

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-055079- -00000-0000

Fecha: 2007-05-31 16:38:12 Dep: 2020 NUECREACION
 Tra: 11 PATENTE/II Lve: 378 FASE NACIONAL
 Act: 411 PRESENTACION Folios: 55

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE: ☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad			
☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.			
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: ASTRAZENECA AB Dirección: S-151 85 Södertälje, Suecia. Nacionalidad o Domicilio: Södertälje, Suecia Lugar de Constitución: Suecia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____	
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ALICIA LLORED RICAURTE Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá- Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>39.690.713</u> <u>TP 53.215</u>	
4 INVENTOR(ES) (72)	Nombre: WATERSON, David y PERSSON, David, Jonas Dirección: AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK 10 4TG y Perstorp Specialty Chemicals AB, Organic Chemistry, S-284 80 Perstorp Nacionalidad o Domicilio: Inglaterra y Suecia.		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/GB2005/004811</u> Fecha: <u>14/12/05</u> Publicación Internacional No. <u>WO2006/064218 A1</u> Fecha: <u>22/06/06</u>			
6 Título (54) DERIVADOS DE HIDANTOÍNA ÚTILES COMO INHIBIDORES DE METALOPROTEINASA			
7 Clasificación Internacional (51) C07D 401/12			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen GB	(32) Fecha 15-12-04	(31) Número de Solicitud 0427403.1
9 Comprobante de Pago No. 07-39,404		Fecha: <u>16 de Mayo de 2007</u>	

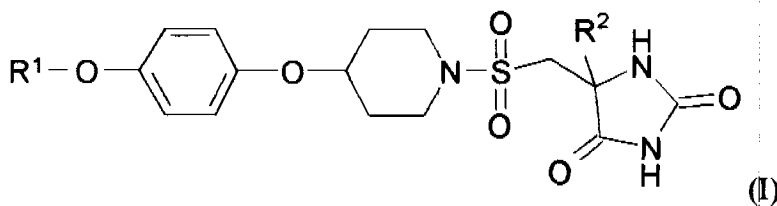
10

ANEXOS

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

FIGURA CARACTERISTICA:

11



12

Solicitud de concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713, Usaquén T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

ACORDO OFICIAL DE DADA
FECHA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-055079- -00000-0000

Fecha 2007-05-31 16:38:12 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTILYII Lve. 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 55

RECEPCION DE DOCUMENTOS

CONTRIBUYENTE

PAIS

QUE

FECHA

FECHA

FECHA

LABORALISTA S A

CONTRIBUYENTE

BANCO PAT

FECHA

FECHA

FECHA

FECHA

RECEPCION DE DOCUMENTOS

CONTRIBUYENTE

PAIS

LABORALISTA S A

RECEPCION DE DOCUMENTOS

TOTAL

FECHA

FECHA

RECEPCION DE DOCUMENTOS

RECEPCION DE DOCUMENTOS

ANEXO

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


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

1

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

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

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

Certificación Notarial

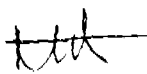
Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público,
John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra

1


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

APOSTILLA

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

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

Este documento público

2. ha sido firmado por **John Haig Erkserdjian**
3. actuando como **Notario Público**
4. y lleva el sello/estampilla **del Mencionado Notario Público**

Certificado

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

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


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

SECRET
EXPOSICION
MEXICO
1958

750198
MEXICO
EXPOSICION
MEXICO
1958

SECRET

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

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

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

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

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

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

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

domiciled at

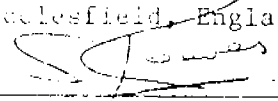
SE-15185 Sodertalje
Sweden

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

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

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

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


SIMON RICHARD REEVES
Duly Authorised Signatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

{ss

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

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

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

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

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

{ss

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

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

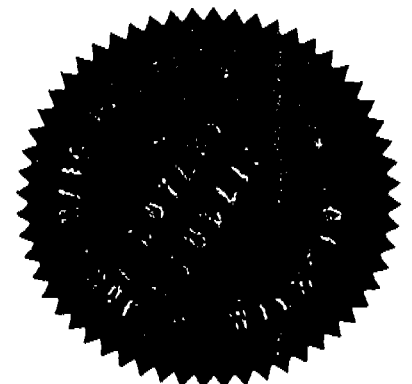
, domiciled at
Vastra-Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertalje,
Sweden
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of Sweden

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

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
STOCKHOLM

under date of 31 October 1913
and hereby certifies that under the laws of said State
the foregoing acknowledgment is sufficient proof that
the facts therein contained are true, which he attests.

J. H. Hsiao
Notary Public
Wilkesbarre
Peshawar
England



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

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

5. at London/à Londres
6. the/le 02 August 2004
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.
8. Number/sous No G479981
9. Stamp:
timbre:
10. Signature: E. M. Fitzgerald



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

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

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/GB2005/004811

A. CLASIFICACION DE MATERIA

INV. C07D401/12 A61K31/4166 A61K31/445 A61P19/02

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

B. CAMPOS BUSCADOS

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

C07D A61K A61P

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

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

EPO-INTERNO, Dato WPI, Dato CHEM ABS, Dato BEILSTEIN

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 02/074767 A (ASTRAZENECA AB; ERIKSSON, ANDERS; LEPISTOE, MATTI; LUNDKVIST, MICHAEL;) 26 de septiembre de 2002 (2002-09-26) reivindicación 13	1-13

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.

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

° Categorías especiales de documentos citados:

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

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

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

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

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

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

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

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

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

20 de Marzo de 2006

Nombre y dirección de correo de ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31651 epo nl,
Fax. (+31-70) 340-3016

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

27/03/2006

Funcionario autorizado

Johnson, C

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Casilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

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

1. ☒ Reivindicaciones Nos.:

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

Aunque las reivindicaciones 12, 13 están dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos alegados del compuesto/composición

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

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

3. ☐ Reivindicaciones No.:

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

Casilla No. III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 3 de la primera hoja)

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

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

Comentario sobre Protesta

- ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.
- ☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL información sobre miembros familias de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/GB2005/004811

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 02074767	A	26-09-2002	BR 0207983 A 15-06-2004
			BR 0207984 A 15-06-2004
			BR 0208104 A 02-03-2004
			CA 2440473 A1 26-09-2002
			CA 2440630 A1 26-09-2002
			CA 2440631 A1 26-09-2002
			CN 1509272 A 30-06-2004
			CN 1509286 A 30-06-2004
			CN 1509276 A 30-06-2004
			CZ 20032497 A3 18-02-2004
			CZ 20032499 A3 17-03-2004
			CZ 20032500 A3 18-02-2004
			EE 200300445 A 15-12-2003
			EE 200300449 A 15-12-2003
			EE 200300451 A 15-12-2003
			FF 1370556 A1 17-12-2003
			EP 1370534 A1 17-12-2003
			EP 1370537 A1 17-12-2003
			HU 0400194 A2 28-07-2004
			HU 0400202 A2 30-08-2004
			HU 0400327 A2 28-01-2005
			JP 2004523581 T 05-08-2004
			JP 2004523583 T 05-08-2004
			JP 2004527515 T 09-09-2004
			MX PA03008177 A 12-12-2003
			MX PA03008181 A 12-12-2003
			MX PA03008191 A 29-01-2004
			NO 20034042 A 10-11-2003
			NO 20034044 A 10-11-2003
			NO 20034045 A 10-11-2003
			NZ 528106 A 24-03-2005
			NZ 528107 A 24-06-2005
			NZ 528140 A 25-02-2005
			PL 364706 A1 13-12-2004
			PL 364707 A1 13-12-2004
			PL 365099 A1 27-12-2004
			WO 02074748 A1 26-09-2002
			WO 02074751 A1 26-09-2002
			SK 10922003 A3 04-05-2004
			SK 10952003 A3 04-05-2004
			SK 10962003 A3 02-03-2004
			US 2004106659 A1 03-06-2004
			US 2004138276 A1 15-07-2004
			US 2004127528 A1 01-07-2004
			ZA 200306731 A 29-11-2004
			ZA 200306732 A 29-11-2004
			ZA 200306734 A 29-11-2004
			ZA 200306737 A 29-11-2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inventor's application No
PCT/GB2005/004811

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D401/12 A61K31/4166 A61K31/445 A61P19/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/074767 A (ASTRAZENECA AB; ERIKSSON, ANDERS; LEPISTOE, MATTI; LUNDKVIST, MICHAEL;) 26 September 2002 (2002-09-26) claim 13 -----	1-13

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

Date of the actual completion of the international search:

20 March 2006

Date of mailing of the international search report

27/03/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Johnson, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2005/004811

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 12, 13 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

In ... al application No
PCT/GB2005/004811

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02074767	A	26-09-2002	
		BR 0207983 A	15-06-2004
		BR 0207984 A	15-06-2004
		BR 0208104 A	02-03-2004
		CA 2440473 A1	26-09-2002
		CA 2440630 A1	26-09-2002
		CA 2440631 A1	26-09-2002
		CN 1509272 A	30-06-2004
		CN 1509286 A	30-06-2004
		CN 1509276 A	30-06-2004
		CZ 20032497 A3	18-02-2004
		CZ 20032499 A3	17-03-2004
		CZ 20032500 A3	18-02-2004
		EE 200300445 A	15-12-2003
		EE 200300449 A	15-12-2003
		EE 200300451 A	15-12-2003
		EP 1370556 A1	17-12-2003
		EP 1370534 A1	17-12-2003
		EP 1370537 A1	17-12-2003
		HU 0400194 A2	28-07-2004
		HU 0400202 A2	30-08-2004
		HU 0400327 A2	28-01-2005
		JP 2004523581 T	05-08-2004
		JP 2004523583 T	05-08-2004
		JP 2004527515 T	09-09-2004
		MX PA03008177 A	12-12-2003
		MX PA03008181 A	12-12-2003
		MX PA03008191 A	29-01-2004
		NO 20034042 A	10-11-2003
		NO 20034044 A	10-11-2003
		NO 20034045 A	10-11-2003
		NZ 528106 A	24-03-2005
		NZ 528107 A	24-06-2005
		NZ 528140 A	25-02-2005
		PL 364706 A1	13-12-2004
		PL 364707 A1	13-12-2004
		PL 365099 A1	27-12-2004
		WO 02074748 A1	26-09-2002
		WO 02074751 A1	26-09-2002
		SK 10922003 A3	04-05-2004
		SK 10952003 A3	04-05-2004
		SK 10962003 A3	02-03-2004
		US 2004106659 A1	03-06-2004
		US 2004138276 A1	15-07-2004
		US 2004127528 A1	01-07-2004
		ZA 200306731 A	29-11-2004
		ZA 200306732 A	29-11-2004
		ZA 200306734 A	29-11-2004
		ZA 200306737 A	29-11-2004

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación

22 de Junio de 2006 (22.06.2006)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2006/064218 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷:

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

A61K 31/4166 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

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

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/GB2005/004811

(22) Fecha de Registro Internacional: 14 de Diciembre de 2005
(14.12.2005)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:

0427403.1 15 de Diciembre de 2004 (15.12.2004) GB

(71) Solicitante (Para todos los Estados designados excepto MG, US):
ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(71) Solicitante (Para MG solamente): ASTRAZENECA UK LIMITED
[GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London, Greater London W1K 1LN (GB).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): WATERSON,
David [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park,
Macclesfield, Cheshire SK 10 4TG (GB). PERSSON, David,
Jonas [SE/SE]; Perstorp Specialty Chemicals AB, Organic
Chemistry, S-284 80 Perstorp (SE).

