



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0514470-1 B1



(22) Data do Depósito: 17/08/2005

(45) Data de Concessão: 05/01/2021

(54) Título: COMPOSTO 5-[3-(4-BENZILOXIFENILTIO)-FUR-2-IL]-IMIDAZOLIN-2,4-DIONA E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

(51) Int.Cl.: A61K 31/4166; C07D 403/04.

(30) Prioridade Unionista: 19/08/2004 US 60/602.736.

(73) Titular(es): FORESEE PHARMACEUTICALS, CO., LTD..

(72) Inventor(es): FUDE YANG.

(86) Pedido PCT: PCT US2005029259 de 17/08/2005

(87) Publicação PCT: WO 2006/023562 de 02/03/2006

(85) Data do Início da Fase Nacional: 16/02/2007

(57) Resumo: 5- [3- (4-BENZILOXIFENILTIO) -FUR-2-IL] -IMIDAZOLIN-2,4-DIONA E ANÁLOGOS COMO INIBIDORES DE ELASTASE MACROFÁGICA 5- [3- (4-benziloxifeniltio) -fur-2-il] }-imidazolin-2,4-diona e análogos úteis como inibidores de elastase macrofágica são revelados.

**COMPOSTO 5- [3- (4-BENZILOXIFENILTIO) -FUR-2-IL] -IMIDAZOLIN-
2,4-DIONA E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA**

APLICAÇÕES RELACIONADAS

[001] Esse pedido reivindica prioridade do pedido de patente provisório U.S de número de série 60/602.736, depositado em 19 de agosto de 2004, todo o conteúdo o qual é aqui explicitamente incorporado como referência.

FUNDAMENTO DA INVENÇÃO

1.CAMPO DA INVENÇÃO

[002] Essa invenção é direcionada a novos compostos, os quais são úteis como inibidores de metaloproteinases da matriz no tratamento de doenças associadas com essas enzimas.

2.DESCRICÃO DA TÉCNICA RELACIONADA

[003] Metaloproteinases da matriz (MMPs) são uma superfamília das proteinases cujos números têm aumentado dramaticamente nos últimos anos. Acredita-se que elas sejam importantes na degradação descontrolada do tecido conjuntivo, que se refere a processos de poucas doenças tais como artrite reumatóide, osteoartrite, ulceração gástrica, enfisema, e metástase do tumor. Portanto, inibição de uma ou mais MMPs pode ser vantajoso nessas doenças.

[004] Elastase macrofágica humana (MMP-12) exhibe todas as características de outras MMPs, mas é preferivelmente produzida de macrófagos que se infiltram nos tecidos onde lesão ou remodelação está ocorrendo e degradam matriz extracelular. A demonstração do aumento do nível de MMP-12 durante a manifestação de enfisema sugere que um papel crucial dessa enzima. Igualmente, modelo de

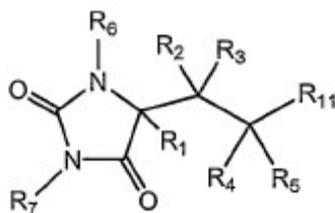
camundongo golpeado com MMP-12 também demonstrou nenhum desenvolvimento de enfisema ao ser exposto por um período prolongado de tempo à fumaça de cigarro (*Science*, 1997, 277:2002-2004). Mais recentemente, usando modelo de asma deficiente de MMP-12, o investigador sugeriu o envolvimento de MMP-12 no desenvolvimento da asma crônica (*FASEB*, 2002, 16:A590). Esses resultados indicam que inibidores de MMP-12 devem ser muito úteis no tratamento de doenças pulmonares, tais como doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), enfisema e asma.

[005] MMP-12 tem sido mostrada ser secretada dos macrófagos alveolares de fumantes (*Shapiro et al*, 1993, *Journal of Biological Chemistry*, 268: 23824), em macrófagos espumosos em lesões arteroescleróticas (*Matsumoto et al*, 1998, *Am J Pathol* 153:109), e em modelo de rato com néfrite (*Yoshikatsu Kaneko et al*, 2003 *J. Immunol* 170: 3377). Também tem sido mostrado que MMP-12 exerce um papel na doença da artéria coronariana (*Sofia Jormsjo et al*, 2000, *Circulation Research*, 86: 998).

