenyl)carbonyl]amino)phenyl](hydroxy)methyl]-4-(4-  
111 oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 53);
- 112 (2*S*)-2-[(*S*)-Hydroxy[4-({[4-methoxyphenyl]acetyl}amino)phenyl]methyl]-4-(4-  
113 oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 54);
- 114 (2*S*)-2-[(*S*)-{4-[(Cyclobutylcarbonyl)amino]phenyl}(hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-  
115 1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 55);
- 116 (2*S*)-2-[(*S*)-Hydroxy[4-(4-methoxyphenoxy)phenyl]methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-  
117 benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 56);
- 118 (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(3-Chloro-4-fluorophenoxy)phenyl](hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-  
119 1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 57);
- 120 (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(4-Chloro-3-methylphenoxy)phenyl](hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-  
121 1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 58);
- 122 (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(4-Chloro-2-fluorophenoxy)phenyl](hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-  
123 1,2,3-benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 59);
- 124 (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(4-Fluorophenoxy)phenyl](hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-  
125 benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 60);
- 126 (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(3,4-Difluorophenoxy)phenyl](hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-  
127 benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 61);
- 128 (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(2-Chlorophenoxy)phenyl](hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-  
129 benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 62);
- 130 (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(3-Chlorophenoxy)phenyl](hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-  
131 benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 63);
- 132 (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(2,6-Difluorophenoxy)phenyl](hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-  
133 benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 64);
- 134 (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(2,5-Dichlorophenoxy)phenyl](hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-  
135 benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 65);

- 136 (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(2-Chloro-4-fluorophenoxy)phenyl](hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-  
137 1,2,3-benzo triazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 66);
- 138 (2*S*)-2-[(*S*)-Hydroxy[4-(3-methoxyphenoxy)phenyl]methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-  
139 benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 67);
- 140 (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(2-Chloro-4-methoxyphenoxy)phenyl](hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-  
141 1,2,3-benzo triazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 68);
- 142 (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(2,4-Difluorophenoxy)phenyl](hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-1,2,3-  
143 benzotriazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 69);
- 144 (2*S*)-2-[(*S*)-[3-Fluoro-4-(4-methylphenoxy)phenyl](hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-  
145 1,2,3-benzo triazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 70);
- 146 (2*S*)-2-[(*S*)-[3-Fluoro-4-(3-methylphenoxy)phenyl](hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-  
147 1,2,3-benzo triazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 71);
- 148 (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(3,4-Dimethylphenoxy)-3-fluorophenyl](hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-  
149 1,2,3-benzo triazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 72);
- 150 (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(3,4-Dichlorophenoxy)-3-fluorophenyl](hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-  
151 1,2,3-benzo triazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 73);
- 152 (2*S*)-2-[(*S*)-[4-(4-*tert*-Butylphenoxy)-3-fluorophenyl](hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-  
153 1,2,3-benzo triazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 74);
- 154 (2*S*)-2-[(*S*)-[3-Fluoro-4-(4-methoxyphenoxy)phenyl](hydroxy)methyl]-4-(4-oxo-  
155 1,2,3-benzo triazin-3(4*H*)-yl)butanoic acid (Compound No. 75);
- 156 including racemates, enantiomers and diastereomers thereof, or a pharmaceutically  
157 acceptable salt.

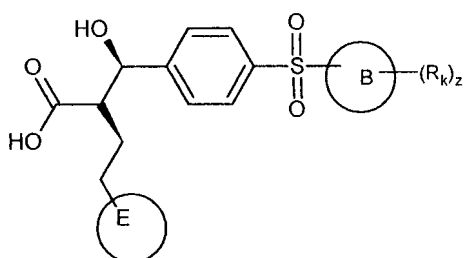
- 1 6. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a  
2 compound according to any one of claims 1 to 5, together with a pharmaceutically  
3 acceptable carrier, excipient or diluent.
- 1 7. A compound according to any one of claims 1 to 5, for use in the treatment or  
2 prophylaxis of an animal or a human suffering from an inflammatory or allergic  
3 disease.
- 1 8. A compound according to claim 7, wherein the inflammatory disease or allergic  
2 disease is asthma, rheumatoid arthritis, COPD, rhinitis, osteoarthritis, psoriatic  
3 arthritis, psoriasis, pulmonary fibrosis, pulmonary inflammation, acute respiratory  
4 distress syndrome, periodontitis, multiple sclerosis, gingivitis, atherosclerosis, dry  
5 eye, neointimal proliferation associated with restenosis and ischemic heart failure,  
6 stroke, renal disease or tumour metastasis.