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

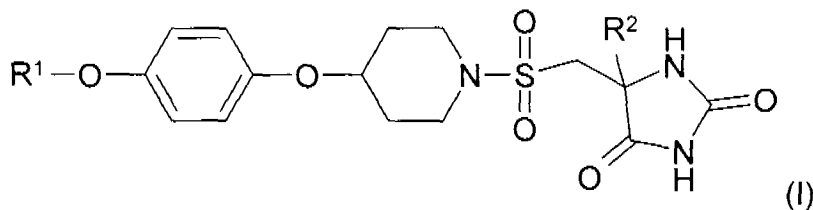
(84) Estados Designados (a menos que se indique de otra manera para toda clase de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

- con reporte de búsqueda internacional

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

(54) Título: DERIVADOS DE HIDANTOÍNA ÚTILES COMO INHIBIDORES DE METALOPROTEINASA



(57) Resumen: Fórmula (I) en donde R¹ es un alquilo(2-4C) y está sustituido por dos o más grupos flúor y R² es metilo o etilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; los procesos para su preparación, las composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en el tratamiento de enfermedades o condiciones médicas mediadas por las enzimas de metaloproteínasa.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
22 June 2006 (22.06.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/064218 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 401/12 (2006.01) A61K 31/445 (2006.01)
A61K 31/4166 (2006.01) A61P 19/02 (2006.01)

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

(21) International Application Number:

PCT/GB2005/004811

(22) International Filing Date:

14 December 2005 (14.12.2005)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

0427403.1 15 December 2004 (15.12.2004) GB

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

(71) Applicant (for MG only): ASTRAZENECA UK LIMITED [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London, Greater London W1K 1LN (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): WATERSON, David [GB/GB]; AstraZeneca R & D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB). PERSSON, David, Jonas [SE/SE]; Perstorp Specialty Chemicals AB, Organic Chemistry, S-284 80 Perstorp (SE).

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

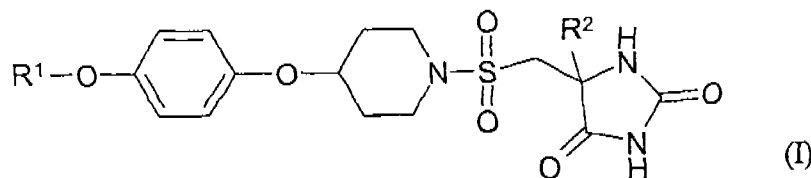
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT,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

Published:

— with international search report

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

(54) Title: HYDANTOIN DERIVATIVES USEFUL AS METALLOPROTEINASE INHIBITORS

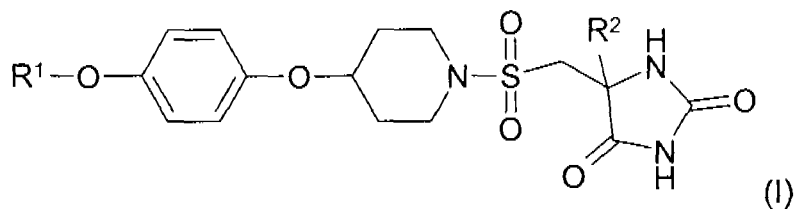


(57) Abstract: Formula (I) wherein R¹ is a (2-4C)alkyl and is substituted by two or more fluorine groups and R² is methyl or ethyl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; processes for their preparation, pharmaceutical compositions containing them and their use in the treatment of diseases or medical conditions mediated by metalloproteinase enzymes.

DERIVADOS DE HIDANTOÍNA ÚTILES COMO INHIBIDORES DE METALOPROTEINASA

5

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION



- 10 en donde R¹ es un alquilo(2-4C) y está sustituido por dos o más grupos flúor y R² es metilo o etilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; los procesos para su preparación, las composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en el tratamiento de enfermedades o condiciones médicas mediadas por las enzimas de metaloproteinasas.

15

DERIVADOS DE HIDANTOÍNA ÚTILES COMO INHIBIDORES DE METALOPROTEINASA

La presente invención se relaciona con ciertos derivados de hidantoína
5 útiles en la inhibición de metaloproteinasas, procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen, y su uso en terapia.

Los compuestos de esta invención son inhibidores de una o más
enzimas de metaloproteinasa. Las metaloproteinasas son una superfamilia de
10 proteinasas (enzimas) cuyos números en años recientes han aumentado
dramáticamente. Basados en consideraciones estructurales y funcionales,
estas enzimas han sido clasificadas en familias y subfamilias como se describe
en N. M Hooper (1994) FEBS Letters 354:1-6. Ejemplos de metaloproteinasas
incluyen la familia matrixina de las metaloproteinass de matriz (MMP) tales
15 como las colagenasas (MMP1, MMP8, MMP13, MMP18), las gelatinasas
(MMP2, MMP9), las estromelisin (MMP3, MMP10, MMP11), las matrilisinas
(MMP7, MMP26), metaloelastasa (MMP12), enamelisina (MMP19), los tipos
membrana MT-MMPs (MMP14, MMP15, MMP16, MMP17, MMP24, MMP25), y
otras (MMP20, MMP21, MMP22, MMP23a/b, MMP28); las ADAMs (una
20 desintegrina, una metaloproteinasa, también conocida como familia de
reprolisina o adamalisina o MDC) que actualmente incluye 32 ADAMs
conocidas con actividad de secretasa y sheddasa tal como la enzima
convertidora de TNF (ADAM17), y 18 ADAMTS conocidas (una desintegrina
una metaloproteinasa trombospondina) incluyendo las agrecanasas
25 (ADAMTS4, ADAMTS5); la familia astacina que incluye enzimas tales como la
proteínasa procesadora de procolágeno (PCP); y otras metaloproteinasas tales
como la familia de enzima convertidora de endotelina y la familia de enzima
convertidora de angiotensina.

30 Se cree que las metaloproteinasas son importantes en una plétora de
procesos de enfermedades fisiológicas que involucran remodelamiento del
tejido tal como desarrollo embrionaria, formación de huesos y remodelamiento
uterino durante la menstruación. Esto se basa en la habilidad de las
metaloproteinasas para clivar un amplio rango de sustratos de matriz tales
35 como colágeno, proteoglicano y fibronectina. También se cree que las
metaloproteinasas son importantes en el procesamiento, o secreción, de

22
E

mediadores celulares biológicos importantes, tales como factor de necrosis de tumor (TNF); y el procesamiento de proteólisis post traslacional, o separación, de proteínas de membrana biológicamente importantes, tales como la baja afinidad del receptor IgE CD23 (para una lista más completa ver N. M. Hooper
5 *et al.*, (1997) *Biochem J.* 321:265-279).

Las metaloproteinasas han sido asociadas con muchas condiciones de enfermedad. La inhibición de la actividad de una o más metaloproteinasas puede ser de beneficio en estas condiciones de enfermedad, por ejemplo:
10 varias enfermedades inflamatorias y alérgicas tales como, inflamación de articulación (especialmente artritis reumatoide, osteoartritis y gota), inflamación del tracto gastro-intestinal (especialmente enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerativa y gastritis), inflamación de la piel (especialmente soriasis, eczema, dermatitis); en la metástasis o invasión de tumor; en
15 enfermedad asociada en donde la degradación aventaja la síntesis de la matriz extracelular tal como osteoartritis; en la enfermedad resortiva ósea (tal como osteoporosis y enfermedad de Paget); en enfermedades asociadas con angiogénesis aberrante; el remodelamiento de colágeno mejorado asociado con diabetes, enfermedad periodontal (tal como periodontitis), ulceración,
20 ulceración córnea de la piel, condiciones post-operatorias (tales como anastomosis colónica) y curación de heridas dérmicas; enfermedades de desmielinación de los sistemas central y periférico (tal como esclerosis múltiple); enfermedad de Alzheimer; remodelamiento de matriz extracelular observada en enfermedades cardiovasculares tales como restenosis y
25 aterosclerosis; y enfermedades pulmonares obstructivas crónicas COPD.

Un número de inhibidores de metaloproteinasa son conocidos; diferentes clases de compuestos pueden tener diferentes grados de potencia y selectividad para inhibir varias metaloproteinasas. Los presentes inventores
30 han descubierto una nueva clase de compuestos que son inhibidores de metaloproteinasas y son de interés particular en la inhibición de la colagenasa 3 (también conocida como MMP-13). Los compuestos de esta invención tienen potencia superior y/o propiedades farmacocinéticas.

35 La colagenasa 3 (MMP13) fue inicialmente clonada de una biblioteca de a cADN derivada de un tumor de seno [J. M. P. Freije *et al.* (1994) *Journal of*

Biological Chemistry 269(24):16766-16773]. El análisis de PCR-ARN de ARNs de un amplio rango de tejidos indicó que la expresión de la colagenasa 3 (MMP13) estaba limitada a carcinomas de seno porque no fue encontrado en fibroadenomas de seno, glándula mamaria normal o basal, placenta, hígado, ovario, útero, próstata o glándula parótida o en líneas celulares de cáncer de seno (T47-D, MCF-7 y ZR75-1). Posterior a esta observación, la colagenasa 3 (MMP13) ha sido detectada en queratinocitos epidérmicos transformados [N. Johansson *et al.*, (1997) *Cell Growth Differ.* 8(2):243-250], carcinomas de célula escamosa [N. Johansson *et al.*, (1997) *Am. J. Pathol.* 151(2):499-508] y tumores epidérmicos [K. Airola *et al.*, (1997) *J. Invest. Dermatol.* 109(2):225-231]. Estos resultados sugieren que la colagenasa 3 (MMP13) es secretada por células epiteliales transformadas y puede estar involucrada en la degradación de matriz extracelular y la interacción célula-matriz asociada con la metástasis especialmente como se observó en las lesiones de cáncer de seno invasivo y en el crecimiento epitelial maligno en la carcinogénesis de piel.