[006] Essas observações sugeriram que MMP-12 poderia ser os alvos desses tratamentos da doença.

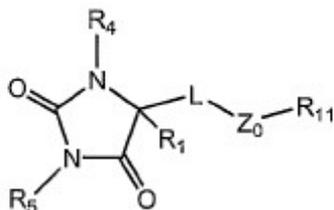
[007] Em virtude do envolvimento de MMP-12 em um número de doenças, tentativas tem sido tomadas para preparar seus inibidores. Um número de inibidores de MMP-12 são conhecidos (ver, por exemplo, pedido de patente PCT publicado n° WO 00/40577; EP 1.288.199 A1, 2001, Shionogi & Co. MMP-12 Inhibitor; patente U.S n° 6.352.9761, e publicação do pedido de patente n° 2004/0072871; pedido de patente europeia publicado EP 1.384.159). Recentemente, existe uma nova classe de inibidores de MMP-12 revelada

nesse campo. Um pedido de patente PCT n° WO 02/096426 descreve derivados de hidantoína de fórmula



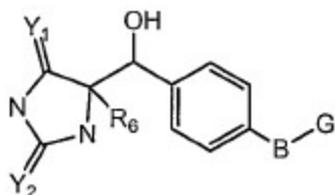
onde os substituintes R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , e R_{11} são amplamente definidos. Os derivados são ativos como inibidores de MMP, em particular para TACE e agrecanase, embora não houvesse dados biológicos demonstrados. A característica das estruturas desses derivados é a ligação em espiral entre o anel de hidantoína e sua cadeia lateral.

[008] Publicação do pedido de patente U.S n° 2004/0067996 e pedido de patente PCT publicado n° WO 2004/108086 descrevem derivados de hidantoína similares de fórmula



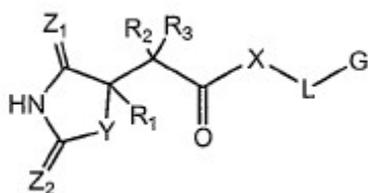
onde R_1 , R_4 , R_5 e R_{11} foram também amplamente definidos. Os derivados dessas duas patentes são também ditos, em termos gerais, ser inibidores de metaloproteinases e em particular para TACE e agrecanase. Ainda, não havia dados biológicos demonstrados.

[009] Pedido de patente PCT publicado n° WO 02/074752 descreve a síntese de derivados de hidantoína como inibidores de metaloproteinases da matriz. Existem as primeiras séries de derivados de hidantoína como inibidores de MMP com a estrutura geral de



onde Y_1 , Y_2 , R_6 , B e G são bem definidos. Foi geralmente dito que esses compostos mostraram atividades inibitórias de MMP e algumas delas tinham sido reveladas ser potentes inibidores de MMP-12, mas não havia dados biológicos fornecidos em detalhe.

[0010] Outro pedido de patente PCT publicado n° WO 2004/020415 revela um grupo de inibidores de MMP-12 de fórmula

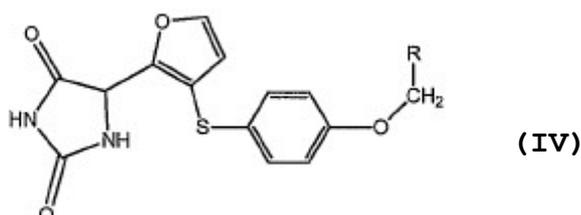


onde R_1 , R_2 , R_3 , X, Y, Z_1 , Z_2 , L e G são bem definidos. Valores de IC50 de alguns compostos são fornecidos, mas faltam dados de seletividade em detalhe.