- 1 9. A pharmaceutical composition according to claim 6, further comprising one or  
2 more additional active ingredients selected from:
- 3 (a) Anti-inflammatory agents, (i) such as nonsteroidal anti-inflammatory agents  
4 piroxicam, diclofenac, propionic acids, fenamates, pyrazolones, salicylates,  
5 phosphodiesterase inhibitors including PDE-4 inhibitors, p38 MAP  
6 Kinase/Cathepsin inhibitors, CCR-3 antagonists, iNOS inhibitors, tryptase  
7 and elastase inhibitors, beta-2 integrin antagonists, Cell adhesion inhibitors  
8 (specially ICAM), adenosine 2a agonists, (ii) leukotrienes  
9 LTC4/LTD4/LTE4/LTB4-Inhibitors, 5-lipoxygenase inhibitors and PAF-  
10 receptor antagonists, (iii) Cox-2 inhibitors (iv) other MMP inhibitors, (v)  
11 interleukin-1 inhibitors, (vi) corticosteroids such as alclometasone,  
12 amcinonide, amelometasone, beclometasone, betamethasone, budesonide,  
13 ciclesonide, clobetasol, cloticasone, cyclomethasone, deflazacort, deprodone,  
14 dexbudesonide, diflorasone, difluprednate, fluticasone, flunisolide,  
15 halometasone, haloperedone, hydrocortisone, methylprednisolone,  
16 mometasone, prednicarbate, prednisolone, rimexolone, tixocortol,  
17 triamcinolone, ulobetasol, rofleponide, GW 215864, KSR 592, ST-126,  
18 dexamethasone and pharmaceutically acceptable salts, solvates thereof.  
19 Preferred corticosteroids include, for example, flunisolide, beclomethasone,  
20 triamcinolone, budesonide, fluticasone, mometasone, ciclesonide, and  
21 dexamethasone;
- 22 (b) beta-agonists, suitable  $\beta$ 2-agonists include, for example, one or more of  
23 albuterol, salbutamol, biltolterol, pirbuterol, levosalbutamol, tulobuterol,  
24 terbutaline, bambuterol, metaproterenol, fenoterol, salmeterol, carmoterol,  
25 arformoterol, formoterol, and their pharmaceutically acceptable salts or  
26 solvates thereof one or more  $\beta$ 2- agonists;
- 27 (c) antihypertensive agents, (i) ACE inhibitors, *e.g.*, enalapril, lisinopril,  
28 valsartan, telmisartan and quinapril, (ii) angiotensin II receptor antagonists  
29 and agonists, *e.g.*, losartan, candesartan, irbesartan, valsartan, and eprosartan,  
30 (iii)  $\beta$ -blockers, and (iv) calcium channel blockers;

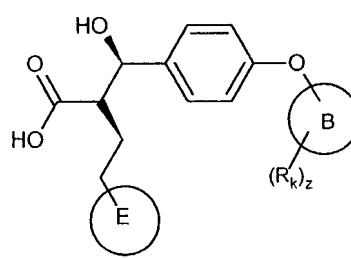
31 (d) immunosuppressive agents, - cyclosporine, azathioprine and methotrexate,  
32 anti-inflammatory corticosteroids; and

33 (e) anti-infective agents.

- 1 10. A process for preparing a compound of Formula VIII (Formula I when Ring A is  
2 phenyl, U is  $-\text{SO}_2-$ , V and W are bonds) and Formula IX (Formula I when Ring A is  
3 phenyl, U is  $-\text{O}-$ , V and W are bonds)



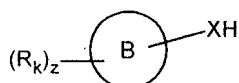
Formula VIII



Formula IX

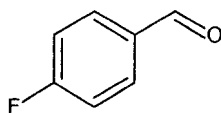
4 comprising:

- 5 a) reacting compound of Formula II



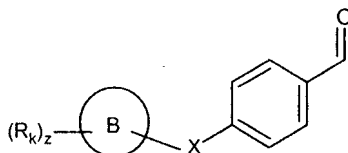
Formula II

7 with a compound of Formula III



Formula III

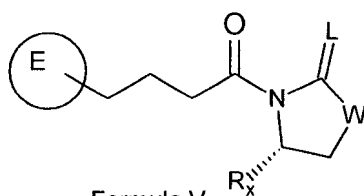
9 to give a compound of Formula IV



Formula IV

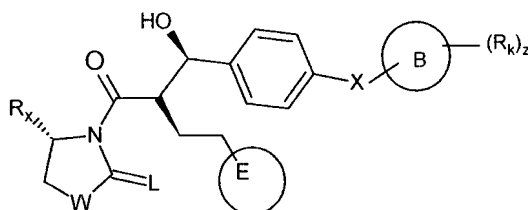
- 11 b) reacting a compound of Formula IV with a compound of Formula V,  
12

59



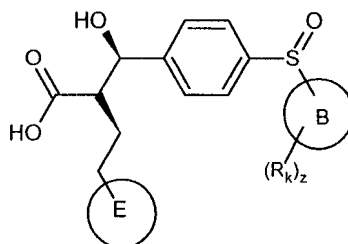
Formula V

to give a compound of Formula VI,



Formula VI

- c) hydrolysing a compound of Formula VI (when X is S) to give a compound of Formula VII



Formula VII

- d) oxidizing a compound of Formula VII to give a compound of Formula VIII  
or  
e) hydrolysing a compound of Formula VI (when X is O) to give a compound of Formula IX

wherein,



is aryl, cycloalkyl, heteroaryl or heterocyclyl each of which can be further substituted by one or more substituent independently selected from R<sup>1</sup>.

R<sup>1</sup> is alkyl, alkenyl, alkynyl, cyano, nitro, halogen, halogeno-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, halogeno-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy, azido, thiol, alkylthiol, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sub>f</sub>, -C(=O)-R<sub>f</sub>, -

29 COOR<sub>f</sub>, -NR<sub>f</sub>R<sub>q</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(=O)NR<sub>f</sub>R<sub>q</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NHC(=O)-R<sub>f</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-  
30 C(=O)-NR<sub>f</sub>R<sub>q</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> NHC(=O)NR<sub>f</sub>R<sub>q</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-C(=O)- R<sub>f</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-  
31 C(=O)-R<sub>f</sub> or -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(=O)<sub>m</sub>-NR<sub>f</sub>R<sub>q</sub> {wherein R<sub>f</sub> and R<sub>q</sub> are independently  
32 selected from hydrogen, alkyl, alkenyl, cycloalkyl aryl, heteroaryl, heterocyclyl,  
33 alkylaryl, alkylheteroaryl and alkylheterocyclyl, n is as defined earlier and m is  
34 an integer 0-2};

35  is selected from heteroaryl or heterocyclyl;

36 X is O or S ;

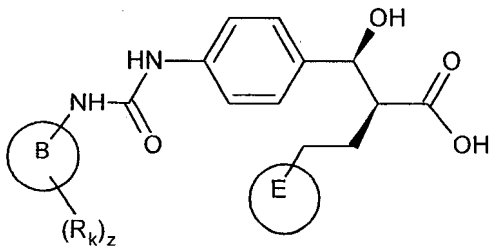
37 R<sub>k</sub> is H, halo, alkyl, alkoxy, cyano, halogeno-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl or halogeno-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>  
38 alkoxy;

39 z is 0-4;

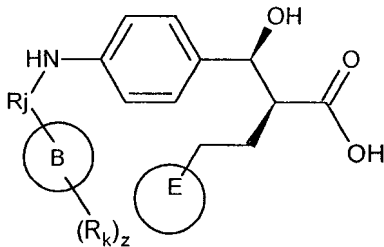
40 L and W are O or S respectively; and

41 R<sub>x</sub> is alkyl, aryl or aralkyl.

- 1 11. A process for preparing a compound of Formula XV (Formula I when Ring A is  
2 phenyl, U is -NH-, V is -CO- and W is -NH-) and XVIII (Formula I when Ring A is  
3 phenyl, U is -NH-, V and W combined together are R<sub>j</sub>)



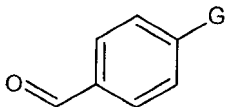
4 Formula XV



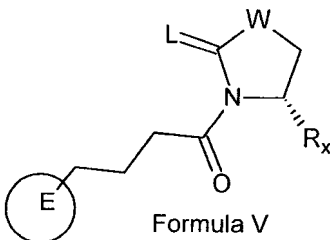
5 Formula XVIII

6 comprising

- 7 a) Aldol addition of a compound of Formula X with a compound of Formula V

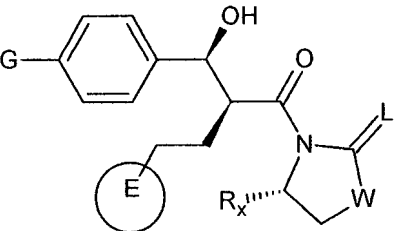


7 Formula X



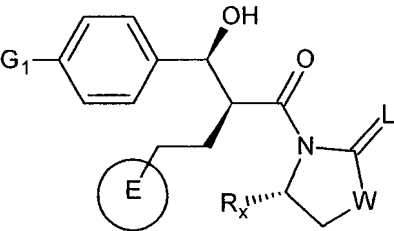
7 Formula V

8 to give a compound of Formula XI



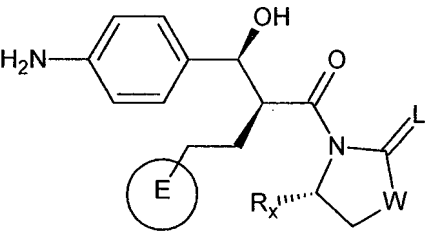
Formula XI

10 b) reducing a compound of Formula XI to give a compound of Formula XII

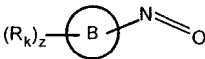


Formula XII

12 c) coupling a compound of Formula XII (when G<sub>1</sub> is amino) with a compound  
13 of Formula XIII

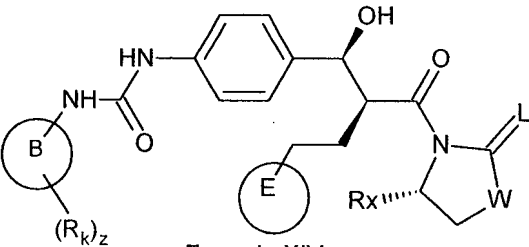


Formula XII (when G<sub>1</sub> is NH<sub>2</sub>)



Formula XIII

15 to give a compound of Formula XIV



Formula XIV

17 d) hydrolyzing a compound of Formula XIV to give a compound of Formula  
18 XV

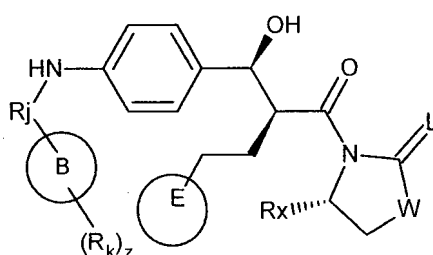
19 or

20 e) coupling a compound of Formula XII with a compound of Formula XVI



21 Formula XVI

22 to give a compound of Formula XVII,



23 Formula XVII

24 f) hydrolyzing a compound of Formula XVII to give a compound of Formula  
25 XVIII

26 wherein,

27  $\text{B}$  is aryl, cycloalkyl, heteroaryl or heterocyclyl, each of which can be  
28 further substituted by one or more substituents independently selected from  
29  $R^1$ ;

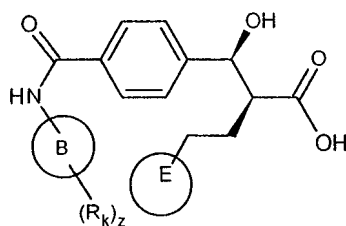
30  $R^1$  is alkyl, alkenyl, alkynyl, cyano, nitro, halogen, halogeno- $C_1$ - $C_6$  alkyl,  
31 halogeno- $C_1$ - $C_6$  alkoxy, azido, thiol, alkylthiol,  $-(CH_2)_n-OR_f$ ,  $-C(=O)-R_f$ ,  
32  $COOR_f$ ,  $-NR_fR_q$ ,  $-(CH_2)_n-C(=O)NR_fR_q$ ,  $-(CH_2)_n-NHC(=O)-R_f$ ,  $-(CH_2)_n-O-$   
33  $C(=O)-NR_fR_q$ ,  $(CH_2)_n-NHC(=O)NR_fR_q$ ,  $-(CH_2)_n-O-C(=O)-R_f$ ,  $-(CH_2)_n-NH-$   
34  $C(=O)-R_f$  or  $-(CH_2)_nS(=O)_m-NR_fR_q$  {wherein  $R_f$  and  $R_q$  are independently  
35 selected from hydrogen, alkyl, alkenyl, cycloalkyl aryl, heteroaryl, heterocyclyl,  
36 alkylaryl, alkylheteroaryl and alkylheterocyclyl,  $n$  is as defined earlier and  $m$  is  
37 an integer 0-2};

38  $\text{E}$  is selected from heteroaryl or heterocyclyl;

39  $R_k$  is H, halo, alkyl, alkoxy, cyano, halogeno- $C_1$ - $C_6$  alkyl or halogeno- $C_1$ -  
40  $C_6$  alkoxy;

- 41                    z is 0-4;  
42                    L and W are O or S respectively;  
43                    Rx is alkyl, aryl or aralkyl;  
44                    G is nitro or C(O)O-benzyl;  
45                    G<sub>1</sub> is amino or COOH;  
46                    X is a leaving group for example halogen; and  
47                    R<sub>j</sub> is -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>-CO-, -C(O)O-, -SO<sub>2</sub>-.

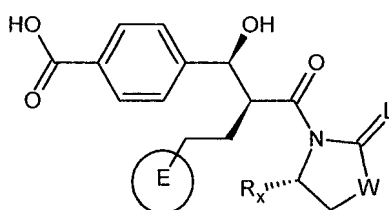
- 1    12.    A process for preparing a compound of Formula XXI (Formula I when Ring A is  
2           phenyl, U is -CO-V is -NH-, and W is a bond)



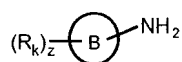
Formula XXI

4           Comprising:

- 5           a)    coupling a compound of Formula XII (when G<sub>1</sub> is COOH)

Formula XII (when G<sub>1</sub> is COOH)

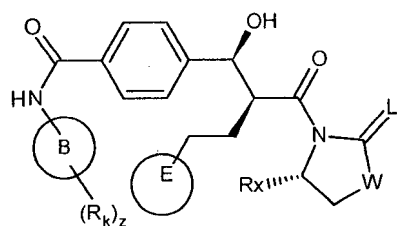
7           with a compound of Formula XIX



Formula XIX

9           to give a compound of Formula XX

64



Formula XX

b) hydrolyzing a compound of Formula XX to give a compound of Formula XXI,

wherein,

$\textcircled{\text{B}}$  is aryl, cycloalkyl, heteroaryl or heterocyclyl, each of which can be further substituted by one or more substituent independently selected from  $\text{R}^1$ ;

$\text{R}^1$  is alkyl, alkenyl, alkynyl, cyano, nitro, halogen, halogeno- $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  alkyl, halogeno- $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  alkoxy, azido, thiol, alkylthiol,  $-(\text{CH}_2)_n-\text{OR}_f$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_f$ ,  $-\text{COOR}_f$ ,  $-\text{NR}_f\text{R}_q$ ,  $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_f\text{R}_q$ ,  $-(\text{CH}_2)_n-\text{NHC}(=\text{O})-\text{R}_f$ ,  $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_f\text{R}_q$ ,  $(\text{CH}_2)_n-\text{NHC}(=\text{O})\text{NR}_f\text{R}_q$ ,  $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_f$ ,  $-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_f$  or  $-(\text{CH}_2)_n-\text{S}(=\text{O})_m-\text{NR}_f\text{R}_q$  {wherein  $\text{R}_f$  and  $\text{R}_q$  are independently selected from hydrogen, alkyl, alkenyl, cycloalkyl aryl, heteroaryl, heterocyclyl, alkylaryl, alkylheteroaryl and alkylheterocyclyl,  $n$  is as defined earlier and  $m$  is an integer 0-2};

$\textcircled{\text{E}}$  is selected from heteroaryl or heterocyclyl;

$\text{R}_k$  is H, halo, alkyl, alkoxy, cyano, halogeno- $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  alkyl or halogeno- $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  alkoxy;

$z$  is 0-4;

$\text{L}$  and  $\text{W}$  are O or S respectively;

$\text{R}_x$  is alkyl, aryl or aralkyl.



Abstract

The present invention relates to certain hydroxy propionic acid derivatives and the processes for the synthesis of the same. This invention also relates to pharmacological compositions containing the compounds of the present invention, and methods of treating

5 asthma, rheumatoid arthritis, COPD, rhinitis, osteoarthritis, psoriatic arthritis, psoriasis, pulmonary fibrosis, pulmonary inflammation, acute respiratory distress syndrome, perodontitis, multiple sclerosis, gingivitis, atherosclerosis, dry eye, neointimal proliferation, which leads to restenosis and ischemic heart failure, stroke, renal diseases,

10 over activation of a matrix metalloproteinase using the compounds.



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

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
2 February 2012 (02.02.2012)

(10) International Publication Number  
**WO 2012/014114 A1**

PCT

(51) International Patent Classification:

C07D 253/08 (2006.01) A61P 37/08 (2006.01)  
A61K 31/536 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)  
A61P 37/02 (2006.01)

Punit [IN/IN]; 1263A, Sector - 15, Part - II, Gurgaon, Haryana 122001 (IN). DASTIDAR, Sunanda, Ghosh [IN/IN]; B-138, Sarita Vihar, New Delhi, Delhi 110076 (IN).

(21) International Application Number:

PCT/IB2011/053155

(74) Common Representative: RANBAXY LABORATORIES LIMITED; c/o Dr. B. Vijayaraghavan, Intellectual Property Dept., 600 College Road East, Suite 2100, Princeton, NJ 08540 (US).

(22) International Filing Date:

14 July 2011 (14.07.2011)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

1810/Del/2010 30 July 2010 (30.07.2010) IN

(71) Applicant (for all designated States except US): RANBAXY LABORATORIES LIMITED [IN/IN]; Head Office: 12th Floor, Devika Tower, 06 Nehru Place, New Delhi, Delhi 110019 (IN).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): KHERA, Manoj, Kumar [IN/IN]; R-511, Jalvayo Tower, Sector-56, Gurgaon, Haryana 122001 (IN). SATTIGERI, Jitendra [IN/IN]; N-323, Vijay Rattan Vihar, Sector 15-II, Gurgaon, Haryana 122001 (IN). SATTIGERI, Viswajanani [IN/IN]; N-323, Vijay Rattan Vihar, Sector 15-II, Gurgaon, Haryana 122001 (IN). YADAV, Neeraj, Kumar [IN/IN]; Rohila, Lohianagar, Farrukhabad, Uttar Pradesh 206451 (IN). KUMAR, Kewal [IN/IN]; Fattuwal Road, Mukerian, Hoshiarpur, Punjab 144211 (IN). RAUF, Abdul, Rehman, Abdul [IN/IN]; Islampura, Chandur Biswa, Buldana, Maharashtra 443401 (IN). CLIFFE, Ian, A. [GB/IN]; E-704 Ambience Island, NH-8, Gurgaon, Haryana 122001 (IN). BHATNAGAR, Pradip, Kumar [US/US]; 300 South Balderston Drive, Exton, Pennsylvania 19341 (US). RAY, Abhijit [IN/IN]; C1, 1408 Vasant Kunj, New Delhi, Delhi 110070 (IN). SRIVASTAVA,

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))  
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))

(54) Title: MATRIX METALLOPROTEINASE INHIBITORS

(57) Abstract: The present invention relates to certain hydroxy propionic acid derivatives and the processes for the synthesis of the same. This invention also relates to pharmacological compositions containing the compounds of the present invention, and methods of treating asthma, rheumatoid arthritis, COPD, rhinitis, osteoarthritis, psoriatic arthritis, psoriasis, pulmonary fibrosis, pulmonary inflammation, acute respiratory distress syndrome, periodontitis, multiple sclerosis, gingivitis, atherosclerosis, dry eye, neointimal proliferation, which leads to restenosis and ischemic heart failure, stroke, renal diseases, tumor metastasis, and other inflammatory disorders characterized by over-expression and over activation of a matrix metalloproteinase using the compounds.

WO 2012/014114 A1

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

☐ Indicación que se solicita una patente.  
☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud  
☐ Descripción de la invención  
☐ Dibujos de ser estos pertinentes  
☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)  
Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒ Indicación que se solicita una PCT  
☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)  
☐ Dibujos de ser estos pertinentes  
☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)  
Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

☐ Indicación que se solicita 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 ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado  
☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud  
☐ Representación gráfica de un esquema de trazado  
☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas  
Completa ☐ Incompleta ☐