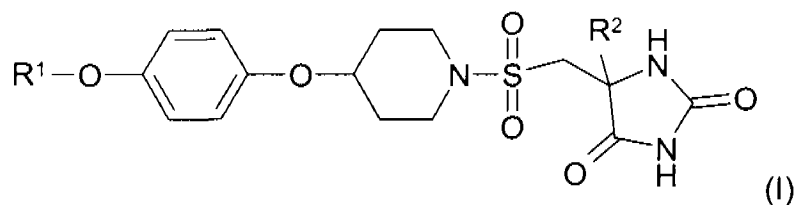
Los datos publicados recientes implican que la colagenasa 3 (MMP13) juega un papel en el recambio de otros tejidos conectivos. Por ejemplo, consistente con la especificidad y preferencia del sustrato de la colagenasa 3 (MMP13) para degradar el colágeno tipo II [P.G. Mitchell *et al.*, (1996) *J. Clin. Invest.* 97(3):761-768; V. Knauper *et al.*, (1996) *The Biochemical Journal* 271:1544-1550], se ha planteado una hipótesis que la colagenasa 3 (MMP13) ofrece un papel durante la osificación primaria y remodelamiento esquelético [M. Stahle-Backdahl *et al.*, (1997) *Lab. Invest.* 76(5):717-728; N. Johansson *et al.*, (1997) *Dev. Dyn.* 208(3):387-397], en enfermedades de articulación destructivas, tales como artritis reumatoide y osteo-artritis [D. Wernicke *et al.*, (1996) *J. Rheumatol.* 23:590-595; P. G. Mitchell *et al.*, (1996) *J. Clin. Invest.* 97(3):761-768; O. Lindy *et al.*, (1997) *Arthritis Rheum* 40(8):1391-1399]; y durante el aflojamiento aséptico de los reemplazos de cadera [S. Imai *et al.*, (1998) *J. Bone Joint Surg. Br.* 80(4):701-710]. La colagenasa 3 (MMP13) también ha estado implicada en la periodontitis adulta crónica según se ha localizado en el epitelio de tejido gingival humano de mucosa crónicamente inflamado [V. J. Uitto *et al.*, (1998) *Am. J. Pathol* 152(6):1489-1499] y en el remodelamiento de la matriz de colagenasa en heridas crónicas [M. Vaalamo *et al.*, (1997) *J. Invest. Dermatol.* 109(1):96-101].

Los compuestos que inhiben la acción de las metaloproteinasas, en particular colagenasa 3 (MMP 13) y MMP12 están descritos en WO 00/12478, WO 00/75108, WO 01/62742 y WO 02/074767. Incluidos entre estos inhibidores reportados son los compuestos de hidantoína ariloxi piperidin sulfonilmetil sustituidos compuestos en los cuales el anillo arilo están sustituido por un número de sustituyentes posibles, incluyendo *inter alia* trifluorometoxi. No hay revelación que el sustituyente trifluorometoxi en tales compuestos puedan a su vez estar sustituidos.

Los compuestos sustituidos de hidantoína alcoxi ariloxi piperidin sulfonilmetil sustituida como inhibidores de metaloproteinasas de matriz están abarcados dentro de la revelación general de WO 02/074767. Entre los numerosos sustituyentes posibles para el grupo alcoxi listado está halógeno. Uno de los compuestos revelados de (5S)-5-metil-5-[(4-(trifluorometoxi)fenoxi]piperidin-1-il)sulfonil)metil]imidazolidin-2,4-diona (Compuesto comparador X).

Los presentes inventores han encontrado que los compuestos sustituidos de hidantoína ariloxi piperidin sulfonilmetil sustituida en los cuales el sustituyente es un grupo alcoxi C2-4 que a su vez está sustituido por dos o más grupos flúor son inhibidores de metaloproteinasa particularmente potentes, especialmente de colagenasa 3 (MMP13), y tienen perfiles de actividad deseables.

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



en donde

R¹ es un alquilo(2-4C) y está sustituido por uno o más grupos flúor; y
R² es metilo o etilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En esta descripción, el término alquilo(2-4C) incluye grupos alquilo de cadena lineal o cadena ramificada tales como etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y ter-butilo y similares. Las referencias a grupos alquilo individuales tales como etilo, propilo y butilo son específicas para la versión de cadena lineal.

Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Formula (I), por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la Formula I que es suficientemente básico, por ejemplo, una sal de adición de ácido con un ácido inorgánico u orgánico tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, cítrico, maléico, tartárico, fumárico, hemifumárico, succínico, hemisuccínico, mandélico, metanosulfónico, dimetanisulfónico, etano-1,2-sulfónico, bencenosulfónico, salicílico o 4-toluensulfónico, o, por ejemplo una sal de un compuesto de la Formula (I) que es suficientemente ácido, por ejemplo una sal de metal de álcali o alcalino térreo tal como sal de sodio o calcio, o una sal de amonio, o una sal con una base orgánica tal como metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxietil)amina.

Cuando los compuestos de acuerdo con la invención contienen uno o más átomos de carbono sustituidos asimétricamente, la invención incluye todos los estereoisómeros, incluyendo enantiómeros y diastereómeros, y mezclas incluyendo mezclas racémicas de los mismos. También se incluyen los tautómeros y mezclas de los mismos.

Valores adicionales de R^1 y R^2 son las siguientes. Tales valores pueden usarse cuando sea apropiado con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o realizaciones definidas aquí anteriormente o de aquí en adelante.

- R^1 es alquilo(2-4C) y está sustituido por dos o más grupos flúor.
- R^1 es alquilo(2-4C) y está sustituido por dos a seis grupos flúor.
- R^1 es alquilo(2-4C) y está sustituido por dos a cinco grupos flúor.
- R^1 es etilo, propilo o butilo y está sustituido por dos o más grupos flúor.

- R¹ es etilo o propilo y está sustituido por dos o más grupos flúor.
R¹ es etilo, propilo o butilo y está sustituido por dos a seis grupos flúor.
R¹ es etilo, propilo o butilo y está sustituido por dos a siete grupos flúor.
R¹ es etilo o propilo, y está sustituido por dos a seis grupos flúor.
5 R¹ es etilo o propilo, y está sustituido por dos a cinco grupos flúor.
R¹ es CF₃CH₂-, CF₂HCF₂-, CF₃CF₂-, CF₃CH₂CH₂-, CF₂HCF₂CH₂- o CF₃CF₂CH₂-.
R² es metilo o etilo.
R² es metilo.
10 R² es etilo.

Compuestos novedosos particulares de la invención incluyen, por ejemplo, un compuesto de la Formula (I), o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:-

- 15 (a) R¹ es alquilo(2-4C) y está sustituido por dos o más grupos flúor; y R² es metilo.
(b) R¹ es alquilo(2-4C) y está sustituido por dos a seis grupos flúor; y R² es metilo o etilo.
20 (c) R¹ es etilo, propilo o butilo, y está sustituido por dos o más grupos flúor; y R² es metilo o etilo.
(d) R¹ es etilo, propilo o butilo, y está sustituido por dos a seis grupos flúor; y R² es metilo o etilo.
(e) R¹ es etilo o propilo, y está sustituido por dos a cinco grupos flúor; y R²
25 es metilo o etilo.
(f) R¹ es CF₃CH₂-, CF₂HCF₂-, CF₃CF₂-, CF₃CH₂CH₂-, CF₂HCF₂CH₂- o CF₃CF₂CH₂; y R² es metilo o etilo.

Un compuesto preferido particular de la invención es, por ejemplo:-

- 30 (5S)-5-metil-5-[(4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenoxi]piperidin-1-il)sulfonil]metilimidazolidin-2,4-diona;
(5S)-5-etil-5-[(4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenoxi]piperidin-1-il)sulfonil]metilimidazolidin-2,4-diona;
5S-metil-5-[(4-[4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenoxi]piperidin-
35 il)sulfonil]metilimidazolidin-2,4-diona;

- 5S-etil-5-[(4-[4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)fenoxi]piperidin-
il)sulfonil)metil]imidazolidin-2,4-diona;
(5S)-5-metil-5-[(4-[4-(pentafluoroetoxy)fenoxi]piperidin-1-
il)sulfonil)metil]imidazolidin-2,4-diona;
5 (5S)-5-etil-5-[(4-[4-(pentafluoroetoxy)fenoxi]piperidin-1-
il)sulfonil)metil]imidazolidin-2,4-diona;
5S-metil-5-[(4-[3,3,3-trifluoropropoxi]fenoxi]piperidin-1-
il)sulfonil)metil]imidazolidin-2,4-diona;
5S-etil-5-[(4-[3,3,3-trifluoropropoxi]fenoxi]piperidin-1-
10 il)sulfonil)metil]imidazolidin-2,4-diona;
(5S)-5-metil-5-[(4-[4-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)fenoxi]-piperidin-1-
il)sulfonil)metil]imidazolidin-2,4-diona;
(5S)-5-etil-5-[(4-[4-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)fenoxi]-piperidin-1-
il)sulfonil)metil]imidazolidin-2,4-diona;
15 (5S)-5-metil-5-[(4-[4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)fenoxi]-piperidin-1-
il)sulfonil)metil]imidazolidin-2,4-diona; y
(5S)-5-etil-5-[(4-[4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)fenoxi]-piperidin-1-
il)sulfonil)metil]imidazolidin-2,4-diona.

- 20 Los racematos pueden ser separados en enantiómeros individuales
usando procedimientos conocidos (cf. Advanced Organic Chemistry: 3rd
Edition: author J March, p104-107). Un procedimiento adecuado involucra la
formación de derivados diastereoméricos mediante la reacción del material
racémico con un auxiliar quiral, seguido por separación, por ejemplo mediante
25 cromatografía, de los diastereómeros, y luego clivados de las especies
auxiliares.

- Sin desear estar limitado por determinaciones iniciales, se cree que en el
caso presente, el enantiómero activo tiene la stereoquímica S. Esto se base
30 en la comparación con compuestos relacionados para los cuales la
configuración absoluta ha sido confirmada. En consecuencia, la estructura S se
muestra en las formulas dadas en los siguientes ejemplos. Se apreciará, sin
embargo, que un racemato de cualquier compuesto de acuerdo con la
invención puede ser resuelto en los enantiómeros individuales mediante el
35 método indicado anteriormente y el enantiómero más activo puede entonces

Los compuestos de la Fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se pueden preparar mediante cualquier proceso conocido que sea aplicable a la preparación de los compuestos químicamente relacionados. Los procesos adecuados se ilustran mediante, por ejemplo, aquellos en WO 02/074767. Tales procesos, cuando se usan para preparar un compuesto novedoso de la Fórmula I se proveen como una característica adicional de la invención y se ilustran mediante las siguientes variantes de proceso representativas en las cuales, a menos que se indique de otra forma, R¹ y R² tienen cualquiera de los significados descritos aquí anteriormente. Los materiales de partida necesarios pueden obtenerse mediante procedimientos estándar de química orgánica. La preparación de tales materiales de partida se describe en conjunción con las siguientes variantes de proceso representativas y dentro de los Ejemplos acompañantes. Alternativamente, los materiales de partida necesarios se pueden obtener mediante procedimientos análogos a los ilustrados que están dentro de la habilidad ordinaria de un químico orgánico.



- (i) remover cualquier grupo protector; y
- (ii) opcionalmente formar una sal farmacéuticamente aceptable.

La reacción se realiza preferiblemente en solvente adecuado opcionalmente en la presencia de base por 1 a 24 horas de ambiente a

temperatura de reflujo. Preferiblemente, solventes tales como piridina, dimetilformamida, tetrahidrofurano, acetonitrilo o diclorometano se usan con bases como trietilamina, N-metilmorfolina, piridina o carbonatos de metal de álcali a temperatura ambiente por 2-18 horas de tiempo de reacción, o hasta
5 que se alcance el final de la reacción detectado por métodos cromatográficos o espectroscópicos. Las reacciones de cloruro de sulfonilo de formula III con varias aminas primarias y secundarias como se describió previamente en la literatura, y las variaciones de las condiciones serán evidentes para los expertos en la técnica.

10

La síntesis de cloruros de sulfonilo de formula III se describe en la literatura y pueden prepararse a partir de, p.e. cisteína u homocisteína (Mosher, J.: J. Org. Chem. **23**, 1257 (1958). Los cloruros de sulfonilo de formula III también son convenientemente preparados de acuerdo con Griffith, O.: J. Biol. Chem., 1983,
15 258, 3, 1591.