[0011] Derivados de hidantoína são uma nova classe de inibidores de MMP. É desejável revelar um composto mais novo dessa classe com especificidade, potência, e características farmacológicas melhoradas.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0012] Na presente invenção nós fornecemos um novo grupo de derivados de hidantoína de fórmula (IV)



onde R representa

Fenila-(IVa),
4-benziloxifenila-(IVb),
4-bifenila-(IVc),
4-metoxifenila-(IVd),
3-metoxifenila-(IVe),
2-metoxifenila-(IVf),
3,5-dimetoxifenila-(IVg),
4-clorofenila-(IVh),
3-clorofenila-(IVi),
2-clorofenila-(IVj),
4-metilfenila-(IVk),
3-metilfenila-(IVo),
2-metilfenila-(IVp), ou
3-trifluorometilfenila-(IVq).

[0013] Os compostos de fórmula (IV) são inibidores de MMP-12 e podem ser usados no tratamento de doenças ou condições mediadas por MMP-12, tais como asma, doenças pulmonares obstrutivas (COPD), artrite, câncer, doença cardíaca e néfrite.

[0014] As várias características da novidade as quais caracterizam a invenção são apontadas com particularidade nas reivindicações anexas e formam uma parte da revelação. Para um melhor entendimento da invenção, suas vantagens operacionais, e objetos específicos obtidos pelo seu uso, referência deveria ser feita ao desenho e matéria descritiva na qual são ilustradas e descritas as modalidades preferidas da invenção.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[0015] Figura 1 ilustra o esquema de reação para a síntese dos compostos da presente invenção.

DESCRIÇÃO DETALHADA DAS MODALIDADES APRESENTADAS AGORA

PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS DA INVENÇÃO

[0016] Baseado na disponibilidade dos produtos químicos e facilidade das condições de reação, os compostos da presente invenção foram sintetizados usando os métodos descritos abaixo e o esquema geral da síntese é mostrado na figura 1. Esses métodos são apresentados aqui somente para exemplificação, não para limitação da presente invenção.

PROCEDIMENTOS GERAIS

[0017] ¹RMNH foi realizada em um instrumento Bruker AC300. Os picos de clorofórmio-d (7,27 ppm) e dimetilsulfóxido-d₆ (2,50 ppm) foram usados como referência interna. Espectros de massa foram obtidos por espectrometria de massa Turbo Ion Spray (Sciex API 4000). Cromatografia em coluna foi realizada usando sílica gel 60 de EMD. Cromatografia em camada fina foi realizada usando sílica gel F254s (50 um para preparação) e sílica gel IB2-F Baker-flex da Baker (analítica). A pureza dos compostos foi analisada com sistema de HPLC de Shimadzu. Todos reagentes e solventes foram graduados em laboratório e usados diretamente.

PREPARAÇÃO DE 3-BROMOFURAN-2-CARBOXIALDEÍDO (I):

[0018] Para uma solução de LDA recentemente preparada (6,80 mmol) em THF (4 ML) a -78°C foi adicionado lentamente 3-bromofurano (1,0 g, 6,80 mmol) em THF (5 ml). Após agitação por 15 minutos, DMF (0,56 ml, 7,20 mmol) em THF (2 ml) foi gota a gota adicionado. A mistura resultante

foi agitada por 1 hora a -78°C e então deixada aquecer para temperatura ambiente. A reação foi temperada com água e extraída com EtOAc (acetato de etila) (2 x 50 ml). Os extratos orgânicos combinados foram lavados com H_2O , salmoura e secados (MgSO_4). Após remover o solvente sob pressão reduzida, cromatografia em coluna (silica gel, EtOAc/hexano, 20:80) do resíduo forneceu o composto titulado como um óleo (0,49 g, 41%), o qual será solidificado sob resfriamento.

MS: $(\text{M} + \text{H})^+ = 175, 177$

RMSH: 9,74-9,72 (1H, d), 7,64-7,63 (1H, m), 6,675-6,66 (1H, d).