20

Los compuestos de la Formula (II) se pueden preparar de acuerdo con Bioorg Med Chem 2003, 11 (3), 367 y Tet Lett 2002, 43 (12), 2157, usando el fluoroalcoxifenol y ter-butil 4-hidroxil-1-piperidin carboxilato apropiados.
Se apreciará que la preparación de los compuestos de formula (I) pueden involucrar, en varias etapas, la adición y remoción de uno o más grupos protectores. La protección y desprotección de grupos funcionales está descrita en 'Protective Groups in Organic Chemistry', editado por J.W.F. McOmie,
25 Plenum Press (1973) y 'Protective Groups in Organic Synthesis', 2ª edición, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1991).

Los compuestos de la invención son inhibidores de la metaloproteinasa, en particular son inhibidores de colagenasa 3 (MMP13) y por lo tanto, están
30 indicadores en el tratamiento de enfermedades o condiciones mediadas por enzimas de metaloproteinasa incluyendo artritis (tal como osteoartritis), cáncer, aterosclerosis y enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (COPD) como se discutió anteriormente. En particular, los compuestos de la invención están indicados en el tratamiento de enfermedades o condiciones mediadas por
35 colagenasa 3 (MMP13). Una ventaja particular de los inhibidores de

colagenasa 3 de acuerdo con la invención es que pueden exhibir selectividad mejorada sobre otras metaloproteinasas.

De acuerdo con un aspecto adicional, por lo tanto, la presente invención
5 provee un compuesto de formula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente para uso en terapia del cuerpo humano o animal.

La invención también provee el uso de un compuesto de formula (I), o una
10 sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente, en la fabricación de un medicamento para uso en terapia.

Se apreciará que "terapia" también incluye "profilaxis" a menos que se indique de otra forma. Los términos "terapéutico" y "terapeuticamente" se
15 entenderán concordantemente.

En aún un aspecto adicional, la presente invención provee un método para tratar una condición de enfermedad mediada por metaloproteinasa, que comprende administrar a un animal de sangre caliente una cantidad
20 terapéuticamente efectiva de un compuesto de la formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se apreciará que la dosis administrada variará dependiendo del compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el
25 trastrono indicado. Típicamente se recibe una dosis diaria de 0.1 a 75 mg/kg de peso corporal (y preferiblemente de 0.1 a 30 mg/kg de peso corporal). Esta dosis diaria puede estar dada en dosis divididas según sea necesario, la cantidad precisa del compuesto recibida, y la ruta de administración dependiendo del peso, edad y sexo del paciente que es tratado, y en la
30 condición de enfermedad particular que es tratada de acuerdo con principios conocidos en la técnica.

Los compuestos de formula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo se pueden usar por sí mismos, pero generalmente se administrarán
35 en la forma de una composición farmacéutica en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Por lo tanto, la presente invención también provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de formula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

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

Además de los compuestos de la presente invención, la composición farmacéutica de la invención puede también contener, o ser co-administrada (simultáneamente o secuencialmente) con uno o más agentes farmacológicos de valor en el tratamiento de una o más condiciones de enfermedad referidas anteriormente. Típicamente, las formas de dosis unitarias contendrán aproximadamente 1 mg a 500 mg de un compuesto de acuerdo con la invención.

La actividad y selectividad de los compuestos de acuerdo con la invención se puede determinar usando una prueba de inhibición de enzima apropiada como se describe en WO 00/12478, WO 00/75108 y WO 01/62742. La actividad inhibidora de Colagenasa 3 (MMP13) se puede evaluar, por ejemplo, usando el procesamiento de prueba indicado a continuación:-

La proMMP13 recombinante humana (colagenasa 3) puede ser expresada y purificada como se describe en Knauper *et al.* [V. Knauper *et al.*, (1996) *The Biochemical Journal* 271:1544-1550 (1996)]. La enzima purificada puede usarse para monitorear los inhibidores de actividad de la siguiente

forma: proMMP13 purificada es activada usando ácido amino fenil mercúrico 1mM (APMA), 20 horas a 21°C; la MMP13 activada (11.25ng por ensayo) es incubada por 4-5 horas a 35°C e amortiguador de prueba (Tris 0.1M -HCl, pH 7.5 que contiene NaCl 0.1M, CaCl₂ 20mM, ZnCl 0.02 mM y 0.05% (p/v) de Brij 35 usando el sustrato sintético 7-metoxicumarin-4-il)acetil.Pro.Leu.Gly.Leu.N-3-(2,4-dinitrofenil)-L-2,3-diaminopropionil.Ala.Arg.NH₂ en la presencia o ausencia de inhibidores. La actividad se determina midiendo la fluorescencia a λ_{ex} 328nm y λ_{em} 393nm. Midiendo la actividad a un rango de concentraciones, se puede generar una curva de enlace desde la cual se puede determinar el IC₅₀, esta cifra es la concentración de inhibidor a la cual la actividad de la enzima es reducida en 50%.

Se apreciará que las propiedades farmacológicas de los compuestos de la invención variarán de acuerdo con su estructura pero en general, los compuestos de la invención demuestran actividad inhibidora de la collagenasa 3 determinada por el ensayo anterior a concentraciones de IC₅₀ en el rango de 0.01 a 20nM. La siguiente tabla muestra las cifras de IC₅₀ para una selección representativa de los compuestos de acuerdo con la invención, así como para el Compuesto Comparador X revelado en WO 02/074767, cuando son probados en el ensayo anterior.

	<u>Compuesto del Ejemplo No.</u>	<u>IC50 (nM)</u>
	Comparato Compuesto X	59
	1	8.5
25	2	8.4
	3	5.0
	4	4.9
	5	9.8
	6	13
30	7	5.4
	8	5.5
	9	1.1
	10	0.7
	11	2.0
35	12	1.9

Un compuesto de la Formula I se puede usar en combinación con otros fármacos y terapias usados en el tratamiento de estados de enfermedad que se beneficiarían de la inhibición de las metaloproteinasas, En particular la colagenasa 3 (MMP13). Por ejemplo, un compuesto de la Formula I podría
5 usarse en combinación con fármacos y terapias usadas en el tratamiento de artritis reumatoide, asma, cáncer, enfermedad inflamatoria del intestino, esclerosis múltiple, SIDA, choque séptico, falla cardíaca congestiva, enfermedad cardíaca isquémica, soriasis y los otros estados de enfermedad mencionados anteriormente en esta descripción.

10

Por ejemplo, por virtud de su habilidad para inhibir las metaloproteinasas, un compuesto de la Formula I es de valor en el tratamiento de ciertas enfermedades inflamatorias y no inflamatorias que son actualmente tratadas con un fármaco anti-inflamatorio no esteroide inhibidor de
15 ciclooxigenasa (NSAID) tal como indometacina, ketorolac, ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, sulindac, tolmetina y piroxicam. La co-administración de un compuesto de la Formula I de la presente invención con un NSAID puede producir una reducción de la cantidad de el último agente necesaria para producir un efecto terapéutico. Por medio de la cual, los efectos adversos
20 secundarios del NSAID tales como los efectos gastrointestinales, son reducidos. Así, de acuerdo con una característica adicional de la invención, se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Formula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en conjunción o mezcla con un agente anti-inflamatorio no esteroide inhibidor de
25 ciclooxigenasa, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Un compuesto de la Formula I puede también usarse con agentes anti-inflamatorios tales como un inhibidor de la enzima 5-lipoxigenasa.

30

Un compuesto de la Formula I también se puede usar en el tratamiento de condiciones tales como artritis reumatoide en combinación con agentes anti-artríticos tales como oro, metotrexato, esteroides y penicilamina, y en condiciones tales como osteoartritis en combinación con esteroides.

35

Un compuesto de la Formula I también puede ser administrado en enfermedades degenerativas, por ejemplo osteoartritis, con agentes

condroprotectores, anti-degradadores y/o reparadores tales como Diacereina, formulaciones de ácido hialurónico tales como Hyalan, Rumalon, Arteparon, sulfato de condroitina y sales de glucosamina tales como Antril.

- 5 Un compuesto de la Formula I se puede usar en el tratamiento del asma en combinación con agentes antiasmáticos tales como esteroides, broncodilatadores y antagonistas de leucotrieno.

En particular, para el tratamiento de enfermedades inflamatorias artritis reumatoide, osteoartritis, soriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma y rinitis alérgica, un compuesto de la presente invención puede ser combinado con agentes tales como inhibidores de TNF- α tales como anticuerpos monoclonales anti-TNF (tales como Remicade, CDP-870 y D.sub2.E.sub7.) y moléculas de inmunoglobulina del receptor TNF (tales como Enbrel.reg.), inhibidores de COX-1 / COX-2 no selectivos (tales como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos tales como naproxeno, flubiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindac, apazona, pirazolonas tales como fenilbutazona, salicilatos como aspirina), inhibidores de COX-2 (tales como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib y etoricoxib) metotrexato de dosis baja, lefunomida; ciclesonida; hidroxiclороquina, d-penicilamina, auranofina u oro parenteral u oral.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la Formula I junto con un inhibidor de la biosíntesis de leucotrieno, inhibidor de 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonista de la proteína activadora de 5-lipoxigenasa (FLAP) tal como zileuton; ABT-761; fenleuton; tepoxalin; Abbott-79175; Abbott-85761; N-(5-sustituido)-tiofen-2-alquilsulfonamidas; 2,6-di-ter-butilfenol hidrazonas; metoxitetrahidropiranos tal como Zeneca ZD-2138; el compuesto SB-210661; compuestos de 2-cianonaftaleno piridinil-sustituídos tales como L-739,010; compuestos de 2-cianoquinolina tal como L-746,530; compuestos de indol y quinolina tales como MK-591, MK-886, y BAY x 1005.

35 La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la Formula I junto con un antagonista del receptor para

leucotrienos LTB₄, LTC₄, LTD₄, y LTE₄. seleccionados del grupo que consiste de las fenotiazin-3-onas tal como L-651,392; compuestos de amidino tal como CGS-25019c; benzoxalaminas tal como ontazolast; bencenocarboximidamidas tal como BIII 284/260; y compuestos tales como
5 zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A), y BAY x 7195.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la Formula I junto con un inhibidor de PDE4 incluyendo
10 inhibidores del isorformo PDE4D.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la Formula I junto con antagonista del receptor H₁. antihistamínico tal como cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina,
15 astemizol, azelastina, y clorfeniramina.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la Formula I junto con antagonista del receptor H₂. gastroprotector.
20

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la Formula I junto con un agente simpatomimético vasoconstrictor del agonista del adrenoreceptor α ₁- y α ₂, tal como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, clorhidrato de
25 nafazolina, clorhidrato de oximetazolina, clorhidrato de tetrahidrozolina, clorhidrato de xilometazolina, y clorhidrato de etilnorepinefrina.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la Formula I junto con agentes anticolinérgicos tales como
30 bromuro de ipratropio; bromuro de tiotropio; bromuro de oxitropio; pirenzepina; y telenzepina.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la Formula I junto con un agonista del adrenoreceptor β ₁- a β ₄. tal como metaproterenol, isoproterenol, isoprenalina, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato
35

de bitolterol, y pirbuterol; o metilxantaninas incluyendo teofilina y aminofilina; cromoglicato de sodio; o antagonista del receptor muscarínico (M1, M2, y M3).

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de
5 un compuesto de la Formula I junto con un imitador del factor de crecimiento del tipo insulina, tipo I (IGF-1).

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la Formula I junto con un glucocorticoide inhalado con efectos
10 secundarios sistémicos reducidos, tales como prednisona, prednisolona, flunisolida, triamcinolona acetonida, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, y furoato de mometasona.

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de
15 un compuesto de la Formula I junto con otros moduladores de la función del receptor de quimioquina tales como CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia C-C); CXCR1, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (para la familia C-X-C) y CX₃CR1 para la familia C-X₃-C.

20

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la Formula I junto con agentes antivirales tales como Viracept, AZT, aciclovir y famciclovir, y compuestos antisepsis tal como Valant.

25 La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la Formula I junto con agentes cardiovasculares tales como bloqueadores del canal de calcio, agentes que disminuyen lípido tales como estatinas, fibratos, beta-bloqueadores, inhibidores Ace, antagonistas del receptor 2 de angiotensina e inhibidores de la agregación de plaquetas.

30

La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la Formula I junto con agentes del CNS tales como antidepresivos (como sertralina), fármacos anti-Parkinsonianos (tales como deprenilo, L-dopa, Requip, Mirapex, inhibidores de MAOB tales como selegina
35 y rasagilina, inhibidores de comP tales como Tasmar, inhibidores de A-2, inhibidores de la recaptación de dopamina, antagonistas de NMDA, agonistas

de nicotina, agonistas de Dopamina e inhibidores de la óxido nítrico sintasa neuronal), y fármacos anti-Alzheimer tales como donepezil, tacrina, inhibidores de COX-2, propentofilololína o metrifonato.

5 La presente invención se relaciona aún además con la combinación de un compuesto de la Formula I junto con (i) inhibidores de triptasa; (ii) antagonistas del factor acitvador de plaqueta (PAF); (iii) inhibidores de la enzima convertidora de interleucina (ICE); (iv) inhibidores de IMPDH; (v) inhibidores de la molecula de adhesion incluyendo antagonistas de VLA-4; (vi) 10 inhibidores de catepsinas p.e. catepsina B, catepsina K, catepsina L; (vii) inhibidores de la MAP quinasa; (viii) inhibidores de la glucosa-6 fosfato deshidrogenasa; (ix) antagonistas del receptor kinin-B.sub1. - y B.sub2.; (x) agentes anti-gota, p.e., colcicina; (xi) inhibidores de la oxidasa xantina, p.e., allopurinol; (xii) agentes uricosúricos, p.e., probenecid, sulfinpirazona, y 15 benzbromarona; (xiii) secretagógos de la hormona del crecimiento; (xiv) moduladores del factor de crecimiento de transformación ($TGF\beta$); (xv) moduladores del factor de crecimiento derivado de plaqueta (PDGF); (xvi) moduladores del factor de crecimiento de fibroblasto, p.e., factor del crecimiento de fibroblasto básico (bFGF); (xvii) moduladores del factor de estimulación de colonia macrófaga de granulocito (GM-CSF); (xviii) crema de 20 capsaicina; (xix) agonistas del receptor de taquiquinina NK.sub1. y NK.sub3. seleccionados del grupo que consiste de NKP-608C; SB-233412 (talnetant); y D-4418; (xx) inhibidores de elastasa seleccionados del grupo que consiste de UT-77 y ZD-0892; (xxi) inhibidores de la enzima convertidora de $TNF\alpha$ (TACE); 25 (xxii) inhibidores inducidos de sintasa de óxido nítrico (iNOS) o (xxiii) molécula homóloga de receptor quimioattractor expresada en las células TH2, (antagonistas de CRTH2).

Un compuesto de la Formula I se puede usar también en combinación 30 con agentes osteoporosis tales como roloxifen, droloxifen, lasofoxifen o fosomax y agentes inmunosupresores tales como FK-506, rapamicina, ciclosporina, azatioprina, y metotrexato.

Un compuesto de la Formula I también se puede usar en combinación 35 con agentes terapéuticos existentes para el tratamiento de osteoartritis. Los agentes adecuados a ser usados en combinación incluyen agentes anti-

inflamatorios no esteroideos estándar (de aquí en adelante NSAID's) tales como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos tales como naproxeno, flubiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindac, apazona, pirazolonas tales como
5 fenilbutazona, salicilatos tales como aspirina, inhibidores de COX-2 tales como celecoxib, valdecoxib, rofecoxib y etoricoxib, analgésicos y terapias intraarticulares tales como corticosteroides y ácidos hialurónicos tales como hyalgan y synvisc y antagonistas del receptor P2X7.

10 Un compuesto de la Formula I también se puede usar en combinación con agentes terapéuticos existentes para el tratamiento del cáncer. Agentes adecuados a ser usados en combinación incluyen:

(i) fármacos antiproliferativos/antineoplásticos y combinaciones de estos,
15 como se usan en oncología médica, tales como agentes alquilantes (por ejemplo cis-platino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalan, clorambucil, busulfan y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo antifolatos tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinosida, hidroxiurea, gemcitabina y
20 paclitaxel (Taxol®); antibióticos antitumor (por ejemplo antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimitóticos (por ejemplo alcaloides vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina, y taxoides como taxol y taxotero); e inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo
25 epipodofilolotoxinas como etoposida y teniposida, amsacrina, topotecan y camptotecina);

(ii) agentes citoestáticos tales como antioestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), reguladores descendentes del
30 receptor de estrógeno (por ejemplo fulvestrant), antiandrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo goserelin, leuprorelin y buserelin), progestógenos (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de aromatasa (por ejemplo anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de la 5 α -
35 reductasa como finasterida;

(iii) Agentes que inhiben la invasión de célula de cáncer (por ejemplo inhibidores de metaloproteinasas como marimastat e inhibidores de la función del receptor activador de uroquinasa plasminógena);

5 (iv) de la función del factor de crecimiento, por ejemplo tales inhibidores incluyen anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos del receptor del factor de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbb2 trastuzumab [Herceptin™] y el anticuerpo anti-erbb1 cetuximab [C225]), inhibidores de farnesil transferasa, inhibidores de tirosina quinasa e inhibidores de
10 serina/treonina quinasa, por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo inhibidores de la familia EGFR de tirosina quinasa tales como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinpropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-
15 cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinpropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), por ejemplo, inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de plaqueta y por ejemplo, inhibidores de la familia del factor de crecimiento hepatocito;

(v) agentes antiangiogénicos tales como los que inhiben los efectos del factor
20 de crecimiento endotelial vascular, (por ejemplo el anticuerpo bevacizumab [Avastin™] del factor de crecimiento celular endotelial anti-vascular, los compuestos como los revelados en las Solicitudes de Patente Internacional WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y los compuestos que trabajan mediante otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de
25 la función integrina $\alpha v \beta 3$ y angioestatina);

(vi) agentes de daño vascular tales como Combretastatina A4 y los compuestos revelados en las Solicitudes de Patente Internacional WO99/02166, WO00/40529, WO00/41669, WO01/92224, WO02/04434 y WO02/08213;

30

(vii) terapias en contra sentido, por ejemplo aquellas que están dirigidas a los objetivos listados anteriormente, tales como ISIS 2503, un contrasentido anti-ras;

35 (viii) criterios de terapia del gen, incluyendo por ejemplo, criterios para reemplazar genes aberrantes tales como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2

aberrante, criterios GDEPT (terapia de profármaco de enzima dirigida al gen) tales como aquellas que usan citosina desaminasa, timidina quinasa o una enzima de nitroreductasa bacteriana, y criterios para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia, tales como terapia del gen de resistencia multi-fármaco; y

(ix) criterios de inmunoterapia, incluyendo por ejemplo criterios ex-vivo e in-vivo para aumentar la inmunogenicidad de las células de tumor del paciente, tales como transfección con citocinas como interleucina 2, interleucina 4 o factor de estimulación de colonia granulocito-macrófago, criterios para disminuir la anergia de célula T, criterios que usan células inmunes transfectadas tales como células dendríticas transfectadas con citocina, criterios que usan líneas de célula de tumor transfectadas con citocina y criterios que usan anticuerpos anti-idiotípicos.

Si se formulan como una dosis fija, tales productos de combinación emplean un compuesto de la Formula I dentro del rango de dosis descrito aquí, y el otro agente farmacéuticamente activo dentro de su rango de dosis aprobado. El uso secuencial se contempla cuando una formulación de combinación es inapropiada.

Aunque un compuesto de la Formula I es principalmente de valor como un agente terapéutico para uso en animales de sangre caliente (incluyendo el hombre), también es útil siempre que se requiera inhibir los efectos de una metaloproteinasa. Así, es útil como estándar farmacológico para uso en el desarrollo de nuevas pruebas biológicas y en la búsqueda de nuevos agentes farmacológicos.

La invención se ilustra mejor mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

Los materiales de partida relevantes están disponibles comercialmente o se pueden hacer mediante cualquier método relevante como se describe en la literatura, o conocido por el químico experto, o descrito en los ejemplos de aquí. Adicionalmente, la siguiente tabla muestra detalles de los intermediarios y sus números correspondientes en Chemical Abstracts.

	Números de Registro de Abstracts
Cloruro de [(4S)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il]metanosulfonilo	459818-50-9

Ejemplo 1

5 **(5S)-5-metil-5-[(4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenoxi]piperidin-1-il)sulfonil]metil]imidazolidin-2,4-diona**

10 A una solución de clorhidrato de 4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenoxi]piperidina (0.3 g) y diisopropil etilamina (0.37 mL) en diclorometano (100 mL) se le agregó cloruro de [(4S)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il]metanosulfonilo (0.261 g). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 18 horas.

15 La solución de reacción fue pre-adsorbida directamente en sílice y purificada mediante cromatografía en una columna de sílice eluída con acetato de etilo. El material obtenido fue triturado, filtrado y lavado con dietil éter para dar (5S)-5-metil-5-[(4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenoxi]piperidin-1-il)sulfonil]metil]imidazolidin-2,4-diona [0.33 g].

20 Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 1.15 (s, 3H), 1.6 (s, 2H), 1.8 (m, 2H), 3.1 (m, 2H), 3.2-3.6 (m, 4H), 4.4 (m, 1H), 4.6-4.7 (m, 2H), 6.9 (m, 4H), 8.9 (s, 1H) 10.7 (Ancho, 1H), Espectro de Masa: M-H⁺ 464.

El material de partida correspondiente se sintetizó de la siguiente forma;

25 A una solución de 4-benciloxifenol (10 g), ter-butil 4-hidroxi-1-piperidin carboxilato (11 g) y trifenilfosfina (19.7 g), en diclorometano (300 mL), se le agregó una solución de diisopropildiazodicarboxilato (14.8 mL), en diclorometano (15 mL), por gotas durante 15 minutos. La reacción se calentó hasta reflujo por 4 horas.