PREPARAÇÃO DE 3-(4-HIDROXIFENIL)TIOFURAN-2-CARBOXIALDEÍDO

(II)

[0019] Para uma solução de 4-mercaptofenol (5 g, 40 mmol) em 100 ml de TFH foi adicionado lentamente hidreto de sódio (2,5 g, 104 mmol). A mistura foi agitada por 10 minutos e 4,4 g (25 mmol) de 3-bromofuran-2-carboxialdeído foi lentamente adicionado. A mistura da reação foi agitada por 5 horas e o produto foi extraído com EtOAc. O extrato foi secado sobre MgSO_4 . EtOAc foi removido em um evaporador rotatório. O resíduo foi purificado com cromatografia em coluna com silica gel seguida pela cristalização, a qual conferiu 4,2 g do composto titulado.

MS: $(\text{M} + \text{H})^+ = 221$

RMNH: 9,77-9,757 (1H, s), 7,495-7,485 (1H, d), 7,47-7,417 (2H, m), 6,925-6,822 (2H, m), 6,082-6,067 (1H, d), 5,6-5,5 (1H, s).

PREPARAÇÃO DE R-CH₂-SUBSTITUÍDO-3-(4-HIDROXIFENIL)TIO-
FURAN-2-CARBOXIALDEÍDO (III):

[0020] Uma mistura de RCH_2X (5,1 mmol), 3-(4-hidroxifenil)tio-furan-2-carboxialdeído (600 mg, 2,7 mmol) e carbonato de potássio (1,5 g, 10,9 mmol) em 40 ml de acetonitrilo foi refluxada por 3 a 7 horas e produto foi extraído com EtOAc. Após o EtOAc ter sido removido, o resíduo foi purificado recristalizando ou por cromatografia em sílica gel, o qual conferiu o composto titulado III.

PREPARAÇÃO DO COMPOSTO IV:

[0021] Uma mistura de III (0,3 mmol), 260 mg de $(NH_4)_2CO_3$, 33 mg de KCN, 2 ml de EtOH e 1 ml de H_2O em tubo selado foi aquecida a 60 a 70°C por 20 horas. A mistura de reação foi então extraída com EtOAc. Após o EtOAc ter sido removido, o resíduo foi purificado por cromatografia em camada fina e então rescrystalizado. Os produtos finais todos mostraram a alta massa molecular e espectro de RMN.

IVa, 5-[3-(4-benzoxifeniltio)fur-2-il]imidazolina-2,4-diona

MS: $(M + H)^+ = 381,5$

RMNH: 11,06-10,95 (1H, s), 8,44-8,32 (1H, s), 7,83-7,75 (1H, d), 7,51-7,20 (5H, m), 7,30-7,20 (2H, m), 7,05-6,92 (2H, m), 6,55-6,45 (1H, d), 5,52-5,42 (1H, d), 5,16-5,01 (2H, s).

IVb, 5-{3-[4-(4-benziloxibenziloxi)feniltio]fur-2-il}imidazolina-2,4-diona

MS: $(M - H)^- = 485,8$

RMNH: 11,02-11,0 (1H, s), 8,39-8,365 (1H, d), 7,79-7,775 (1H, d), 7,57-7,24 (8H, m), 7,04-6,94 (4H, m), 6,495-6,48 (1H, d), 5,475-5,462 (1H, d), 5,12-5,09 (2H, s), e 5,000-4,975 (2H, s).

IVc, 5-{3-[4-(4-bifenilmetoxi)feniltio]fur-2-

il}imidazolina-2,4-diona

MS: (M - H)⁻ = 455,0

RMNH: 5-{3-[4-(4-bisfenilmetoxi)feniltio]fur-2-il}imidazolina-2,4-diona (QPS021),

11,07-10,98 (1H, s), 8,40-8,36 (1H, s), 7,81-7,77 (1H, d), 7,74-7,62 (4H, m), 7,58-7,32 (5H, m), 7,32-7,25 (2H, m), 7,05-6,95 (2H, m), 6,53-6,48 (1H, d), 5,50-5,45 (1H, d), 5,17-5,13 (2H, s).