30 El solvente fue removido. El residuo se agitó con 20% de acetato de etilo/isohexano (250 mL) y el óxido de trifenilfosfina fue filtrado. El filtrado fue

evaporado y redissuelto en diclorometano (100mL) y se pre adsorbió en sílice. La purificación se realizó usando un tapón de sílice usando gradiente de elusión con 2-20% de acetato de etilo/isohehexano. El material aislado fue triturado con 10% de dietil éter/isohehexano (100 mL) para dar *ter*-butil 4-[4-(benciloxi)fenoxi]piperidin-1-carboxilato (12.2g). Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 1.4 (s, 9H), 1.5 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 3.1 (m, 2H), 3.6 (m, 2H), 4.4(m, 1H), 5.0 (s, 2H), 6.9 (m, 4H), 7.3-7.5 (m, 5H). Espectro de Masa: M-H⁺ 284.

A 10% de paladio sobre carbón (0.75 g), bajo una corriente de argón, se le agregó una solución de *ter*-butil 4-[4-(benciloxi)fenoxi]piperidin-1-carboxilato (7.5 g) en etanol (250 mL). El recipiente fue purgado con argón tres veces, antes de introducir hidrógeno al sistema mediante un balón. La reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente por 3 horas. El hidrógeno fue removido del sistema y purgado tres veces con argón antes de filtrarlo a través de un tapón de celita. El tapón fue lavado totalmente. El filtrado y los lavados fueron combinados y evaporados, el sólido fue triturado con 20% de dietil éter/iso-hexano para dar *ter*-butil-4-hidroxi-1-piperidincarboxilato (5.7 g) Espectro de RMN: (CDCl₃) 1.5 (s, 9H), 1.7 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.7 (m, 2H), 4.3 (m, 1H), 4.8 (s, 1H), 6.7 (m, 4H).

A una suspensión de *ter*-butil-4-hidroxi-1-piperidincarboxilato (4 g) y carbonato de potasio recién molido (4.2 g) en acetona (200 ml) se le agregó 2,2,2- trifluoroetil nonafluorobutano sulfonato puro (6.7 g) y se dejó agitar por 3 horas a temperatura ambiente. Después de 4 horas se agregó nonaflato adicional (3.3 g) y la temperatura se elevó hasta reflujo por 18 horas.

El carbonato de potasio fue filtrado, el residuo evaporado y disuelto en acetato de etilo (200 ml), lavado con agua (100 ml) y salmuera saturada (100 ml), secado sobre sulfato de magnesio y evaporado para producir un sólido blanco crudo que fue purificado mediante cromatografía sobre sílice eluyendo con 20% de acetato de etilo/iso-hexano para dar *ter*-butil 4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenoxi]piperidin-1-carboxilato (3 g). Espectro de RMN: (CDCl₃) 1.45 (s, 9H), 1.7 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.7 (m, 2H), 4.3 (m, 3H), 6.85 (m, 4H).

A *ter*-butil 4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenoxi]piperidin-1-carboxilato (3 g) se le agregó cloruro de hidrógeno 4 molar en 1,4-dioxano (50 ml), se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. El solvente fue removido y el sólido resultante triturado y lavado dos veces con una pequeña cantidad de dietil éter para dar 4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenoxi]piperidina como una sal de clorhidrato (2.4 g). Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 1.7 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 3.0 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 4.5 (m, 1H), 4.6 (m, 2H), 6.9 (m, 4H), 8.8 (broad, 2H). Espectro de Masa: M-H⁺ 276.

10 Ejemplo 2

(5S)-5-etil-5-[(4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenoxi]piperidin-1-il)sulfonil]metil]imidazolidin-2,4-diona

Se agregó cloruro de [(4S)-4-etil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il]metanosulfonilo (WO 2004/024698) (869 mg) a una solución agitada de clorhidrato de 4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenoxi]piperidina (750 mg) y trietilamina (1.68 ml) en diclorometano (50 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. Los solventes fueron removidos *al vacío* y el residuo se agitó en agua por 2 horas. El sólido resultante fue filtrado, lavado con agua, luego éter, y secado APRA dar el compuesto del título (1.13 g); Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.78 (t, 3H), 1.25 (m, 2H), 1.66 (m, 4H), 1.94 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 3.49 (d, 1H), 3.58 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.64 (q, 2H), 6.97 (m, 4H), 8.5 (s, 1H), 10.71 (s, 1H); Espectro de Masa: M-H⁺ 478.

25 Ejemplo 3

5S-metil-5-[(4-[4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenoxi]piperidin-il)sulfonil]metil]imidazolidin-2,4-diona

Se agregó diisopropiletilamina (0.35 mL) y cloruro de (4S-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)metanosulfonilo (248 mg) a una suspensión de 4-[4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenoxi]piperidina (300 mg) en diclorometano (50 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 18 horas. La mezcla fue entonces pre-absorbida en gel de sílice a presión reducida y purificada mediante cromatografía de columna de sílice, eluyendo con acetato de etilo. El producto aislado fue entonces recristalizado de etanol (5 mL) y filtrado. El sólido fue entonces agitado en dietil éter, filtrado y secado al vacío para dar el

compuesto del título como un sólido blanco (245 mg); Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 1.34 (s, 3H), 1.66-1.78 (m, 2H), 1.92-2.04 (m, 2H), 3.08-3.20 (m, 2H), 3.31-3.42 (m, 2H), 3.35 (d, 1H), 3.52 (d, 1H), 4.50-4.60 (m, 1H), 6.76 (tt, 1H), 7.06 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.98 (s, 1H), 10.72 (s, 1H); Espectro de Masa: M-H⁺ 482.

La 4-[4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenoxi]piperidina se preparó de la siguiente forma:

Se agregó diisopropil azodicarboxilato (2.25 mL) a una solución de 4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenol (2.0 g), *ter*-butil 4 hidroxipiperidin-1-carboxilato (2.3 g) y trifenilfosfina (3.5 g) en diclorometano (30 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 18 horas y entonces fue concentrada a presión reducida. Esta mezcla resultante fue purificada mediante cromatografía de columna de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 15% de acetato de etilo en hexano para dar el *ter*-butil 4-[4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenoxi]piperidin-1-carboxilato como un aceite verde claro (3.3 g); Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 1.39 (s, 9H), 1.43-1.57 (m, 2H), 1.82-1.95 (m, 2H), 3.09-3.24 (m, 2H), 3.56-3.70 (m, 2H), 4.47-4.59 (m, 1H), 6.73 (tt, 1H), 7.03 (d, 2H), 7.16 (d, 2H).

Se agregó HCl 4M en dioxano (30 mL) a *ter*-butil 4-[4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenoxi]piperidin-1-carboxilato (3.3 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. La mezcla fue entonces concentrada a presión reducida y triturada con éter. El precipitado resultante fue filtrado, lavado con dietil éter y secado al vacío para dar 4-[4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenoxi]piperidina como la sal de clorhidrato (2.76 g); Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 1.75-1.91 (m, 2H), 2.02-2.17 (m, 2H), 2.95-3.12 (m, 2H), 3.13-3.29 (m, 2H), 4.57-4.69 (m, 1H), 6.75 (tt, 1H), 7.06 (d, 2H), 7.19 (d, 2H), 8.95 (bs, 2H); Espectro de Masa: M+H⁺ 294.

Ejemplo 4

5S-etil-5-[(4-[4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenoxi]piperidin-il)sulfonil)metil]imidazolidin-2,4-diona

Se agregó diisopropiletilamina (0.35 mL) y cloruro de (4S-etil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)metanosulfonilo (262 mg) a una suspensión de 4-[4-

(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenoxi]piperidina (300 mg) en diclorometano (50 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 18 horas. La mezcla fue entonces pre-absorbida en gel de sílice a presión reducida y purificada mediante cromatografía de columna de sílice, eluyendo con acetato de etilo. El producto aislado fue entonces recristalizado de etanol (5 mL) y se filtró. El sólido fue entonces agitado en dietil éter, filtrado y secado al vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco (250 mg); Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.78 (t, 3H), 1.60-1.79 (m, 2H), 1.65 (q, 2H), 1.90-2.09 (m, 2H), 3.09-3.20 (m, 2H), 3.31-3.42 (m, 2H), 3.35 (d, 1H), 3.50 (d, 1H), 4.50-4.60 (m, 1H), 6.76 (tt, 1H), 7.06 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.95 (s, 1H), 10.74 (s, 1H); Espectro de Masa: M-H⁺ 496.

Ejemplo 5

(5S)-5-metil-5-[(4-[4-(pentafluoroetoxi)fenoxi]piperidin-1-il)sulfonil]metil]imidazolidin-2,4-diona

A una solución de clorhidrato de 4-[4-(pentafluoroetoxi)fenoxi]piperidina (0.15 g) y diisopropiletilamina (0.19 mL) en diclorometano (100 mL) se le agregó cloruro de [(4S)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il]metanosulfonilo (0.12 g). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 18 horas.

La solución de reacción fue purificada directamente usando cromatografía de columna con un gradiente de 1 a 5% de metanol en diclorometano. El material obtenido fue triturado con un pequeño volumen de 50% de etanol/dietil éter. El sólido resultante fue lavado con dietil éter, filtrado y secado al vacío para dar el compuesto del título (0.18 g); Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 1.0 (m, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.7 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 3.1 (m, 2H), 3.3-3.5 (m, 4H), 4.5 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.25 (m, 2H) 8.0 (s, 1H), 10.7 (s, 1H); Espectro de Masa: M-H⁺ 500.

El clorhidrato de 4-[4-(pentafluoroetoxi)fenoxi]piperidina usada como un material de partida se preparó de la siguiente forma:-

A una solución de 4-(1,1,2,2,2-pentafluoroetoxi)fenol (6.5 g), ter-butil-4-hidroxi-1-piperidincarboxilato (6.3 g), trifenilfosfina (11.2 g), en diclorometano (400 mL) se le agregó diisopropildiazodicarboxilato puro (5.6 mL) por gotas

durante 5 minutos. La reacción fue entonces calentada hasta reflujo por 18 horas.

La solución de reacción fue pre-adsorbida en sílice y purificada usando cromatografía de columna eluyendo con mezcla 1:4 de acetato de etilo e isohexano para dar ter-butil 4-[4-(pentafluoroetoxi)fenoxi]piperidin-1-carboxilato (3.9 g) Espectro de RMN: (CDCl₃) 1.2 (s, 9H), 1.5 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 3.1 (m, 2H), 3.6 (m, 2H), 4.6 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.25 (m, 2H); Espectro de Masa: M-^tBu⁺ 354.

10

El ter-butil 4-[4-(pentafluoroetoxi)fenoxi]piperidin-1-carboxilato (3.8 g) se agitó en HCl 4.0M en 1,4-dioxano (50 mL) por 1 hora. El solvente fue removido, el sólido resultante fue triturado con dietil éter (50 mL), filtrado y lavado con dietil éter (2x50 mL) para dar clorhidrato de 4-[4-(pentafluoroetoxi)fenoxi]piperidina como un sólido blanco (2.9 g) Espectro de RMN: (CDCl₃) 2.1 (m, 2H), 2.3 (m, 2H), 3.3 (m, 4H), 4.6 (s, 1H), 6.9 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 9.8 (ancho, 1H); Espectro de Masa: M-H⁺ 312

15

Ejemplo 6

20 **(5S)-5-etil-5-[(4-[4-(pentafluoroetoxi)fenoxi]piperidin-1-il)sulfonil]metil]imidazolidin-2,4-diona**

A una solución de clorhidrato de 4-[4-(pentafluoroetoxi)fenoxi]piperidina (0.17 g) y diisopropiletilamina (0.19 mL) en diclorometano (100 mL) se le agregó cloruro de [(4S)-4-etil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il]metanosulfonilo (0.13 g). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 18 horas.