IVd 5-{3-[4-(4-metoxibenziloxi)feniltio]fur-2-il}imidazolina-2,4-diona

MS: (M - H)⁻ = 409,0

RMNH: 11,09-10,91 (1H, s), 8,40-8,36 (1H, s), 7,79-7,75 (1H, d), 7,42-7,23 (4H, m), 7,00-6,90 (4H, m), 6,53-6,48 (1H, d), 5,56-5,41 (1H, d), 5,08-4,88 (2H, s), 3,84-3,62 (3H, s).

IVe 5-{3-[4-(3-metoxibenziloxi)feniltio]fur-2-il}imidazolina-2,4-diona

MS: (M - H)⁻ = 409,0

RMNH: 11,03-10,98 (1H, s), 8,43-8,31 (1H, s), 7,84-7,74 (1H, d), 7,36-7,21 (3H, m), 7,06-6,93 (4H, m), 6,92-6,85 (1H, m), 6,54-6,46 (1H, d), 5,52-5,43 (1H, d), 5,11-5,00 (2H, s), 3,81-3,69 (3H, s).

IVf 5-{3-[4-(2-metoxibenziloxi)feniltio]fur-2-il}imidazolina-2,4-diona

MS: (M - H)⁻ = 409,0

RMNH: 11,04-10,97 (1H, s), 8,40-8,36 (1H, s), 7,81-7,77 (1H, d), 7,40-7,24 (4H, m), 7,08-6,92 (4H, m), 6,52-6,48 (1H, d), 5,50-5,46 (1H, d), 5,05-5,02 (1H, d).

IVg 5-{3-[4-(3,5-dimetoxibenziloxi)feniltio]fur-2-il}imidazolina-2,4-diona

MS: (M - H)⁻ = 439,0

RMNH: 11,04-10,96 (1H, s), 8,41-8,34 (1H, s), 7,82-7,75 (1H, d), 7,31-7,22 (2H, d), 7,02-6,92 (2H, d), 6,62-6,54 (2H, d), 6,53-6,46 (1H, d), 6,46-6,39 (1H, t), 5,50-5,44 (1H, d), 5,06-4,97 (2H, s), 3,80-3,66 (6H, s).

IVh 5-{3-[4-(4-clorobenziloxi)feniltio]fur-2-il}imidazolina-2,4-diona

MS: (M - H)⁻ = 413,0, 415,0

RMNH: 11,09-10,95 (1H, s), 8,49-8,27 (1H, s), 7,80-7,78 (1H, d), 7,47-7,42 (4H, s), 7,03-7,23 (2H, d), 7,00-6,95 (2H, d), 6,53-6,48 (1H, d), 5,50-5,45 (1H, d), 5,13-5,08 (2H, s).

IVi 5-{3-[4-(3-clorobenziloxi)feniltio]fur-2-il}imidazolina-2,4-diona

MS: (M - H)⁻ = 413,0, 415,0

RMNH: 11,05-10,94 (1H, s), 8,45-8,31 (1H, s), 7,82-7,75 (1H, d), 7,53-7,35 (4H, m), 7,32-7,22 (2H, m), 7,05-6,93 (2H, m), 6,54-6,44 (1H, d), 5,52-5,42 (1H, d), 5,18-5,03 (2H, s).

IVj 5-{3-[4-(2-clorobenziloxi)feniltio]fur-2-il}imidazolina-2,4-diona

MS: (M - H)⁻ = 413,0, 415,0

RMNH: 11,05-10,96 (1H, s), 8,42-8,33 (1H, s), 7,84-7,74 (1H, d), 7,63-7,35 (4H, m), 7,33-7,24 (2H, m), 7,06-6,95 (2H, m), 6,54-6,48 (1H, d), 5,51-5,45 (1H, d), 5,18-5,08 (2H, s).

IVk 5-{3-[4-(4-metilbenziloxi)feniltio]fur-2-il}imidazolina-2,4-diona

MS: (M - H)⁻ = 393,0

RMNH: 11,04-10,96 (1H, s), 8,84-8,34 (1H, s), 7,82-

7,76 (1H, d), 7,36-7,14 (6H, m), 7,02-6,92 (2H, m), 6,51-6,46 (1H, d), 5,50-5,43 (1H, d), 5,06-4,99 (2H, s), 2,34-2,24 (3H, s).

IVo 5-{3-[4-(3-metil-benziloxi)feniltio]fur-2-il}imidazolina-2,4-diona

MS: (M - H)⁻ = 393,0

RMNH: 11,04-10,97 (1H, s), 8,81-8,34 (1H, s), 7,82-7,76 (1H, d), 7,35-7,10 (6H, m), 7,02-6,93 (2H, m), 6,52-6,46 (1H, d), 5,50-5,44 (1H, s), 5,08-5,00 (2H, s), 2,34-2,28 (3H, s).

IVp 5-{3-[4-(2-metil-benziloxi)feniltio]fur-2-il}imidazolina-2,4-diona

MS: (M - H)⁻ = 393,0

RMNH: 11,04-10,97 (1H, s), 8,43-8,34 (1H, s), 7,82-7,76 (1H, d), 7,42-7,34 (1H, d), 7,33-7,15 (5H, m), 7,06-6,97 (2H, m), 6,54-6,48 (1H, d), 5,51-5,44 (1H, d), 5,11-5,02 (2H, s), 2,35-2,27 (3H, s).

IVq 5-{3-[4-(3-trifluorometil-benziloxi)feniltio]fur-2-il}imidazolina-2,4-diona

MS: (M - H)⁻ = 447,0

RMNH: 11,03-10,97 (1H, s), 8,40-8,33 (1H, t), 7,85-7,50 (6H, m), 7,34-7,21 (2H, m), 7,05-6,97 (2H, m), 6,51-6,48 (1H, d), 5,48-5,46 (1H, d), 5,30-5,24 (1H, d), 5,22-5,16 (2H, s).

[0022] Todos os compostos listados acima mostraram atividade inibitória de MMP-12 com potência diferente (todos IC50s são inferiores a 0,3 µm) e seletividade sobre outros MMPs determinada pelos ensaios com MMP como descrito abaixo.

ENSAIOS INIBIDORES DE MMP

[0023] As atividades enzimáticas de MMPs foram testadas de acordo com os protocolos de fabricação (Biomol Research Laboratory, Inc. e-mail: info@biomol.com). Todas as enzimas são domínios ativos recombinantes de E.coli (Biomol). O substrato fluorescente tem a sequência de (7-metoxicumarin-4-il)acetil-Pro-Leu-Gli-Leu-N-3-(2,4-dinitrofenil)-L- α,β -diaminopropionil-Ala-Arg-NH₂.AcOH. Todos os ensaios foram conduzidos em temperatura ambiente com placa de 96 poços de fundo preto plana (Nalge Nunc International, número do catálogo 465200). Resumidamente, certa quantidade de enzima em 89 μ l de tampão de ensaio (50 mM de HEPES, 10 mM de CaCl₂, 0,05% de Brij 35, pH 7,5) foi incubada com (7 concentrações por conjunto) ou sem inibidor (em 1 μ l de DMSO, ou 1 μ l de DMSO somente) por 20 minutos. Então a reação enzimática foi iniciada pela adição do substrato (40 μ M em 10 μ l de tampão de ensaio e a concentração final do substrato é 4 μ M). A atividade foi determinada medindo a fluorescência a Ex/Em = 328 nm/393 nm e ela era linear dentro de 2 horas. A fluorescência foi lida a 0 e 20 ou 40 minutos. A leitura no tempo 0 poderia ser considerada como a base e subtraída da leitura final. O IC₅₀ foi obtido colocando em um gráfico as fluorescências versus concentrações dos inibidores de cada ensaio com software prisma. O IC₅₀ obtido varia de 0,007 μ M a 0,26 μ M. Estudos do mecanismo revelam que os inibidores são competitivos. Para inibidor competitivo:

$$K_i = IC_{50} / (1 + [S]/K_m)$$

[0024] Nas condições do ensaio, [S] (4 μ M) é menor do que K_m (20 μ M para MMP-12). Então K_i é igual a IC₅₀/1,2, o qual é menor do que IC₅₀, ou aproximadamente igual a

IC50.

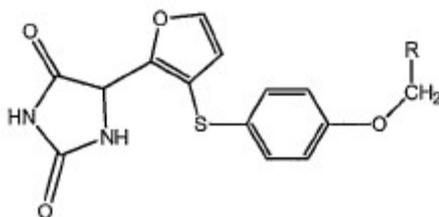
[0025] Como mostrado na tabela a seguir, todos compostos testados nos ensaios acima mostram atividade desejada e perfil de seletividade favorável. IC50s em MMP-12 se enquadram na faixa de 1 a 300 nM, portanto eles são todos considerados ativos. Maioria dos compostos acima não mostram inibição em MMP-1 e MMP-7 a 10 uM. Suas seletividades para MMP-12 sobre MMP-2, MMP-3, MMP-9, e MMP-13 variam de 50 a 1000 vezes.

Composto	IC50 (uM)						
	MMP-12	MMP-1	MMP-2	MMP-3	MMP-7	MMP-9	MMP-13
IVa	0,013	>40	0,447	2,099	63,67	0,7266	1,072
IVb	0,084	>40	1,18	0,3829	1,882	4,468	0,3353
Ivc	0,131	>40	1,735	35,91	1,039	3220	0,7065
Ivd	0,01	>40	0,422	0,3176	7,6	0,74	0,26
IVe	0,019	>40	2,009	3,624	27,43	3,755	2,438
IVf	0,202	>40	232,832	603601	315599	30,38	11,63
Ivg	0,264	>40	Nd	7,947	309192	35,77	16,82
IVh	0,007	>40	0,235	0,1569	7,451	0,2551	0,3291
Ivi	0,022	>40	1,022	0,2975	675,9	1,441	0,7728
Ivj	0,057	>40	1,845	1,093	64248	1,131	2,415
IVk	0,015	>40	0,612	0,5863	30,88	0,4724	0,6435
IVo	0,011	>40	1,115	1,35	46,73	2,954	1,953
IVp	0,042	>40	7,032	4,044	539384	2,075	4,261
IVq	0,034	>40	2,13	3,312	5095	2,884	2,062

[0026] A invenção não é limitada pelas modalidades descritas acima as quais são apresentadas como exemplos somente, mas pode ser modificada em várias formas dentro do escopo de proteção definido pelas reivindicações anexas da patente.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula (IV) ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ser:

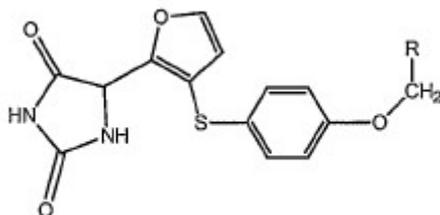


IV

onde R é selecionado do grupo que consiste de fenila, 4-benziloxifenila, 4-bifenila, 4-metoxifenila, 3-metoxifenila, 2-metoxifenila, 3,5-dimetoxifenila, 4-clorofenila, 3-clorofenila, 2-clorofenila, 4-metilfenila, 3-metilfenila, 2-metilfenila, e 3-trifluorometilfenila.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R é 4-metoxifenila.

3. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende um composto de fórmula (IV) ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma



IV

onde R é um grupo substituído selecionado do grupo que consiste de fenila, 4-benziloxifenila, 4-bifenila, 4-metoxifenila, 3-metoxifenila, 2-metoxifenila, 3,5-dimetoxifenila, 4-clorofenila, 3-clorofenila, 2-clorofenila, 4-metilfenila, 3-metilfenila, 2-metilfenila, e 3-trifluorometilfenila.

4. Composição, de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que R é 4-metoxifenila.

**5-[3-(4-BENZILOXIFENILTIO)-FUR-2-IL]-IMIDAZOLIN-2,4-DIONA,
COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E MÉTODO DE INIBIR MMP-12**

5-{{[3-(4-benziloxifeniltio)-fur-2-il]}-imidazolin-2,4-diona e análogos úteis como inibidores de elastase
5 macrofágica são revelados.