25

La solución de reacción fue purificada directamente usando cromatografía de columna, eluyendo con un gradiente de 1 a 5% de metanol en diclorometano. El material obtenido fue triturado con un pequeño volumen de 50% de etanol/dietil éter. El sólido resultante fue lavado con dietil éter, filtrado y secado al vacío para dar el compuesto del título (0.17 g); Espectro de RMN: (DMSOd₆) 0.8 (m, 3H), 1.2 (s, 2H), 1.7 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 3.1 (m, 2H), 3.3-3.5 (m, 4H), 4.6 (m, 1H), 7.1 (m, 2H), 7.25 (m, 2H) 7.9 (s, 1H), 10.7 (s, 1H); Espectro de Masa: M-H⁺ 514.

30

35

Ejemplo 7

5S-metil-5-[(4-[3,3,3-trifluoropropoxi]fenoxi)piperidin-1-il]sulfonil)metil]imidazolidina-2,4-diona

5 Se agregó diisopropiletilamina (0.37 mL) y cloruro de (4S-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)metanosulfonilo (117 mg) a una suspensión de clorhidrato de 4-[4-(3,3,3-trifluoropropoxi)fenoxi]piperidina (140 mg) en cloruro de metileno (20 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 18 horas. La reacción estaba incompleta, entonces se agregó cloruro de (4S-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)metanosulfonilo (50 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 4 horas. La mezcla fue entonces concentrada a presión reducida y purificada mediante cromatografía de columna de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 5% de metanol en diclorometano. El producto aislado fue entonces purificado mediante cromatografía de columna de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 100% de acetato de etilo en hexano para dar el compuesto del título como un sólido blanco (90 mg); Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 1.34 (s, 3H), 1.63-1.75 (m, 2H), 1.87-1.98 (m, 2H), 2.65-2.82 (m, 2H), 3.06-3.19 (m, 2H), 3.30-3.41 (m, 2H), 3.34 (d, 1H), 3.51 (d, 1H), 4.15 (t, 2H), 4.35-4.45 (m, 1H), 6.87-6.98 (m, 4H), 7.98 (s, 1H), 10.71 (s, 1H); Espectro de Masa: M-H⁺ 478.

El material de partida 4-[4-(3,3,3-trifluoropropoxi)fenoxi]piperidina se preparó de la siguiente forma:

25 Se agregó diisopropil azodicarboxilato (2.36 mL) a una solución de 4-(benciloxi)fenol (2.0 g), *ter*-butil 4 hidroxipiperidin-1-carboxilato (2.41 g) y trifenilfosfina (3.67 g) en diclorometano (30 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 18 horas y entonces se concentró a presión reducida. Esta mezcla resultante fue purificada mediante cromatografía de columna de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 20% de acetato de etilo en hexano para dar el *ter*-butil 4-[4-(benciloxi)fenoxi]piperidin-1-carboxilato como un aceite anaranjado claro (3.25 g); Espectro de RMN: (CDCl₃) 1.47 (s, 9H), 1.65-1.77 (m, 2H), 1.83-1.93 (m, 2H), 3.24-3.34 (m, 2H), 3.65-3.76 (m, 2H), 4.27-4.35 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 6.80-6.93 (m, 4H), 7.28-7.45 (m, 5H); Espectro de Masa: (M-^tBuOCO)+H⁺ 284.

Se agregó 10% de paladio sobre carbono (0.75 g, 50% p/p) a una solución de *ter*-butil 4-[4-(benciloxi)fenoxi]piperidin-1-carboxilato (1.5 g) en etanol (100 mL). La mezcla fue evacuada y purgada con hidrógeno dos veces y luego se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno por 2 horas. La mezcla fue
5 filtrada a través de celita y el tapón de filtro fue lavado con etanol. El filtrado fue concentrado a presión reducida para dar *ter*-butil 4-(hidroxifenoxi)piperidin-1-carboxilato como un sólido marrón (1.24 g); Espectro de RMN: (CDCl₃) 1.47 (s, 9H), 1.65-1.76 (m, 2H), 1.82-1.93 (m, 2H), 3.23-3.33 (m, 2H), 3.65-3.76 (m, 2H), 4.25-4.34 (m, 1H), 5.07 (s, 1H), 6.70-6.85 (m, 4H).

10

Se agregó diisopropil azodicarboxilato (0.97 mL) a una solución de *ter*-butil 4-(hidroxifenoxi)piperidin-1-carboxilato (1.2 g), 3,3,3-trifluoro-1-propanol (0.56 g) y trifenilfosfina (1.5 g) en diclorometano (15 mL). La mezcla de
15 reacción se agitó a temperatura ambiente por 18 horas y luego se concentró a presión reducida. Esta mezcla resultante fue purificada mediante cromatografía de columna de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 15% de acetato de etilo en hexano para dar *ter*-butil 4-[4-(3,3,3-trifluoropropoxi)fenoxi]piperidin-1-carboxilato como un sólido blanco (0.6 g); Espectro de RMN: (CDCl₃) 1.47 (s, 9H), 1.66-1.77 (m, 2H), 1.83-1.94 (m, 2H), 2.52-2.66 (m, 2H), 3.24-3.34 (m, 2H), 3.65-3.75 (m, 2H), 4.11 (t, 2H), 4.27-4.37 (m, 1H), 6.78-6.89 (m, 4H);
20 Espectro de Masa: M+H⁺ 390 y (M-^tBuOCO)+H⁺ 290.

Se agregó HCl 4M en dioxano (10mL) a *ter*-butil 4-[4-(3,3,3-trifluoropropoxi)fenoxi]piperidin-1-carboxilato (550 mg). La mezcla se agitó a
25 temperatura ambiente por 10 minutos. La mezcla fue entonces concentrada a presión reducida y triturada con dietil éter y se agitó por 10 minutos. El precipitado resultante fue filtrado y secado al vacío para dar 4-[4-(3,3,3-trifluoropropoxi)fenoxi]piperidina como la sal de clorhidrato (286 mg); Espectro de RMN: (DMSO-d₆) 1.76-1.88 (m, 2H), 2.01-2.12 (m, 2H), 2.66-2.82 (m, 2H),
30 2.97-3.10 (m, 2H), 3.14-3.27 (m, 2H), 4.15 (t, 2H), 4.46-4.56 (m, 1H), 6.87-6.98 (m, 4H), 9.03 (bs, 2H); Espectro de Masa: M+H⁺ 290.

35

Ejemplo 8

5S-etil-5-[(4-[3,3,3-trifluoropropoxi]fenoxi)piperidin-1-il]sulfonil)metil]imidazolidina-2,4-diona

5 Se agregó diisopropiletilamina (0.37 mL, 2.12 mmol) y cloruro de (4S-etil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)metanosulfonilo (124 mg, 0.52 mmol) a una suspensión de clorhidrato de 4-[4-(3,3,3-trifluoropropoxi)fenoxi]piperidina (140 mg) en diclorometano (20 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 18 horas. La reacción estaba incompleta, entonces se agregó cloruro de (4S-etil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)metanosulfonilo (50 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 4 horas. La mezcla fue entonces concentrada a presión reducida y purificada mediante cromatografía de columna de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 5% de metanol en cloruro de metileno. El producto aislado fue entonces purificado mediante cromatografía de columna de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 100% de acetato de etilo en hexano para dar el compuesto del título como un sólido blanco (90 mg); Espectro de RMN: (DMSO_d₆) 0.78 (t, 3H), 1.60-1.65 (m, 2H), 1.65 (q, 2H), 1.88-1.98 (m, 2H), 2.66-2.81 (m, 2H), 3.06-3.16 (m, 2H), 3.30-3.40 (m, 2H), 3.33 (d, 1H), 3.49 (d, 1H), 4.15 (t, 2H), 4.36-4.45 (m, 1H), 6.87-6.97 (m, 4H), 7.95 (s, 1H), 10.73 (s, 1H); Espectro de Masa: M-H⁺ 492.

Ejemplo 9

(5S)-5-metil-5-[(4-[4-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)fenoxi]piperidin-1-il]sulfonil)metil]imidazolidin-2,4-diona

25 Se agregó cloruro [(4S)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il]metanosulfonilo (0.453 g) a una solución de clorhidrato de 4-[4-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)fenoxi]piperidina (0.69 g) en diclorometano (25 ml) y trietilamina (1.7 ml) a temperatura ambiente. Se agitó por 16 horas y se evaporó hasta sequedad. El residuo fue purificado mediante cromatografía de columna (usando λ_{230nm} como la longitud de onda de detección) eluyendo con un 0-10% de metanol y diclorometano. Se produjo un producto sólido que fue secado al vacío a 50°C para dar el compuesto del título (0.24 g). Espectro de RMN: (DMSO_d₆) δ 10.7 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 6.95 (m, 4H), 6.6 (tt, 1H), 4.5 (m, 2H), 4.4 (m, 1H), 3.5 (d, 1H), 3.3 (m, 3H), 3.1 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 1.7 (m, 2H), 1.35 (s, 3H). Espectro de Masa M-H⁺ 495.89

El clorhidrato de 4-{4-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)fenoxi]-piperidina usado como material de partida se preparó de la siguiente manera:-

Se agregó 2,2,3,3-tetrafluoropropanol (2.64 g) a una suspensión de hidruro de sodio (1.08 g) en éter seco (50 ml) a 0 °C bajo una atmósfera de argón. Se agitó a 0 °C por 15 minutos. Se agregó lentamente perfluoro-1-butanosulfonilo (12.08 g). Se agitó a reflujo por 3 horas, se enfrió y se neutralizó cuidadosamente con H₂O. Se extrajo dos veces con éter. Los extractos combinados fueron lavados con salmuera saturada, secados sobre MgSO₄, filtrados y evaporados para dar 2,2,3,3-tetrafluoropropil-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato como un aceite. Rendimiento 5.47 g. Espectro de RMN: (CDCl₃) δ 5.9 (tt, 1H), 4.75 (t, 2H).

Se disolvió 2,2,3,3-tetrafluoropropil-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato (4.84 g) en acetona (50 ml). Se agregaron *ter*-butil 4-(4-hidroxifenoxi)piperidin-1-carboxilato (1.71 g) y carbonato de potasio (2.42 g) y se agitaron a temperatura ambiente por 16 horas. El material insoluble fue filtrado y el evaporado fue filtrado hasta sequedad para dar un aceite. Fue purificado mediante cromatografía de columna usando 0-25% de acetato de etilo/*iso*-hexano como eluyente. Se produjo *ter*-butil-4-[4-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)fenoxi]piperidin-1-carboxilato, 2.66 g como un aceite. Espectro de RMN: (CDCl₃) δ 6.85 (m, 4H), 6.0 (tt, 1H), 4.6 (m, 2H), 4.26 (m, 1H), 3.7 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.7 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

Se disolvió *ter*-butil-4-[4-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)fenoxi]piperidin-1-carboxilato (2.66 g) en 1,4-dioxano (25 ml) y HCl 4M en 1,4-dioxano (9.75 ml). Se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. La mezcla de reacción fue evaporada hasta sequedad para dar un sólido blanco. El sólido fue triturado con éter, aislado y secado al vacío a 50°C. Se produjo clorhidrato de 4-{4-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)fenoxi]-piperidina como un sólido 1.38 g Espectro de RMN: (DMSO-d₆) δ 9.0 (br, 1H), 7.0 (m, 4H), 6.65 (tt, 1H), 4.52 (m, 2H), 4.4 (m, 1H), 3.2 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.1 (m, 2H), 1.8 (m, 2H). Espectro de Masa M+H⁺ 308

Ejemplo 10

(5S)-5-etil-5-[(4-[4-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)fenoxi]-piperidin-1-il)sulfonyl]metil]imidazolidin-2,4-diona

5 Se usó un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 9 para preparar el compuesto del título, usando cloruro de [(4S)-4-etil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il]metanosulfonilo, en la misma escala. Rendimiento 136 mg. Espectro de RMN: (DMSO_{d6}) δ 10.8(s, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.95 (m, 4H), 6.7 (tt, 1H), 4.5 (m, 2H), 4.4 (m, 1H), 3.5 (d, 1H), 3.3 (m, 3H), 3.1 (m, 2H), 1.9 (m, 10 2H), 1.65 (m, 4H), 0.8 (t, 3H). Espectro de Masa: M-H⁺ 510.

Ejemplo 11

(5S)-5-metil-5-[(4-[4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)fenoxi]-piperidin-1-il)sulfonyl]metil]imidazolidin-2,4-diona

15 Se agregó cloruro de [(4S)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il]metanosulfonilo (0.188 g) a una solución de clorhidrato de 4-{4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)fenoxi}-piperidina (0.30 g) en diclorometano (10 ml) y trietilamina (0.70 ml) a temperatura ambiente. Se agitó por 16 horas y se
20 evaporó hasta sequedad. El residuo fue purificado mediante HPLC prep (uando λ230nm como la longitud de onda de detección) eluyendo con 0-95% de acetonitrilo, H₂O, + 0.2% de ácido trifluoroacético. Se produjo un producto sólido, que fue secado al vacío a 50°C para dar el compuesto del título (0.076 g). RMN: (DMSO_{d6}) δ 10.7 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.0 (m, 4H), 4.75 (t, 2H), 4.45
25 (m, 1H), 3.5 (d, 1H), 3.3 (m, 3H), 3.1 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.7 (m, 2H), 1.35 (s, 3H). Espectro de Masa: M-H⁺ 513.

El clorhidrato de 4-{4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)fenoxi}-piperidina usado como material de partida se preparó de la siguiente forma:-

30 Se agregó 2,2,3,3,3-pentafluoropropanol (3.0 g) a una suspensión de hidruro de sodio (1.08 g) en éter (50 ml) a 0°C bajo una atmósfera de arón. Se agitó a 0°C por 15 minutos. Se agre'go lentamente perfluoro-1-butanosulfonilo (12.08 g). Se agitó a reflujo por 3 horas, se enfrió y cuidadosamente neutralizó
35 con H₂O. Se extrajo con éter dos veces. Los extractos combinados fueron lavados con salmuera saturada, secados sobre MgSO₄, filtrados y evaporados

para dar 2,2,3,3,3-pentafluoropropil-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato como un aceite. Rendimiento 7.9 g. NMR: (CDCl₃) δ 4.9 (m, 2H).

El 2,2,3,3,3-pentafluoropropil-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato (6.7 g) se disolvió en acetona (75 ml). Se agregaron *ter*-butil 4-(4-hidroxifenoxi)piperidin-1-carboxilato (2.34 g) y carbonato de potasio (3.31 g). Se agitaron a temperatura ambiente por 16 horas. El filtrado del material insoluble y evaporación del filtrado hasta sequedad produjo un aceite. La purificación mediante cromatografía de columna usando 0-20% de acetato de etilo/*iso*-hexano como eluyente produjo *ter*-butil-4-[4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)fenoxi]piperidin-1-carboxilato, 0.81 g como un aceite. Espectro de RMN: (CDCl₃) δ 6.35 (m, 4H), 3.8 (m, 3H), 3.2 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 1.3 (m, 2H), 1.2 (m, 2H), 0.9 (s, 9H).

Se agregó *ter*-butil-4-[4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)fenoxi]piperidin-1-carboxilato (0.81 g) disuelto en HCl 4M en 1,4-dioxano (10 ml). Se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. La mezcla de reacción fue evaporada hasta sequedad para dar un sólido blanco. El sólido fue triturado con éter, aislado y secado al vacío a 50°C. Se produjo clorhidrato de 4-[4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)fenoxi]-piperidina como un sólido 0.76 g. Espectro de RMN (DMSOd₆) δ 9.0 (br, 1H), 7.0 (m, 4H), 4.7 (m, 2H), 4.5 (m, 1H), 3.2 (m, 2H), 3.0 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.8 (m, 2H). Espectro de Masa M+H⁺ 326

Ejemplo 12

(5S)-5-etil-5-[(4-[4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)fenoxi]-piperidin-1-il)sulfonil]metilimidazolidin-2,4-diona.

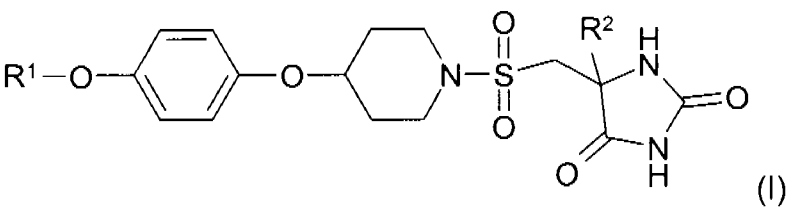
Se usó un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 11 para preparar el compuesto del título, usando cloruro de [(4S)-4-etil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il]metanosulfonilo, en la misma escala. Rendimiento 0.85 g. Espectro de RMN (DMSOd₆) δ 10.8(s, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.95 (m, 4H), 6.7 (tt, 1H), 4.5 (m, 2H), 4.4 (m, 1H), 3.5 (d, 1H), 3.3 (m, 3H), 3.1 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 0.8 (t, 3H).

REIVINDICACIONES

Reivindicamos:

1. Un compuesto de la Formula (I)

5



en donde

R¹ es un alquilo(2-4C) y está sustituido por dos o más grupos flúor; y

10 R² es metilo o etilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de la Formula (I) como se reivindica en la reivindicación 1, en donde R¹ es etilo, propilo o butilo, y está sustituido por dos o más grupos flúor.

15

3. Un compuesto de la Formula (I) como se reivindica en la reivindicación 1 o reivindicación 2, en donde R¹ es etilo, propilo o butilo, y está sustituido por dos a seis grupos flúor.

20

4. Un compuesto de la Formula (I) como se reivindica en las reivindicaciones 1 a 3, en donde R¹ es CF₃CH₂-, CF₂HCF₂-, CF₃CF₂-, CF₃CH₂CH₂-, CF₂HCF₂CH₂- o CF₃CF₂CH₂-.

5. Un compuesto de la Formula (I) como se reivindica en las reivindicaciones 1 a 4 seleccionado de:

25

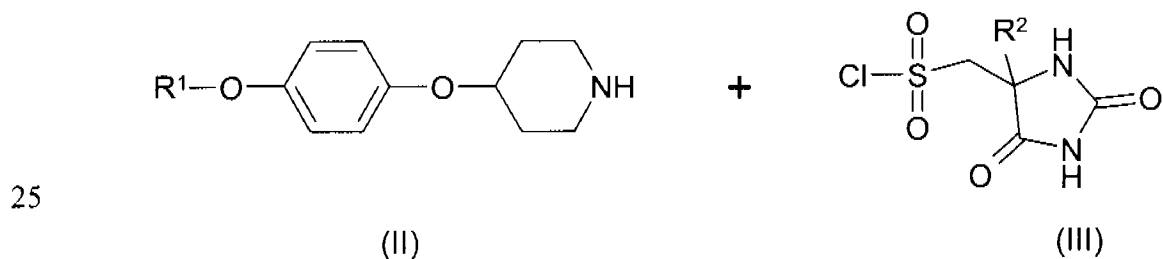
5S)-5-metil-5-[(4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenoxi]piperidin-1-il)sulfonil)metil]imidazolidin-2,4-diona;

30 (5S)-5-etil-5-[(4-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenoxi]piperidin-1-il)sulfonil)metil]imidazolidin-2,4-diona;

5S)-5-metil-5-[(4-[4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenoxi]piperidin-il)sulfonil)metil]imidazolidin-2,4-diona;

- 5S-etil-5-[(4-[4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)fenoxi]piperidin-1-il)sulfonyl]metilimidazolidin-2,4-diona;
- (5S)-5-metil-5-[(4-[4-(pentafluoroetoxy)fenoxi]piperidin-1-il)sulfonyl]metilimidazolidin-2,4-diona;
- 5 (5S)-5-etil-5-[(4-[4-(pentafluoroetoxy)fenoxi]piperidin-1-il)sulfonyl]metilimidazolidin-2,4-diona;
- 5S-metil-5-[(4-[3,3,3-trifluoropropoxy)fenoxi]piperidin-1-il)sulfonyl]metilimidazolidin-2,4-diona;
- 5S-etil-5-[(4-[3,3,3-trifluoropropoxy)fenoxi]piperidin-1-il)sulfonyl]metilimidazolidin-2,4-diona;
- 10 (5S)-5-metil-5-[(4-[4-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)fenoxi]-piperidin-1-il)sulfonyl]metilimidazolidin-2,4-diona;
- (5S)-5-etil-5-[(4-[4-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)fenoxi]-piperidin-1-il)sulfonyl]metilimidazolidin-2,4-diona;
- 15 (5S)-5-metil-5-[(4-[4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxy)fenoxi]-piperidin-1-il)sulfonyl]metilimidazolidin-2,4-diona; y
- (5S)-5-etil-5-[(4-[4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxy)fenoxi]-piperidin-1-il)sulfonyl]metilimidazolidin-2,4-diona.

- 20 6. Un proceso para la preparación de un compuesto de la Formula (I) como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende la reacción de una fenoxi piperidina de la Formula (II) con un cloruro de sulfonilo de la Formula (III)



en donde R¹ y R² son como se definen en la reivindicación 1, y en donde cualquier grupo funcional está protegido si es necesario, y

- 30 (i) remover cualquier grupo protector; y
- (ii) opcionalmente formar una sal farmacéuticamente aceptable.

7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Formula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en

una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

8. Un compuesto de Formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para uso en terapia.

9. Uso de un compuesto de Formula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable dle mismo, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de una condición de enfermedad mediada por una o más enzimas de metaloproteinasa.

10. Uso de un compuesto de formula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable dle mismo, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de una condición de enfermedad mediada por colagenasa 3.

11. Uso de un compuesto de Formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de osteoartritis.

12. Un método para tratar una enfermedad mediada por metaloproteinasa, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

13. Un método para tratar artritis reumatoide u osteoartritis, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia