



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 356 463**

51 Int. Cl.:
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07732669 .2**
96 Fecha de presentación : **03.05.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2024367**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.02.2009**

54 Título: **Tetrahidropirrolpirimidindionas y su uso como inhibidores de la elastasa de neutrófilos humana.**

30 Prioridad: **04.05.2006 GB 0608844**
23.06.2006 GB 0612544

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.04.2011

73 Titular/es: **PULMAGEN THERAPEUTICS**
(INFLAMMATION) LIMITED
Stoke Court
Stoke Poges, Slough SL2 4SY, GB

72 Inventor/es: **Ray, Nicholas, Charles;**
O'Connor, Elizabeth;
Finch, Harry y
Edwards, Christine

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 356 463 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Campo de la invención

Esta invención se refiere a compuestos heterocíclicos que son 3,4,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[3,4-d]pirimidin-2,5-dionas sustituidas, y a su utilización en terapia.

5 **Antecedentes de la invención**

La elastasa de neutrófilos humana (HNE) es una serina-proteinasa de 32 kDa que se encuentra en los gránulos azurófilos de los neutrófilos. Desempeña un papel en la degradación de un amplio campo de proteínas de la matriz extracelular, incluyendo fibronectina, laminina, proteoglicanos, colágenos de Tipo III y Tipo IV así como la elastina (Bieth, G. In Regulation of Matrix accumulation, Mecham, R. P. (Eds), Academic Press, NY, USA 1986, 217-306). Se ha considerado desde hace tiempo que la HNE desempeña un importante papel en la homeostasis a través de la reparación y eliminación de los tejidos dañados mediante la degradación de las proteínas estructurales del tejido. Es también relevante en la defensa contra la invasión bacteriana por medio de la degradación del cuerpo bacteriano. En adición a sus efectos sobre los tejidos de la matriz, la HNE ha sido implicada en la regulación por incremento de la expresión génica de IL-8 y también induce la liberación de IL-8 a partir de las células epiteliales del pulmón. En los modelos animales de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica inducida por exposición al humo del tabaco, tanto los inhibidores de moléculas pequeñas como los inhibidores de proteínas de la HNE inhiben la respuesta inflamatoria y el desarrollo del enfisema (Wright, J. L. *et al.* Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002, 166, 954-960; Churg, A. *et al.* Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003, 168, 199-207). Por tanto, la HNE puede desempeñar un papel tanto en la destrucción de la matriz como en la amplificación de las respuestas inflamatorias en las enfermedades respiratorias crónicas en las que la afluencia de neutrófilos es un rasgo característico. De hecho, se cree que la HNE desempeña un papel en varias enfermedades pulmonares, incluyendo la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la fibrosis quística (CF), el síndrome disneico agudo (ARDS), el enfisema pulmonar, la neumonía y la fibrosis pulmonar. También está implicada en varias enfermedades cardiovasculares en las que se incluye la remodelación del tejido, por ejemplo, en la insuficiencia cardíaca y en la generación de lesiones del tejido isquémico después de un infarto de miocardio agudo.

La EPOC es un término general que engloba tres estados patológicos diferentes, todos los cuales contribuyen a la limitación de la circulación del aire: bronquitis crónicas, enfisema y enfermedad de las vías respiratorias pequeñas. Generalmente existirán los tres en extensión variable en los pacientes que presentan la EPOC, y los tres pueden ser debidos a la inflamación mediada por los neutrófilos, como se comprueba por el aumento del número de neutrófilos observados en los fluidos de lavado broncoalveolar (BAL) de los pacientes de EPOC (Thompson, A. B.; Daughton, D.; *et al.* Am. Rev. Respir. Dis. 1989, 140, 1527-1537). El principal determinante patógeno en la EPOC ha sido considerado durante mucho tiempo el equilibrio proteasa-antiproteasa (conocido también como la "hipótesis elastasa:anti-elastasa"), en el cual un desequilibrio de la HNE y de las antiproteasas endógenas tales como la α 1-antitripsina (α 1-AT), el inhibidor de la secreción de proteasa leucocitaria (SLPI) y la pre-elafina lleva a los diferentes trastornos inflamatorios de la EPOC. Los individuos que tienen una deficiencia genética del inhibidor de proteasa α 1-antitripsina desarrollan enfisema que aumenta en gravedad con el tiempo (Laurrell, C. B.; Eriksson, S Scand. J. Clin. Invest. 1963 15, 132-140). Un exceso de HNE es por tanto destructivo, llevando a la degradación de la morfología pulmonar con pérdida de elasticidad y destrucción de las uniones alveolares de las vías respiratorias del pulmón (enfisema) a la vez que aumenta simultáneamente la permeabilidad microvascular y lo hipersecreción de mucosidades (bronquitis crónica).

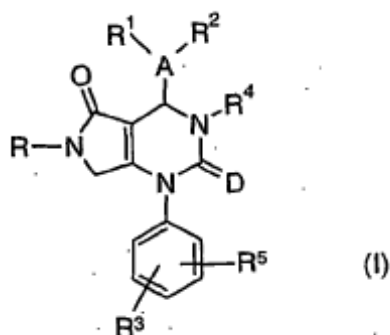
Los ligandos multiméricos consisten en dominios de unión múltiple que están enlazados juntos mediante un soporte adecuado. Por tanto los dominios de unión individual están ligados juntos en una única molécula, aumentando la probabilidad de que el multímero se una secuencialmente en etapas con sitios activos múltiples dando como resultado interacciones de alta afinidad (Handl, H. L. *et al.* Expert Opin. Ther. Targets 2004, 8, 565-586; Han, Y. F. *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Letts. 1999, 7, 2569-2575). También, las interacciones de unión múltiple (ya sean secuenciales o paralelas) con constantes de disociación relativamente altas se pueden combinar para dar una constante de disociación global baja para el ligando multimérico. Así, una molécula que consiste en un enlace adecuado y ligandos, se puede esperar que presente ventajas sobre los ligandos monoméricos solos en términos de potencia y/o duración de la acción. No es probable que los compuestos multiméricos sean biodisponibles oralmente (como se predice por la "Regla de 5" de Lipinski) lo que puede ser ventajoso cuando el objetivo es una vía de administración por inhalación a los pulmones, porque incluso después de la administración por inhalación, es probable que una gran proporción de fármaco entre en el tracto gastrointestinal. Por tanto se puede esperar que dichos compuestos presenten una reducción de la exposición sistémica después de la administración por inhalación y por tanto un mejor perfil de toxicidad que las terapias de administración oral.

Breve descripción de la invención

55 Esta invención proporciona nuevos compuestos que son inhibidores de la HNE, y que son útiles en el tratamiento de enfermedades o trastornos en los que la actividad de la HNE desempeña un papel. Los compuestos de la invención se pueden utilizar como monómeros o, particularmente en el caso de aplicación pulmonar tópica por inhalación, en la forma de multímeros, tales como dímeros, unidos covalentemente mediante un enlace marco.

Descripción detallada de la invención

En una realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I):



en la que

5 **A** es arilo o heteroarilo;

D es oxígeno o azufre;

10 **R**¹, **R**² y **R**³ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo C₁-C₆, alqueniilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, hidroxilo o alcoxi C₁-C₆ o alqueniilo C₂-C₆, donde el alquilo C₁-C₆ y el alcoxi C₁-C₆ pueden estar sustituidos además con uno a tres radicales idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo y alcoxi C₁-C₄;

R y **R**⁴ representan cada uno independientemente un radical de la fórmula -[X]_m-[Alk¹]_p-[Q]_n-[Alk²]_q-[X¹]_k-Z en la que

k, **m**, **n**, **p** y **q** son independientemente 0 o 1; **Alk**¹ y **Alk**² representan cada uno independientemente un radical alquilenilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, o un radical alqueniilo C₂-C₆ que puede contener opcionalmente un enlace éter (-O-), tioéter (-S-) o amino (-NR^A-) donde R^A es hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

15 **Q** representa (i) -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -S⁺(R^A)-, -N(R^A)-, -N⁺(R^A)(R^B)-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -C(=O)NR^A-, -NR^AC(=O)-, -S(O₂)NR^A-, -NR^AS(O₂)-, -NR^AC(=O)NR^B-, NR^AC(=NR^A)NR^B-, -C(=NR^D)NR^E-, -NR^EC(=NR^D)-, donde R^A, R^B, R^D y R^E son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, o cicloalquilo C₃-C₆, o R^A y R^B o R^D y R^E tomados juntos con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 átomos en el anillo que puede contener un heteroátomo adicional seleccionado de N, O y S, o (ii) un radical divalente carbocíclico o heterocíclico monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido que tiene 3-6 miembros en el anillo;

20 **X** representa -(C=O)-, -S(O₂)-, -C(=O)O-, -(C=O)NR^A-, o -S(O₂)NR^A-, donde R^A es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, o cicloalquilo C₃-C₆;

X¹ representa -O-, -S-, o -NH; y

25 **Z** es hidrógeno o un radical carbocíclico o heterocíclico monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido que tiene 3-6 miembros en el anillo.

La invención incluye también un compuesto multimérico que comprende dos, tres o cuatro moléculas de un compuesto de la fórmula (I) anterior, ligadas covalentemente a través de un enlace marco.

30 Los compuestos de la fórmula (I) anterior y los multímeros de los mismos se pueden preparar en la forma de sales, particularmente sales, N-óxidos, hidratos y solvatos de los mismos, farmacéuticamente aceptables. Cualquier referencia aquí a un compuesto, o referencia a "compuestos de la invención", "compuestos a los que se refiere la invención", compuestos de la fórmula (I), y similares, incluye las sales, N-óxidos, hidratos y solvatos de dichos compuestos.

35 Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades en las que está implicada la HNE, por ejemplo enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquitis crónica, fibrosis pulmonar, neumonía, síndrome disneico agudo (ARDS), enfisema pulmonar, enfisema inducido por fumar y fibrosis quística.

Por tanto otros aspectos de la invención son (i) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable; y (ii) el uso de un compuesto de la invención

para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno en el que esté implicada la HNE.

Terminología

5 Como se usa aquí, el término “alquilo (C_a-C_b)” en el que a y b son números enteros se refiere a un radical alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de a a b átomos de carbono. Por tanto cuando a es 1 y b es 6, por ejemplo, el término incluye metilo, etilo, n -propilo, isopropilo, n -butilo, isobutilo, sec -butilo, t -butilo, n -pentilo y n -hexilo.

10 Como se usa aquí el término “alqueno (C_a-C_b)” en el que a y b son números enteros se refiere a un resto alqueno de cadena lineal o ramificada que tiene de a a b átomos de carbono que tiene al menos un doble enlace de estereoquímica E o Z cuando es aplicable. Por tanto cuando a es 2 y b es 6, por ejemplo, el término incluye, por ejemplo, vinilo, alilo, 1- y 2-butenilo y 2-metil-2-propenilo.

Como se usa aquí el término “alquino C_a-C_b ” en el que a y b son números enteros se refiere a grupos hidrocarbonados de cadena lineal o cadena ramificada que tienen de a a b átomos de carbono y que tienen además un triple enlace. Por tanto cuando a es 1 y b es 6, por ejemplo, el término incluye por ejemplo, etinilo ($-C\equiv CH$), 1-propinilo, 1- y 2-butinilo, 2-metil-2-propinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo y 5-hexinilo.

15 Como se usa aquí la expresión “radical alqueno (C_a-C_b) divalente” en la que a y b son números enteros se refiere a una cadena hidrocarbonada saturada que tiene de a a b átomos de carbono y dos valencias libres.

Como se usa aquí la expresión “radical alqueno (C_a-C_b) divalente” en la que a y b son números enteros se refiere a una cadena hidrocarbonada divalente que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, y al menos un doble enlace.

20 Como se usa aquí el término “carbocíclico” sin calificar, se refiere a un radical mono-, bi- o tri-cíclico que tiene hasta 16 átomos en el anillo, todos los cuales son carbono, e incluye arilo y cicloalquilo.

Como se usa aquí el término “cicloalquilo” sin calificar, se refiere a un radical carbocíclico saturado monocíclico que tiene de 3-8 átomos de carbono e incluye, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

25 Como se usa aquí el término “arilo” sin calificar, se refiere a un radical carbocíclico aromático mono-, bi- o tri-cíclico, e incluye radicales que tienen dos anillos carbocíclicos aromáticos monocíclicos que están directamente unidos mediante un enlace covalente. Ejemplos de dichos radicales son fenilo, bifenilo y naftilo.

30 Como se usa aquí el término “heteroarilo” sin calificar, se refiere a un radical aromático mono-, bi- o tri-cíclico que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de S, N y O, e incluye radicales que tienen dos de tales anillos monocíclicos, o uno de tales anillos monocíclicos y un anillo arilo monocíclico, que están directamente unidos mediante un enlace covalente. Ejemplos de dichos radicales son tienilo, benzotienilo, furilo, benzofurilo, pirrolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, bencisotiazolilo, pirazolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, bencisoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, benzotriazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, indolilo e indazolilo.

35 Como se usa aquí el término “heterociclilo” o “heterocíclico” o “heterocicloalquilo” sin calificar, incluye “heteroarilo” como se ha definido anteriormente, y en su significado no aromático se refiere a un radical no aromático mono-, bi- o tri-cíclico que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de S, N y O, y a grupos que consisten en un radical no aromático monocíclico que contiene uno o más de tales heteroátomos que está ligado covalentemente a otro de tales radicales o a un radical carbocíclico monocíclico. Ejemplos de tales radicales son los grupos pirrolilo, furanilo, tienilo, piperidinilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirrolidinilo, pirimidinilo, morfolinilo, piperazinilo, indolilo, morfolinilo, benzofuranilo, piranilo, isoxazolilo, bencimidazolilo, metilendioxifenilo, etilendioxifenilo, maleimido y succinimido.

40 A menos que se especifique otra cosa en el contexto en que aparece, el término “sustituido” cuando se aplica aquí a cualquier resto significa sustituido con hasta cuatro sustituyentes compatibles, cada uno de los cuales puede ser independientemente, por ejemplo, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo, (alcoxi C_1-C_6), hidroxilo, hidroxilo-alquilo (C_1-C_6), mercapto, 45 mercapto-alquilo (C_1-C_6), (alquil C_1-C_6)-tio, fenilo, heteroarilo monocíclico que tiene 5 o 6 átomos en el anillo, halo (incluyendo fluoro, bromo y cloro), trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, nitrilo ($-CN$), oxo, $-COOH$, $-COOR^A$, $-COR^A$, $-SO_2R^A$, $-CONH_2$, $-SO_2NH_2$, $-CONHR^A$, $-SO_2NHR^A$, $-CONR^AR^B$, $-SO_2NR^AR^B$, $-NH_2$, $-NHR^A$, $-NR^AR^B$, $-OCONH_2$, $-OCONHR^A$, $-OCONR^AR^B$, $-NHCOR^A$, $-NHCOOR^A$, $-NR^B COOR^A$, $-NH SO_2 OR^A$, $-NR B SO_2 OH$, $-NR B SO_2 OR^A$, $-NH CONH_2$, $-NR^A CONH_2$, $-NH CONHR^B$, $-NR^A CONHR^B$, $-NH CONR^AR^B$ o $-NR^A CONR^AR^B$ donde R^A y R^B son independientemente alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), fenilo o heteroarilo monocíclico que tiene 5 o 6 átomos en el anillo, o R^A y R^B cuando 50 están unidos al mismo átomo de nitrógeno forman un anillo amino cíclico, tal como piperidinilo, morfolinilo o piperazinilo. Un “sustituyente opcional” puede ser uno de los grupos sustituyentes mencionados antes.

Como se usa aquí el término “sal” incluye las sales de adición de base, de adición de ácido y las sales cuaternarias. Los compuestos de la invención que son ácidos pueden formar sales, incluyendo sales farmacéuticamente

aceptables, con bases tales como hidróxidos de un metal alcalino, p.ej. hidróxidos de sodio y de potasio; hidróxidos de un metal alcalinotérreo p.ej. hidróxidos de calcio, de bario y de magnesio; con bases orgánicas p.ej. N-metil-D-glucamina, colina tris(hidroxiometil)amino-metano, L-arginina, L-lisina, N-etil-piperidina, dibencilamina y similares. Los compuestos (I) que son básicos pueden formar sales, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos, p.ej. con ácidos hidrohálidos tales como ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido fosfórico y similares, y con ácidos orgánicos p.ej. con ácidos acético, tartárico, succínico, fumárico, maleico, málico, salicílico, cítrico, metanosulfónico, p-toluenosulfónico, benzoico, bencenosulfónico, glutámico, láctico, y mandélico y similares. Los compuestos (I) que tienen un nitrógeno básico pueden formar también sales de amonio cuaternario con un contra-ion farmacéuticamente aceptable tales como cloruro, bromuro, acetato, formiato, p-toluenosulfonato, succinato, hemi-succinato, naftalen-bis-sulfonato, metanosulfonato, xinafoato, y similares.

Los compuestos de la invención que contienen uno o más centros quirales reales o potenciales, debido a la presencia de átomos de carbono asimétricos, pueden existir como una serie de diastereoisómeros con estereoquímica R o S en cada centro quiral. La invención incluye todos estos diastereoisómeros y mezclas de los mismos.

En los compuestos monoméricos de la invención de la fórmula (I), en cualquier combinación compatible:

El átomo D puede ser O o S, pero comúnmente se prefiere O.

El anillo A es arilo o heteroarilo y puede ser cualquiera de los anillos listados anteriormente como ejemplos de arilo o heteroarilo, especialmente fenilo y heteroarilo monocíclico que tiene 5 o 6 átomos en el anillo. Los ejemplos específicos incluyen piridilo, tal como 2- y 3-piridilo, o pirimidinilo tal como pirimidin-2-ilo, pero actualmente se prefiere que A sea fenilo.

R^1 y R^2 se pueden seleccionar de cualquiera de los tipos de sustituyentes para los que se han definido en relación con la fórmula (I), incluyendo hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo C_1-C_3 , alquenilo C_2-C_3 , alquinilo C_2-C_3 , hidroxilo o alcoxi C_1-C_3 o alquinoxilo C_2-C_3 . Los ejemplos específicos de tales sustituyentes incluyen hidrógeno, fluro, cloro, bromo, ciano, metilo, metoxi y $-C\equiv CH$. Por ejemplo, $-AR^1R^2$ puede ser 4-cianofenilo o 4-etilfenilo.

R^3 y R^5 se pueden seleccionar también de cualquiera de los tipos de sustituyentes para los que se han definido en relación con la fórmula (I), pero en un tipo actualmente preferido de compuesto de la invención R^5 es hidrógeno, y R^3 es 3-trifluorometilo, 3-cloro o 3-bromo.

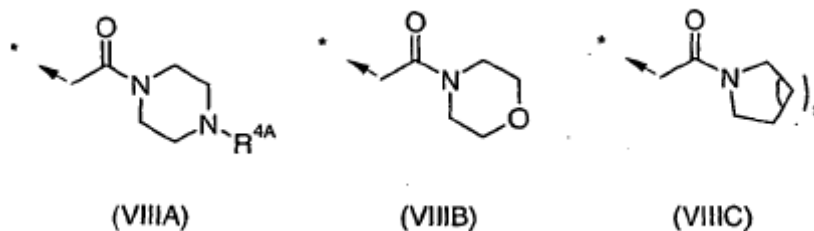
Actualmente se cree que los monómeros de la invención pueden interactuar con la HNE como inhibidores con el sustituyente R o R^4 localizado lejos de la interfase de unión, extendiéndose hacia el disolvente. Por lo tanto estos grupos proporcionan sitios para la modulación de la solubilidad y otras propiedades farmacocinéticas. En consecuencia R y R^4 pueden variar ampliamente, y se definen en relación a la fórmula (I) como un radical de la fórmula $-[X]_m-[Alk^1]_p-[Q]_n-[Alk^2]_q-[X^1]_k-Z$. Según esta definición, k, m, n, p y q pueden ser todos 0, y Z puede ser hidrógeno, de forma que los propios R o R^4 pueden ser hidrógeno. Sin embargo, se incluyen muchas otras clases de sustituyentes R o R^4 seleccionando diferentes combinaciones de valores para las variables.

Por ejemplo R o R^4 se pueden seleccionar de alquilo C_1-C_6 , formilo, aminocarbonilo, mono- o di-(alquil C_1-C_4)-aminocarbonilo, (cicloalquil C_3-C_6)-carbonilo, (alquil C_1-C_6)-carbonilo, (alcoxi C_1-C_6)-carbonilo, N-(alquil C_1-C_4 -sulfonil)-aminocarbonilo, N-(alquil C_1-C_4 -sulfonil)-N-(alquil C_1-C_4)-aminocarbonilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, heteroarilcarbonilo o heterocicloalquilcarbonilo; donde alquilo C_1-C_6 , mono- o di-(alquil C_1-C_4)-aminocarbonilo, (alquil C_1-C_6)-carbonilo, (alcoxi C_1-C_6)-carbonilo, heteroarilo y heterocicloalquilo pueden estar sustituidos con uno a tres radicales idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste en arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi C_1-C_4 , hidroxycarbonilo, (alcoxi C_1-C_6)-carbonilo, aminocarbonilo, mono y di-(alquil C_1-C_4)-aminocarbonilo, amino, mono- y di-(alquil C_1-C_4)-amino, (alquil C_1-C_4)-carbonilamino, ciano, N-(mono- y di-alquil C_1-C_4)-amino-(alquil C_1-C_6)-aminocarbonilo, N-(alcoxi C_1-C_4 -alquil C_1-C_4)-aminocarbonilo y halógeno.

En una subclase particular de compuestos de la invención, R^4 y/o R es un radical de la fórmula $-[X]_m-[Alk^1]_p-[Q]_n-[Alk^2]_q-[X^1]_k-Z$. en la que m es 0, y k, p, n y q son cada uno 1, Q es $-N(R^A)$ o $-N^+(R^A)(R^B)-$, y R^A , R^B , Alk^1 , Alk^2 , X^1 y Z son como se definen en relación con la fórmula (I). En esta subclase, X^1 puede ser, por ejemplo, -O-, y Z puede ser, por ejemplo fenilo o heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituidos, teniendo el último 5 o 6 átomos en el anillo.

En los compuestos de la invención uno de R y R^4 puede ser hidrógeno, mientras que el otro es un sustituyente distinto de hidrógeno.

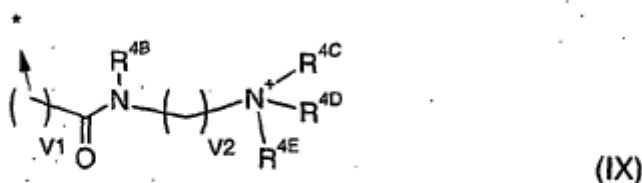
Otros tipos de grupos R y R^4 tienen las fórmulas (VIII A), (VIII B) o (VIII C):



en las que

R^{4A} es hidrógeno o alquilo C₁-C₆, y s es 1 o 2.

Otros tipos de grupos R y R⁴ tienen la fórmula (IX)



5

en la que

R^{4B} es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

R^{4C}, R^{4D}, R^{4E} son cada uno alquilo C₁-C₆, y el nitrógeno al que están unidos es cuaternario y lleva una carga positiva; y adicionalmente dos cualesquiera de R^{4C}, R^{4D}, R^{4E} se pueden unir para formar un anillo, que contiene opcionalmente un segundo heteroátomo seleccionado de oxígeno o nitrógeno;

10

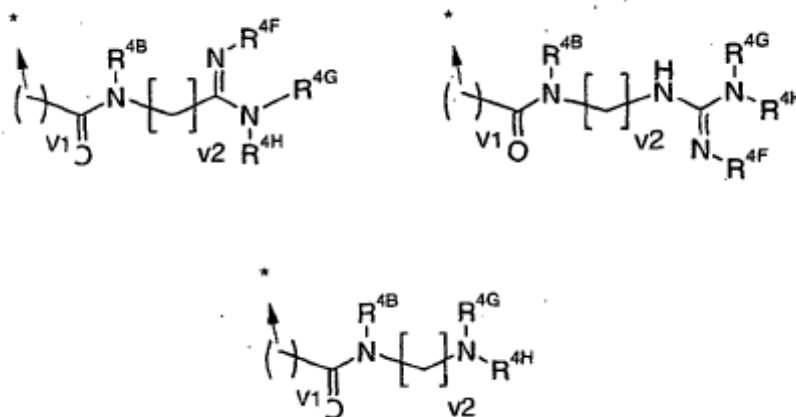
o

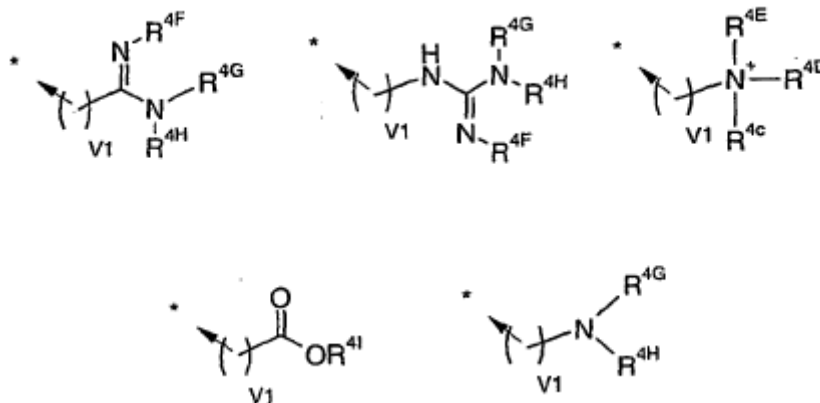
uno de R^{4C}, R^{4D}, R^{4E} es un par solitario y los otros grupos son como se han definido anteriormente, y el nitrógeno al que están unidos es terciario; y

v1 y v2 son cada uno independientemente 0-5.

15

Otros tipos de grupos R y R⁴ son los seleccionados de los siguientes:





en los que

R^{4B} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

5 R^{4C} , R^{4D} , R^{4E} son cada uno alquilo C_1-C_6 , y el nitrógeno al que están unidos es cuaternario y lleva una carga positiva; y adicionalmente dos cualesquiera de R^{4C} , R^{4D} , R^{4E} se pueden unir para formar un anillo, que contiene opcionalmente un segundo heteroátomo seleccionado de oxígeno o nitrógeno;

o

uno de R^{4C} , R^{4D} , R^{4E} es un par solitario y los otros grupos son como se han definido anteriormente, y el nitrógeno al que están unidos es terciario;

10 R^{4F} y R^{4I} son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

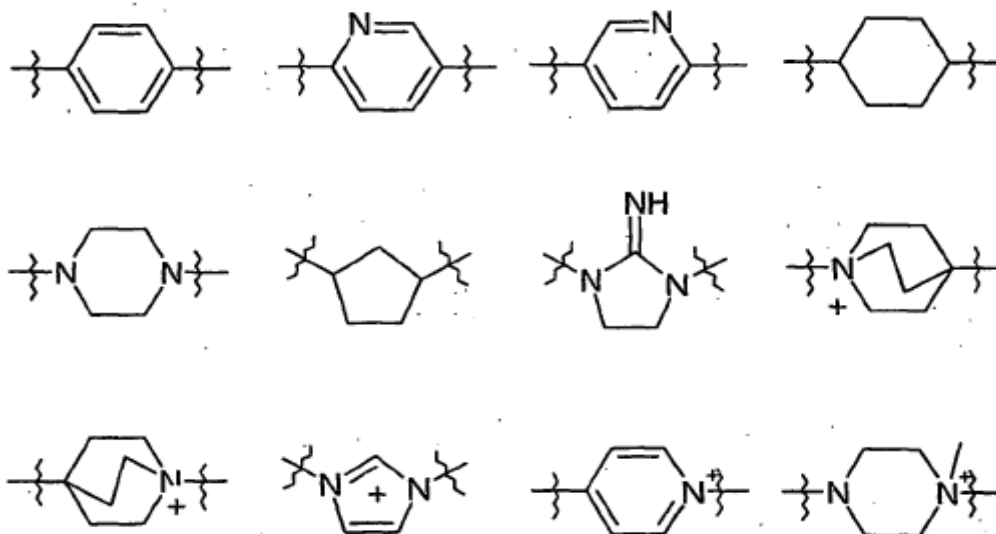
R^{4G} y R^{4H} son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , o R^{4G} y R^{4H} tomados juntos con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 átomos en el anillo que puede contener un heteroátomo adicional seleccionado de N, O y S; y

v_1 y v_2 son cada uno independientemente 0-5.

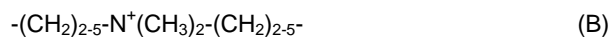
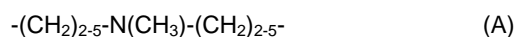
15 En los compuestos multiméricos de la invención, dos, tres o cuatro moléculas de un compuesto monomérico de la invención están unidas covalentemente mediante un enlace marco. Puesto que no es necesario que el enlace marco desempeñe un papel activo en la interacción con la enzima HNE, su papel es simplemente permitir el contacto de unión entre uno o más de los elementos monoméricos y la enzima. Por tanto se pueden contemplar un amplio grupo de estructuras químicas para el enlace marco. Además, el punto de unión de los elementos monoméricos con el enlace marco se puede seleccionar de acuerdo con la particular química del enlace a emplear. Actualmente se prefiere que dos, tres o cuatro de las moléculas monoméricas se unan al enlace marco por medio de sus respectivos átomos de nitrógeno que se muestran en la fórmula (I) como unidos a R o R^4 .

25 Además, actualmente se prefiere que solamente dos de los monómeros estén unidos de este modo. En el último caso, el enlace marco puede ser, por ejemplo, un radical hidrocarbonado divalente, de cadena lineal, saturado o insaturado que tiene de 2 a 12 átomos de carbono en dicha cadena, y en el que uno o más carbonos pueden ser reemplazados por un radical carbocíclico o heterocíclico divalente, monocíclico o bicíclico que tiene de 3 a 7 átomos en el anillo o en cada anillo, o por $-O-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-C(=O)-$, $-N(R^P)-$, $-N^+(R^P)(R^Q)-$, $-C(=O)O-$, $-OC(=O)-$, $-C(=O)NR^A-$, $-NR^A C(=O)-$, $-S(O_2)NR^A-$, $-NR^A S(O_2)-$, $-NR^A C(=O)NR^B-$, $-NR^A C(=NR^A)NR^B-$, $-C(=NR^D)NR^E-$, o $-NR^E C(=NR^D)-$, donde R^A , R^B , R^D y R^E son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , o cicloalquilo C_3-C_6 , y R^P y R^Q son independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , o cicloalquilo C_3-C_6 , $HO-(alquilo C_1-C_6)-$, $R^A R^B N-(alquilo C_1-C_6)-$, o $HOC(=O)-(alquilo C_1-C_6)-$, o R^A y R^B , o R^D y R^E , o R^P y R^Q tomados juntos con los nitrógenos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 átomos en el anillo que puede contener un heteroátomo adicional seleccionado de N, O y S.

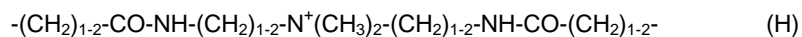
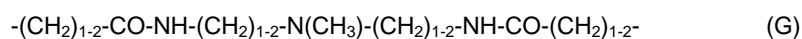
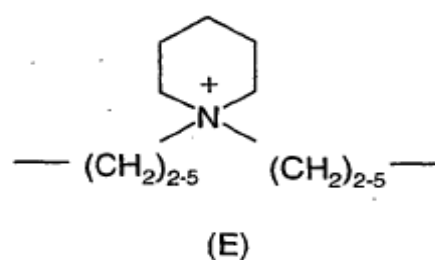
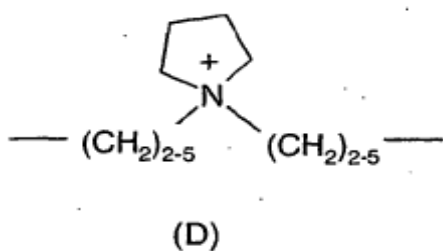
35 Cuando uno o más grupos $-(CH_2)-$ del enlace marco son reemplazados por un radical carbocíclico o heterocíclico divalente monocíclico o bicíclico, dicho radical se puede seleccionar, por ejemplo, de los siguientes:



El enlace marco puede tener, por ejemplo, una de las siguientes estructuras (A), (B), (C), (D), (E), (G) y (H):



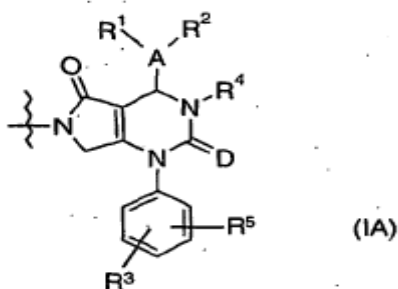
5



10

Los enlaces marco específicos del tipo anterior incluyen los presentes en los compuestos diméricos de los ejemplos de esta memoria.

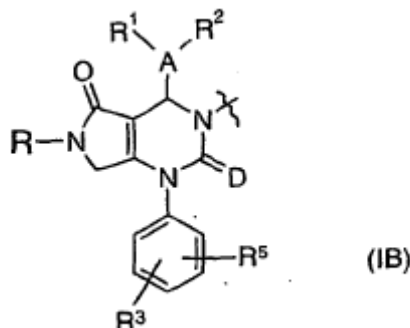
Por lo tanto, un subconjunto preferido de los multímeros de la invención tiene la fórmula M-L-M¹ en la que L es un radical enlace divalente, por ejemplo de los tipos expuestos anteriormente como enlaces marco, y M y M¹ son cada uno independientemente un radical de la fórmula (IA) en la que D, A y R¹-R⁵ son como se han definido y expuesto anteriormente:



15

Preferiblemente también, M y M¹ son iguales.

Otro subconjunto preferido de los multímeros de la invención tiene la fórmula M-L-M¹ en la que L es un radical enlace divalente, por ejemplo de los tipos expuestos anteriormente como enlaces marco, y M y M¹ son cada uno independientemente un radical de la fórmula (IB) en la que D, A y R, R¹, R², R³ y R⁵ son como se han definido y expuesto anteriormente:



5

Aquí también, comúnmente se prefiere que M y M¹ sean iguales.

Los ejemplos específicos de dichos compuestos diméricos de las fórmulas (IA) y (IB) incluyen los de los Ejemplos de esta memoria.

10

La utilidad terapéutica de los presentes compuestos es pertinente para cualquier enfermedad de la que se sabe que está al menos parcialmente mediada por la acción de la elastasa humana de los neutrófilos. Por ejemplo, los presentes compuestos pueden ser beneficiosos en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis quística (CF), síndrome disneico agudo (ARDS), enfisema pulmonar, neumonía y fibrosis pulmonar.

15

La presente invención se refiere también a formulaciones farmacéuticas que comprenden, como un ingrediente activo, un compuesto de la invención. Se pueden asociar otros compuestos con los compuestos de esta invención para la prevención y tratamiento de las enfermedades inflamatorias del pulmón. Por tanto la presente invención se refiere también a composiciones farmacéuticas para prevenir y tratar las enfermedades inflamatorias del pulmón que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención y uno o más agentes terapéuticos distintos.

20

Los agentes terapéuticos adecuados para una terapia de asociación con los compuestos de la invención incluyen: (1) un corticosteroide, por ejemplo fluticasona o budesonida; (2) un agonista del receptor adrenérgico β₂, por ejemplo salmeterol o formeterol; (3) un modulador de leucotrienos, por ejemplo montelukast o pranlukast; (4) agentes anticolinérgicos, por ejemplo antagonistas selectivos del receptor muscarínico-3 (M₃) tal como bromuro de tiotropio; (5) inhibidores de la fosfodiesterasa-IV (PDE-IV), por ejemplo roflumilast o cilomilast; (6) un agente antitusivo, tal como codeína o dexamorfano; y (7) un agente anti-inflamatorio no esteroideo (AINE), por ejemplo ibuprofeno o ketoprofeno.

25

La relación en peso de los ingredientes activos primero y segundo puede variar y dependerá de la dosis eficaz de cada ingrediente. Generalmente, se utilizará una dosis eficaz de cada uno.

30

La magnitud de la dosis profiláctica o terapéutica de un compuesto de la invención, naturalmente, variará con la naturaleza de la gravedad del trastorno a ser tratado y con el compuesto particular y su vía de administración, y generalmente será determinada por un ensayo clínico como se requiere en la técnica farmacéutica. Variará también según la edad, peso y respuesta del paciente individual. En general, el intervalo de dosis diaria estará dentro del intervalo de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal de un mamífero, preferiblemente de 0,01 mg a aproximadamente 50 mg por kg, y lo más preferiblemente de 0,1 a 10 mg por kg, en dosis única o dividida. Por otro lado, puede ser necesario utilizar dosis fuera de estos límites en algunos casos.

35

Otro aspecto de la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. El término "composición", como en composición farmacéutica, se pretende que englobe un producto que comprende el ingrediente o ingredientes activos, y los ingredientes inertes (excipientes farmacéuticamente aceptables) que constituyen el vehículo, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, complejación o agregación de cualquiera de dos o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención engloban cualquier composición preparada mezclando un compuesto de la invención, los ingredientes activos adicionales, y excipientes farmacéuticamente aceptables.

40

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden un compuesto de la invención como un ingrediente activo o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y puede contener también un vehículo

farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. La expresión “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables incluyendo las bases o ácidos inorgánicos y las bases o ácidos orgánicos.

5 Se puede utilizar cualquier vía de administración adecuada para proporcionar a un mamífero, especialmente a un ser humano, una dosis eficaz de un compuesto de la presente invención. Para uso terapéutico, el compuesto activo se puede administrar por cualquier vía conveniente, adecuada o efectiva. Las vías de administración adecuadas son conocidas por los expertos en la técnica, e incluyen la vía oral, intravenosa, rectal, parenteral, tópica, ocular, nasal, bucal y pulmonar. Se prefiere la administración por inhalación.

10 Las composiciones adecuadas para administración por inhalación son conocidas, y pueden incluir vehículos y/o diluyentes que son conocidos para uso en tales composiciones. La composición puede contener 0,01-99 % en peso de compuesto activo. Preferiblemente, una dosis unitaria comprende el compuesto activo en una cantidad de 1 µg a 10 mg.

15 El nivel de dosis más adecuado se puede determinar por cualquier método adecuado conocido por los expertos en la técnica. Se debe entender, sin embargo, que la cantidad específica para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico que se utiliza, la edad, peso corporal, dieta, salud general y sexo del paciente, el tiempo de administración, la vía de administración, la tasa de excreción, el uso de cualquier otro fármaco, y la gravedad de la enfermedad sometida a tratamiento.

Para administración por inhalación, el compuesto activo está preferiblemente en la forma de micropartículas. Éstas se pueden preparar por una variedad de técnicas, incluyendo secado por pulverización, secado por congelación y micronización.

20 A modo de ejemplo, una composición de la invención se puede preparar como una suspensión para administrar a partir de un nebulizador o como un aerosol en un propelente líquido, por ejemplo para uso en un inhalador presurizado de dosis medidas (PMDI). Los propelentes adecuados para uso en un PMDI son conocidos por los expertos, e incluyen CFC-12, HFA-134a, HFA-227, HCFC-22 (CCl2F2) y HFA-152 (CH4F2 e isobutano).

25 En una realización preferida de la invención, una composición de la invención está en forma de polvo seco, para administración utilizando un inhalador de polvo seco (DPI). Se conocen muchos tipos de DPI.

30 Las micropartículas para liberación mediante la administración pueden ser formuladas con excipientes que ayudan a la administración y liberación. Por ejemplo, en una formulación de polvo seco, se pueden formular las micropartículas con partículas grandes de vehículo que ayudan el flujo desde un DPI hasta el pulmón. Las partículas adecuadas de vehículo son conocidas, e incluyen partículas de lactosa; pueden tener un diámetro aerodinámico medio de masa mayor de 90 µm.

En el caso de una formulación basada en aerosol, una composición preferida es:

Compuesto de la invención	24 mg/bote
Lecitina, NF líquida concentrada	1,2 mg/bote
Triclorofluorometano, NF	4,025 g/bote
35 Diclorodifluorometano, NF	12,15 g/bote.

40 Los compuestos de la invención se pueden usar en asociación con otros fármacos que se usan en el tratamiento/prevenición/supresión o mejora de las enfermedades o trastornos para los que son útiles los presentes compuestos. Dichos otros fármacos se pueden administrar, por una vía y en una cantidad comúnmente usada por tanto, simultáneamente o secuencialmente con un compuesto de la invención. Cuando un compuesto de la invención se usa simultáneamente con uno o más fármacos distintos, se prefiere una composición farmacéutica que contenga estos otros fármacos en adición al compuesto de la invención. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que contienen también uno o más ingredientes activos distintos, en adición a un compuesto de la invención.

45 Los agentes de la invención se pueden administrar en forma de inhalación. La generación de aerosol se puede realizar utilizando, por ejemplo, atomizadores de chorro a presión o atomizadores ultrasónicos, preferiblemente utilizando aerosoles de dosis medidas con propelente o la administración libre de propelente de los compuestos activos micronizados procedentes, por ejemplo, de cápsulas de inhalación u otros sistemas de administración de “polvo seco”.

50 Los compuestos activos se pueden dosificar como se describe dependiendo del sistema inhalador usado. En adición a los compuestos activos, las formas de administración pueden contener adicionalmente excipientes, tales como, por ejemplo, propelentes (p.ej. Frigen en el caso de aerosoles de dosis medidas), sustancias tensioactivas, emulsionantes, estabilizantes, conservantes, aromatizantes, agentes de carga (p.ej. lactosa en el caso de inhaladores de polvo) o, si es apropiado, otros compuestos activos.

Para fines de inhalación, están disponibles un gran número de sistemas con los cuales se pueden generar aerosoles de tamaño óptimo de partícula y se pueden administrar, usando una técnica de inhalación que sea apropiada para el paciente. En adición al uso de adaptadores (espaciadores, expansores) y recipientes en forma de pera (p.ej. Nebulator®, Volumatic®), y dispositivos automáticos que emiten una pulverización en ráfagas (Autohaler®), para los aerosoles de dosis medidas, en particular en el caso de inhaladores de polvo, hay disponibles un número de soluciones técnicas (p.ej. Diskhaler®, Rotadisk®, Turbohaler® o los inhaladores que se describen, por ejemplo, en el documento EP-A-0505321).

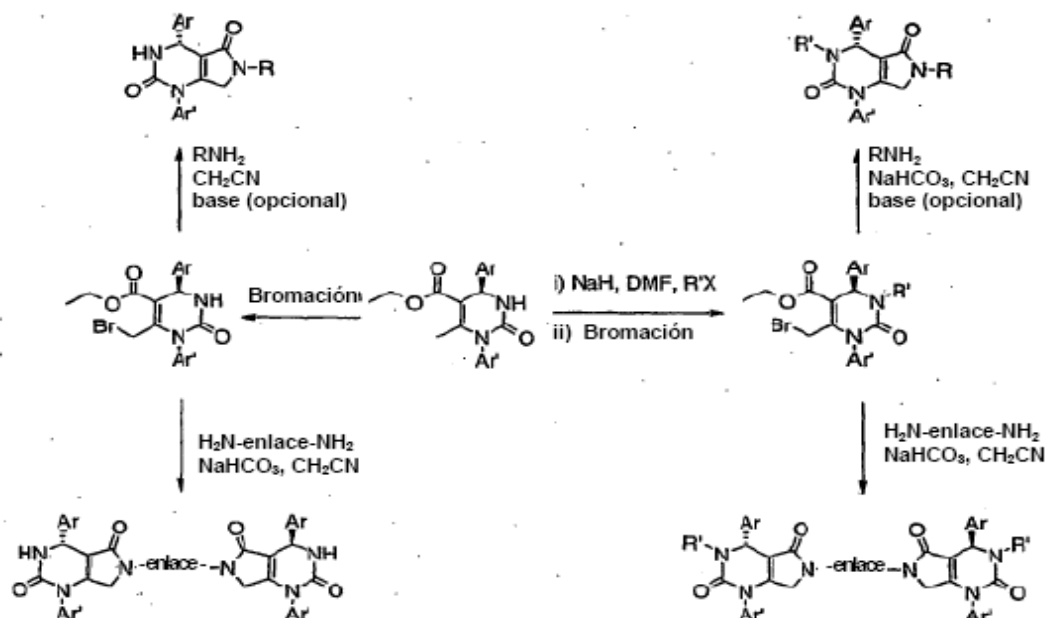
Métodos de síntesis

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar según los procedimientos de los siguientes esquemas y ejemplos, utilizando materiales apropiados, y se ilustran adicionalmente por los siguientes ejemplos específicos. Además, utilizando los procedimientos descritos con la exposición contenida en esta memoria, un experto normal en la técnica puede preparar fácilmente compuestos adicionales de la presente invención reivindicados aquí. Los compuestos ilustrados en los ejemplos, sin embargo, no deben ser interpretados como si fueran la única categoría que se considera como la invención. Los ejemplos ilustran además los detalles de la preparación de los compuestos de la presente invención. Los expertos en la técnica entenderán fácilmente que las variaciones conocidas de las condiciones y procesos de los siguientes procedimientos preparativos se pueden usar para preparar estos compuestos.

Los compuestos de la invención se pueden aislar en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como las descritas previamente en esta memoria. La forma de ácido o base libre correspondiente a las sales aisladas se pueden generar por neutralización con una base o ácido adecuado tal como hidróxido de sodio, carbonato de potasio, ácido acético y ácido clorhídrico y extracción del ácido o base libre liberado en un disolvente orgánico seguido por evaporación. La forma libre aislada de esta manera se puede convertir después en otra sal farmacéuticamente aceptable por disolución en un disolvente orgánico seguida por adición del ácido o base apropiado y posterior evaporación, precipitación, o cristalización.

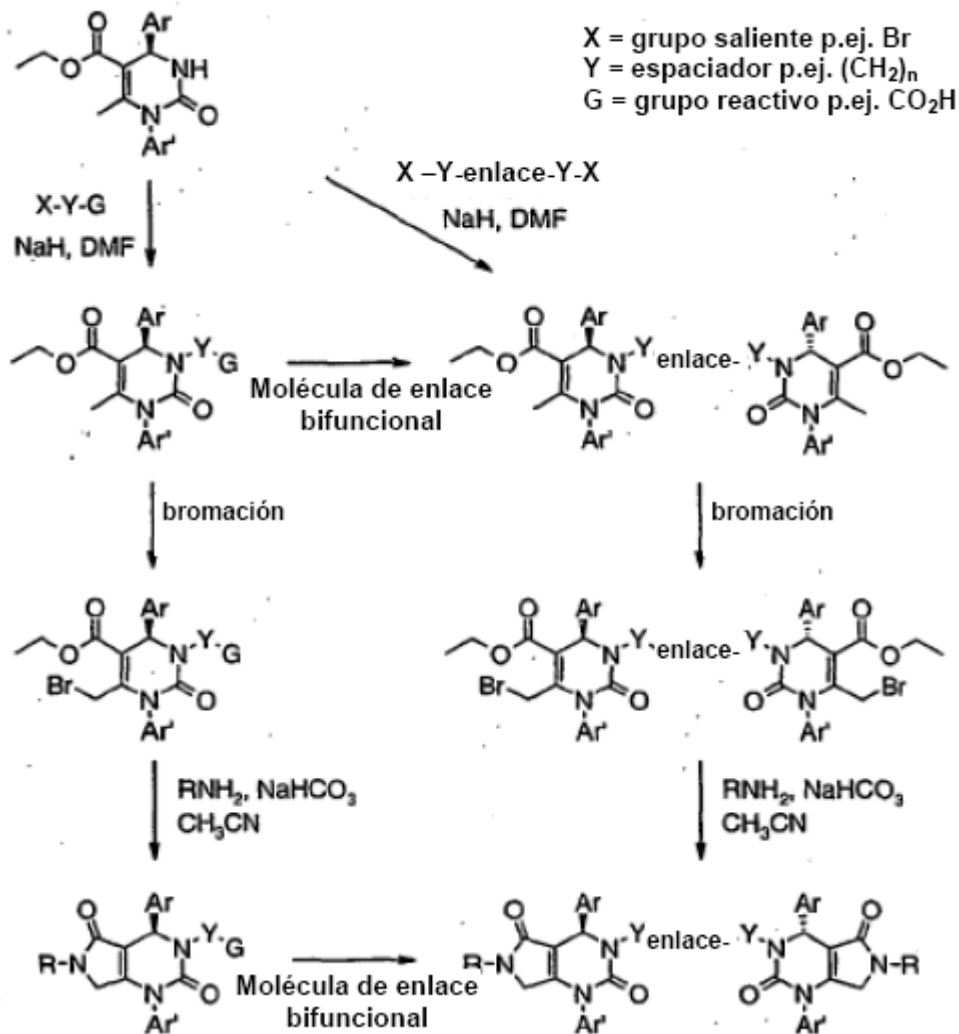
Puede ser necesario proteger los grupos funcionales reactivos (p.ej. hidroxilo, amino, tio o carboxilo) en los intermedios usados en la preparación de compuestos de la invención para evitar la participación no deseada de los mismos en una reacción que lleva a la formación de los compuestos. Se pueden usar grupos protectores convencionales, por ejemplo los descritos por T. W. Greene and P. G. M. Wuts en "Protective groups in organic chemistry" John Wiley and Sons, 1999.

Los compuestos de la invención se pueden preparar según las rutas ilustradas en los esquemas 1 y 2.



30

Esquema 1



Esquema 2

Los siguientes Ejemplos ilustran la invención.

Detalles experimentales generales:

- 5 Todos los disolventes y reactivos comerciales se usaron como se recibieron. Cuando los productos se purificaron usando un cartucho Isolute™ SPE Si II, "cartucho Isolute SPE Si" se refiere a una columna de polipropileno pre-cargada que contiene sílice activada sin proteger con partículas irregulares con un tamaño medio de 50 μm y porosidad nominal de 60 Å. Cuando se usó un cartucho Isolute™ SCX-2, "cartucho Isolute SCX-2" se refiere a una columna de polipropileno pre-cargada que contiene un adsorbente de cambio catiónico de sílice funcionalizada con ácido propilsulfónico sin recubrimiento. 'Cartucho Isolute Al-N' se refiere a una columna de polipropileno pre-cargada que contiene alúmina neutra con un tamaño medio de partícula de 50-200 μm y diámetro de poro 120 Å.
- 10

Condiciones de HPLC preparativa:

HPLC Sistema 1:

- 15 Columna C18 de fase inversa (columna Genesis, 100 × 22,5 mm de diámetro interno con un tamaño de partícula de 7 μm), eluyendo con un gradiente de A: agua + 0,1 % de ácido fórmico; B: acetonitrilo + 0,1 % de ácido fórmico a un caudal de 5 ml/min y gradiente de 1 %/min de aumento de B. Detección UV a 230 nm. Se obtuvieron los compuestos como la sal formiato cuando se indica.

HPLC Sistema 2:

Columna C18 de fase inversa con recubrimiento (columna Gemini, 250 x 21,2 mm con un tamaño de partícula de 5 µm), eluyendo con un gradiente de A: agua + 0,1 % de ácido fórmico; B: acetonitrilo + 0,1 % de ácido fórmico con un caudal típicamente de 17 ml/min y gradiente de 1 %/min de aumento de B. Detección UV a 254 nm. Se obtuvieron los compuestos como la sal formiato cuando se indica.

5 HPLC Sistema 3:

Columna C18 de fase inversa con recubrimiento (columna Gemini, 250 x 21,2 mm con un tamaño de partícula de 5 µm), eluyendo con un gradiente de A: agua; B: acetonitrilo con un caudal típicamente de 17 ml/min y gradiente de 1 %/min de aumento de B. Detección UV a 254 nm.

HPLC Sistema 4:

10 Columna C18 de fase inversa con recubrimiento (columna Gemini, 250 x 21,2 mm con un tamaño de partícula de 5 µm), eluyendo con un gradiente de A: agua; B: MeOH con un caudal típicamente de 17 ml/min y gradiente de 1 %/min de aumento de B. Detección UV a 254 nm.

HPLC Sistema 5:

15 Columna C18 de fase inversa (columna Luna, 250 x 21,2 mm con un tamaño de partícula de 5 µm), eluyendo con un gradiente de A: agua + 0,1 % de ácido fórmico; B: acetonitrilo + 0,1 % de ácido fórmico a un caudal de 15 ml/min y gradiente de 1 %/min de aumento de B. Detección UV a 254 nm. Se obtuvieron los compuestos como la sal formiato cuando se indica.

LC-MS Método 1:

20 Waters Platform LC con una columna C18 de fase inversa (Phenomenex Luna, 30 x 4,6 mm con un tamaño de partícula de 3 µm), elución con A: agua + 0,1 % de ácido fórmico; B: acetonitrilo + 0,1 % de ácido fórmico. Gradiente:

Gradiente-Tiempo	caudal ml/min	% de A	% de B
0,00	2,0	95	5
0,50	2,0	95	5
4,50	2,0	5	95
5,50	2,0	5	95
6,00	2,0	95	5

Detección - MS, ELS, UV (rendija 100 µl para MS con detector UV en línea) MS- método de ionización - Electropulverización (ion positivo y negativo)

LC-MS Método 2:

25 Waters Micromass ZMD con una columna C18 de fase inversa (Phenomenex Luna, 30 x 4,6 mm con un tamaño de partícula de 3 µm), elución con A: agua + 0,1 % de ácido fórmico; B: acetonitrilo + 0,1 % de ácido fórmico. Gradiente:

Gradiente-Tiempo	caudal ml/min	% de A	% de B
0,00	2,0	95	5
0,50	2,0	95	5
4,50	2,0	5	95
5,50	2,0	5	95
6,00	2,0	95	5

30 Detección - MS, ELS, UV (rendija 100 µl para MS con detector UV en línea) MS- método de ionización - Electropulverización (ion positivo y negativo)

LC-MS Método 3:

Micromass Platform LCT con una columna C18 de fase inversa (Higgins Clipeus, 100 x 3,0 mm con un tamaño de partícula de 5 µm), elución con A: agua + 0,1 % de ácido fórmico; B: acetonitrilo + 0,1 % de ácido fórmico. Gradiente:

Gradiente-Tiempo	caudal ml/min	% de A	% de B
0,00	1,0	95	5
1,00	1,0	95	5
15,00	1,0	5	95
20,00	1,0	5	95
22,00	1,0	95	5
25,00	1,0	95	5

5 Detección - MS, ELS, UV (rendija 100 µl para MS con detector UV en línea) MS- método de ionización - Electropulverización (ion positivo y negativo)

LC-MS Método 4:

Waters Micromass ZQ2000 con una columna C18 de fase inversa (Higgins Clipeus, 100 x 3,0 mm con un tamaño de partícula de 5 µm), elución con A: agua + 0,1 % de ácido fórmico; B: acetonitrilo + 0,1 % de ácido fórmico. Gradiente:

Gradiente-Tiempo	caudal ml/min	% de A	% de B
0,00	1,0	95	5
1,00	1,0	95	5
15,00	1,0	5	95
20,00	1,0	5	95
22,00	1,0	95	5
25,00	1,0	95	5

10 Detección - MS, ELS, UV (rendija 100 µl para MS con detector UV en línea) MS- método de ionización - Electropulverización (ion positivo y negativo)

Abreviaturas usadas en la sección experimental:

DCM = diclorometano

15 DMF = N,N-dimetilformamida

HPLC = cromatografía de líquidos de alta resolución

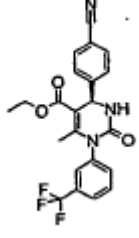
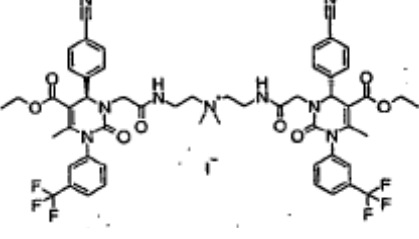
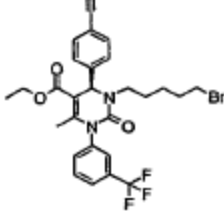
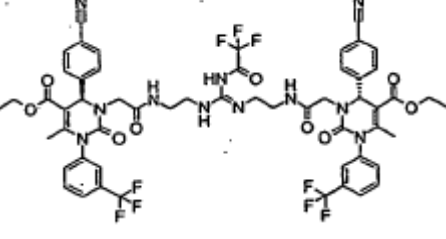
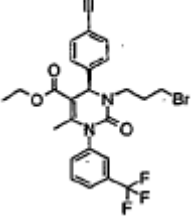
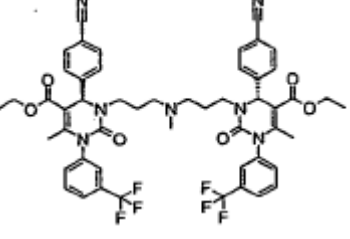
IMS = éter metilado industrial

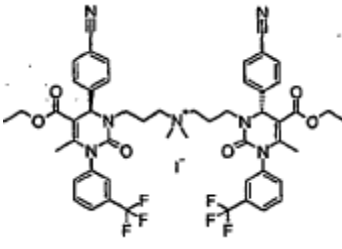
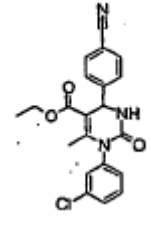
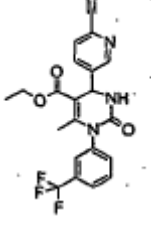
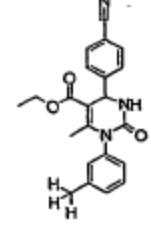
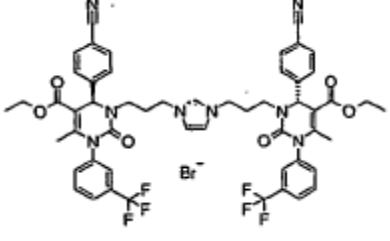
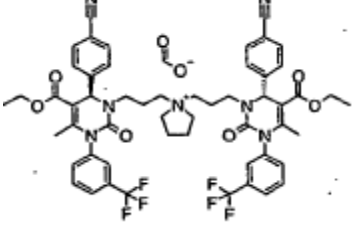
RT = temperatura ambiente

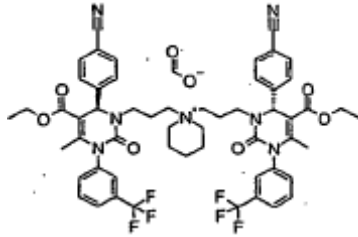
Tr = tiempo de retención

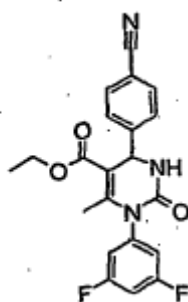
20 THF = tetrahidrofurano

Los siguientes intermedios se pueden preparar según la referencia dada:

Intermedio	Estructura	Referencia
1		WO2006/082412
2		WO2006/082412
3		WO2006/082412
4		WO2006/082412
5		WO2006/082412
6		WO2006/082412

Intermedio	Estructura	Referencia
7		WO2006/082412
8		WO2004/024700
9		WO2004/024700
10		WO2004/024700
11		WO2006/082412
12		WO2006/082412

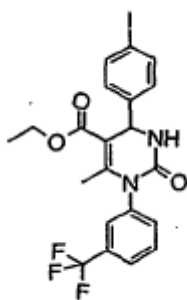
Intermedio	Estructura	Referencia
13		WO2006/082412

Intermedio 14

5 Se suspendió ácido polifosfórico (17,2 g) en THF (90 ml) y se agitó mecánicamente mientras se añadían 3,5-difluorofenilurea (5,40 g, 31,4 mmol), 4-cianobenzaldehído (4,94 g, 37,6 mmol) y acetoacetato de etilo (3,97 ml, 31,4 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 17 h, y después se dejó a temperatura ambiente durante 48 h. Se separó el disolvente a presión reducida y el residuo se sometió a reparto entre agua y EtOAc. Se lavó la capa orgánica con agua, solución acuosa de carbonato de sodio, agua y después salmuera y se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. La espuma resultante se purificó en dos lotes sobre un cartucho Biotage™ de cromatografía rápida (90 g), con carga en DCM y eluyendo con EtOAc al 17,5-20-25 % en iso-hexano. Se trituró la espuma así obtenida con iso-hexano/Et₂O, después se recogió como un sólido blanco por filtración, se sometió a un lavado de desplazamiento con iso-hexano:Et₂O 2:1 y se secó en una estufa de vacío.

Rendimiento: 6,63 g (53 %)

LC-MS (Método 1): Tiempo de retención = 3,55 min, m/z = 398 [M+H]⁺

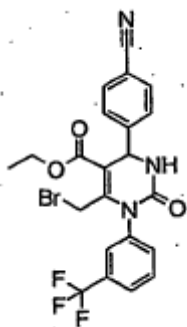
15 Intermedio 15

Se preparó el Intermedio 15 a partir de 4-yodobenzaldehído, acetoacetato de etilo y 3-(trifluorometil)fenilurea utilizando un método similar al utilizado en la preparación del Intermedio 14.

Rendimiento: (25 %)

20 LC-MS (Método 1): Tiempo de retención = 4,17 min, m/z = 531 [M+H]⁺

Intermedio 16



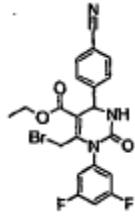
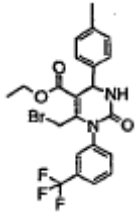
5 Se disolvió el Intermedio 1 (5,00 g, 11,7 mmol) en cloroformo (140 ml) y se añadió bromo (1,87 g, 11,7 mmol) gota a gota con agitación. Después de 30 min, se añadieron unas gotas más de bromo hasta que permaneció el color naranja. Por evaporación de los materiales volátiles se obtuvo una espuma amarilla.

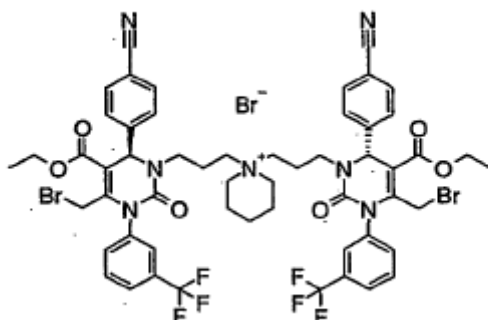
Rendimiento: cuantitativo

LC-MS (Método 2): Tiempo de retención = 3,82 min, $m/z = 508/510 [M+H]^+$

Los siguientes intermedios se prepararon de manera similar:

Intermedio	Estructura	Intermedio precursor	Rendimiento (%)	LC-MS Tr (min)	Masas $[M + H]^+$
				Método 1	
17		8	94	3,78	474/476
18		9	100	3,72	550/552 $[M + H_3CN]^+$
19		10	100	3,77	454/456

Intermedio	Estructura	Intermedio precursor	Rendimiento (%)	LC-MS Tr (min)	Masas [M + H] ⁺
				Método 1	
20		14	100	3,70	476/478
21		15	100	4,31	609/611

Intermedio 22

5 Se disolvió el Intermedio 13 (32 mg, 0,029 mmol) en cloroformo (2 ml) y se añadió bromo (4 gotas). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 1 h, tras lo cual se evaporaron los materiales volátiles. Se obtuvo el producto como una espuma crema.

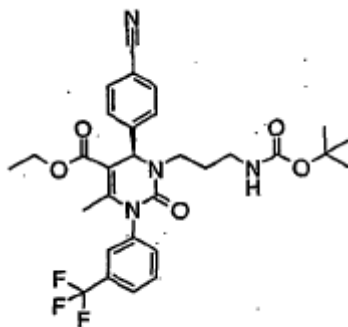
Rendimiento: cuantitativo

LC-MS (Método 2): Tiempo de retención = 3,35 min, m/z = 1182 [M]⁺

Los siguientes intermedios se prepararon de manera similar:

10

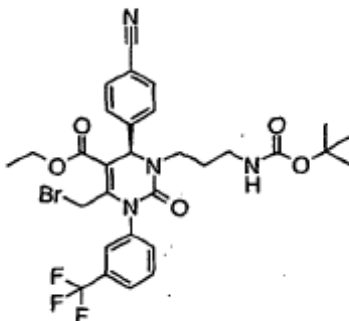
	Estructura	Intermedio precursor	Rendimiento (%)	LC-MS Tr (min)	Masas ion
				Método 2	
23		4	100	4,60	1338 [M+H] ⁺
24		6	64	3,38	1128 [M+H] ⁺
25		7	100	3,45	1142 [M] ⁺
26		11	100	3,36	1165 [M] ⁺
27		12	100	3,40	1168 [M] ⁺
28		2	100	3,36	1228 [M] ⁺

Intermedio 29

5 Se disolvió el Intermedio 1 (1,00 g, 2,331 mmol) en DMF anhidra (25 ml) y se enfrió la solución a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ bajo argón. Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral) (93 mg, 2,331 mmol) y la mezcla de reacción se agitó hasta que cesó la efervescencia. Se añadió N-Boc-3-bromopropilamina (610 mg, 2,563 mmol) y se continuó la agitación a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2,5 h más, tras lo cual se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado (60 ml) y EtOAc (60 ml). Se separó la capa orgánica y se extrajo después la solución acuosa con EtOAc (60 ml). Se reunieron los extractos orgánicos y se lavaron con agua (50 ml) y salmuera saturada (30 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron. Se purificó el residuo sobre un cartucho Isolute™ Si II eluyendo con EtOAc al 0-30 % en pentano para dar el producto como un aceite amarillo pálido.

10 Rendimiento: 783 mg (57 %)

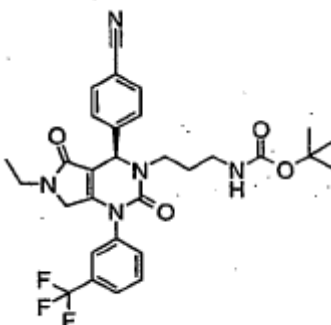
LC-MS (Método 2): Tiempo de retención = 4,31 min, $m/z = 585\text{ [M-H]}^-$

Intermedio 30

15 Se disolvió el Intermedio 29 (776 mg, 1,32 mmol) en DCM (20 ml) y se añadió N-bromosuccinimida (236 mg, 1,32 mmol). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 1,5 h y después se diluyó la mezcla con DCM (80 ml), se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (50 ml), agua (50 ml) y salmuera (30 ml), y se secó (Na_2SO_4). Por evaporación se obtuvo una goma de color amarillo pálido.

Rendimiento: cuantitativo

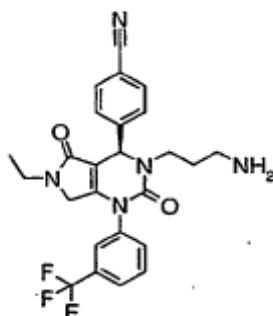
20 LC-MS (Método 2): Tiempo de retención = 4,36 min, $m/z = 565/567\text{ [M-Boc+2H]}^+$

Intermedio 31

5 Se disolvió el Intermedio 30 (731 mg, 1,099 mmol) en acetonitrilo (20 ml) y se añadieron hidrogenocarbonato de sodio (277 mg, 3,297 mmol) y etilamina 2 M en THF (0,8 ml, 1,65 mmol). Se calentó la mezcla a 80 °C durante 3,5 h, se dejó enfriar, se filtró y se evaporó. El residuo se sometió a reparto entre DCM (70 ml) y agua (50 ml). Se separó la capa orgánica y se evaporó, y el producto crudo se purificó sobre un cartucho Isolute™ Si II (10 g) eluyendo con EtOAc al 40-80 % en pentano para dar el producto como una espuma crema.

Rendimiento: 297 mg (46 %)

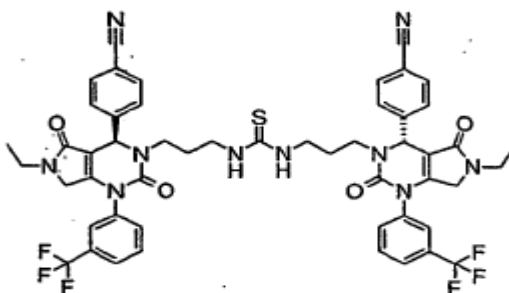
LC-MS (Método 2): Tiempo de retención = 3,71 min, m/z = 582 [M-H]⁻

10 Intermedio 32

15 Se disolvió el Intermedio 31 (292 mg, 0,501 mmol) en TFA al 20 % en DCM (20 ml). Después de 2 h se evaporaron los materiales volátiles y se disolvió el residuo en MeOH y se cargó sobre un cartucho Isolute™ SCX-2 (5 g) que había sido pretratado con MeOH. Después de pasar MeOH, el producto se eluyó con amoníaco 2 M en MeOH. Por evaporación de las fracciones activas en UV se obtuvo el producto puro como una goma de color amarillo pálido.

Rendimiento: 221 mg (91%)

LC-MS (Método 2): Tiempo de retención = 2,33 min, m/z = 484 [M+H]⁺

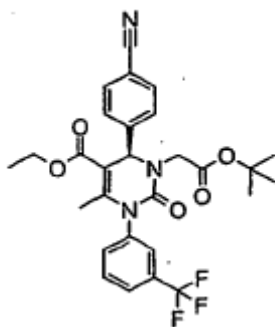
Intermedio 33

5 Se disolvió el Intermedio 32 (214 mg, 0,443 mmol) en DCM (10 ml) y se añadió 1,1'-tiocarbonildipiridona (51 mg, 0,222 mmol). Se dejó en reposo la solución a temperatura ambiente durante 48 h y después se trató con una amina unida a una resina durante 15 min. Después de filtrar, se evaporó el disolvente y el producto crudo se purificó sobre un cartucho Isolute™ Si II (5 g) eluyendo con MeOH al 0-5 % en EtOAc. Se reunieron las fracciones que contenían producto y se evaporaron, se disolvió el residuo en MeOH y se pasó a través de un cartucho Isolute™ SCX-2 (5 g), lavando después con metanol. Por evaporación se obtuvo una espuma blanca.

Rendimiento: 160 mg (36 %)

LC-MS (Método 2): Tiempo de retención = 3,91 min, $m/z = 1009 [M+H]^+$

Intermedio 34



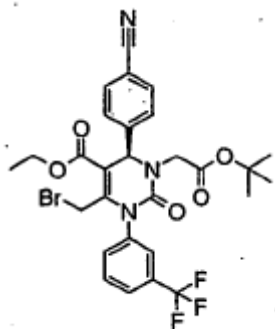
10

Se preparó el Intermedio 34 a partir del Intermedio 1 y bromoacetato de *tert*-butilo utilizando un procedimiento similar al utilizado en la síntesis del Intermedio 29.

Rendimiento: (80 %)

LC-MS (Método 2): Tiempo de retención = 4,31 min, $m/z = 488 [M+H-tBu]^+$

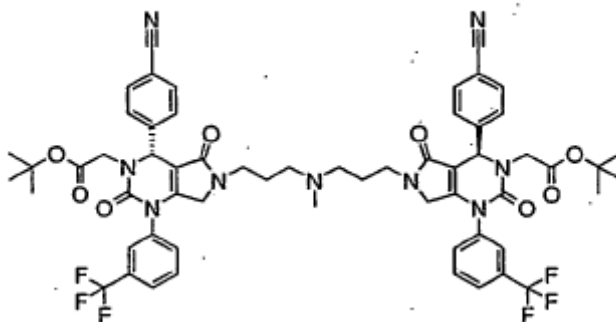
15 Intermedio 35



Se preparó el Intermedio 35 a partir del Intermedio 34 utilizando un método similar al utilizado en la preparación del Intermedio 30.

Rendimiento: (41 %)

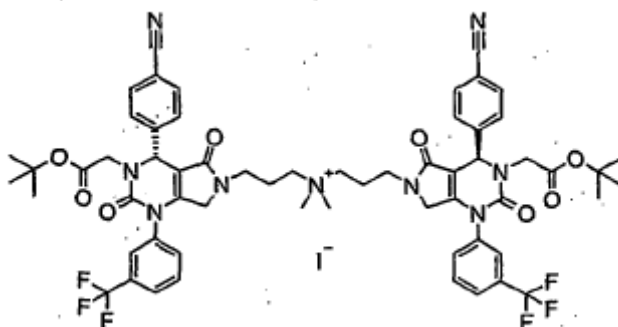
20 LC-MS (Método 2): Tiempo de retención = 4,41 min, $m/z = 566/568 [M+H-tBu]^+$

Intermedio 36

5 Una solución del Intermedio 35 (467 mg, 0,751 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se trató con N,N-bis(3-aminopropil)metilamina (54 mg, 0,375 mmol) e hidrogenocarbonato de sodio (252 mg, 3,00 mmol). Se calentó la reacción a 80 °C durante 3,5 h. Después de dejar que se enfriara la mezcla, se filtró y se evaporó el filtrado. Por cromatografía utilizando un cartucho Isolute™ Si II (10 g), y eluyendo con MeOH al 1-20 % en EtOAc, se obtuvo el producto puro como un sólido blanco.

Rendimiento: 182 mg (43 %)

LC-MS (Método 2): Tiempo de retención = 3,22 min, m/z = 1136 [M+H]⁺

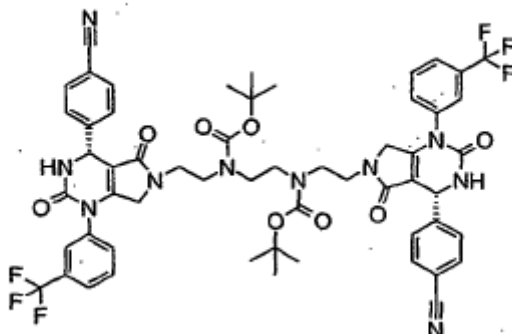
10 Intermedio 37

15 Se disolvió el Intermedio 36 (177 mg, 0,156 mmol) en una mezcla de DCM (30 ml) y yodometano (8 ml). Después de dejar a temperatura ambiente durante 3 días se evaporaron los materiales volátiles y se recogió el residuo en acetonitrilo (13 ml). Se añadieron yodometano (4 ml) e hidrogenocarbonato de sodio (39 mg, 0,468 mmol) y se calentó la mezcla a 80 °C a reflujo. Después de 17 h se evaporaron los materiales volátiles y el residuo se sometió a reparto entre DCM (50 ml) y agua (50 ml). Se separó la fase orgánica y se secó (Na₂SO₄). Por evaporación se obtuvo una espuma beige.

Rendimiento: 181 mg (91 %)

LC-MS (Método 2): Tiempo de retención = 3,20 min, m/z = 1150 [M]⁺

20

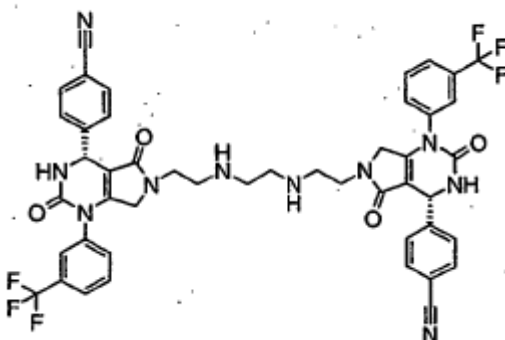
Intermedio 38

5

Se preparó el Intermedio 38 a partir del Intermedio 16 y 0,5 equivalentes de éster *tert*-butílico del ácido (2-aminoetil){2-[(2-aminoetil)*tert*-butoxicarbonilamino]etil}carbámico por un método similar al utilizado en la síntesis del intermedio 36.

Rendimiento: (61 %)

LC-MS (Método 2): Tiempo de retención = 3,58 min, $m/z = 1009 [M+H]^+$

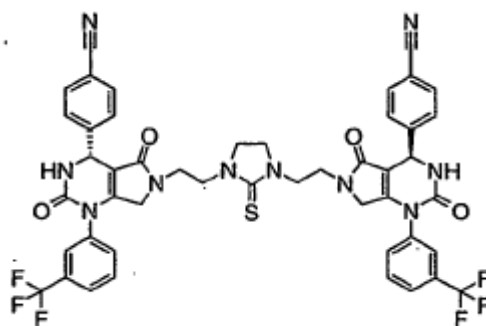
Intermedio 39

10

Se separaron los grupos protectores de *tert*-butiloxicarbonilo en el Intermedio 39 utilizando un procedimiento análogo al descrito para la desprotección del Intermedio 31.

Rendimiento: (89 %)

LC-MS (Método 2): Tiempo de retención = 2,17 min, $m/z = 909 [M+H]^+$

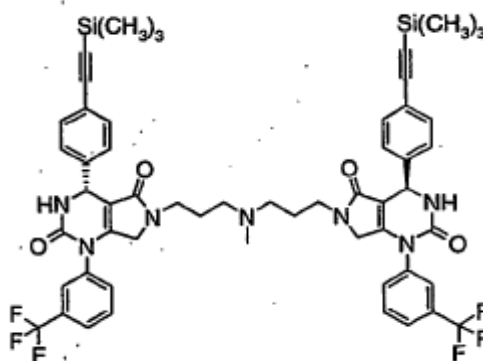
Intermedio 40

Una solución del Intermedio 39 (219 mg, 0,241 mmol) y 1,1'-tiocarbonildipiridona (28 mg, 0,121 mmol) en DCM (10 ml) se dejó estar a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadió otra porción de 1,1'-tiocarbonildipiridona (20 mg, 0,086 mmol) y, después de 4 h, se trató la mezcla de reacción con una resina aminada. Se agitó la mezcla durante 15 min, se filtró y se cargó en un cartucho Isolute™ SCX-2 (10 g) que había sido acondicionado con MeOH. Se pasó MeOH a través del cartucho y se evaporó el eluyente. Se cromatografió el sólido blanco sobre un cartucho Isolute™ Si II (10 g) eluyendo con MeOH al 0-10 % en EtOAc. Por evaporación se obtuvo un sólido blanco.

Rendimiento: 150 mg (66 %)

LC-MS (Método 2): Tiempo de retención = 3,00 min, $m/z = 951 [M+H]^+$

Intermedio 41



10

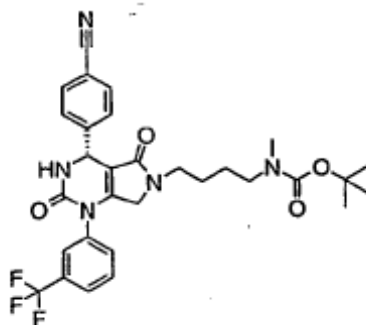
Se degasificó una solución del Ejemplo 23 (130 mg, 0,117 mmol) en trietilamina (0,5 ml) y DMF (0,5 ml) antes de que se añadieran (trimetilsilil)acetileno (34 μ l, 0,235 mmol), yoduro de cobre (I) (1,7 mg, 3 % en moles) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (8,4 mg, 5 % en moles) después se agitó y se calentó a 115 °C bajo argón durante 2 h. La mezcla enfriada se vertió sobre ácido sulfúrico diluido (25 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Se lavaron estos extractos con salmuera (10 ml) antes de que la fase orgánica fuera aislada, secada ($MgSO_4$), filtrada y concentrada a vacío. Se realizó la purificación utilizando un cartucho Isolute™ Si II eluyendo con un gradiente de MeOH al 0-10 % en DCM. Se aisló el producto como un sólido crema.

15

Rendimiento: 48 mg (39%)

LC-MS (Método 1): Tiempo de retención = 3,36 min, $m/z = 1050 [M+H]^+$

20 Intermedio 42

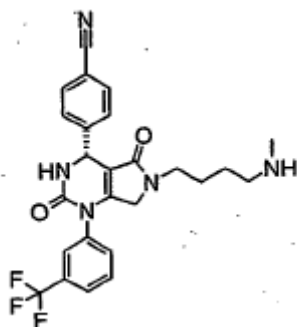


25

Una solución del Intermedio 16 (200 mg, 0,394 mmol) y éster *tert*-butilico del ácido (3-aminobutil)metilcarbámico (370 mg, 1,83 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se calentó a 40 °C durante 2 h. Se evaporó el disolvente y se disolvió el residuo en MeOH y se cargó sobre un cartucho Isolute™ SCX-2 (5 g) que había sido acondicionado con MeOH. Se hizo pasar MeOH por el producto.

Rendimiento: 225 mg (98 %)

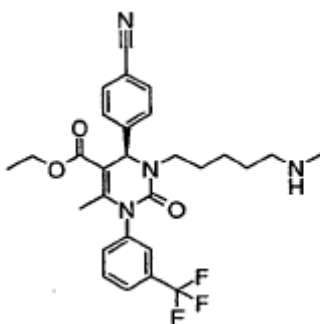
LC-MS (Método 2): Tiempo de retención = 3,63 min, $m/z = 484 [M+H-Boc]^+$

Intermedio 43

Se desprotegió el Intermedio 42 de manera similar al Intermedio 31.

Rendimiento: (94 %)

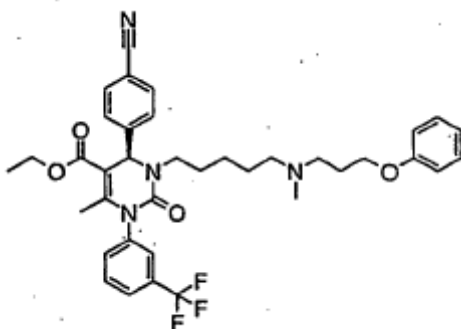
5 LC-MS (Método 2): Tiempo de retención = 2,11 min, $m/z = 484 [M+H]^+$

Intermedio 44

10 Se disolvió el Intermedio 3 (219 mg, 0,379 mmol) en acetonitrilo (13 ml) y se añadió una solución 2 M de metilamina en THF (2 ml). Se calentó la solución a 50 °C durante 3 h y después se dejó estar la solución a temperatura ambiente durante 3 días. Se evaporaron los materiales volátiles y el residuo se sometió a reparto entre DCM (100 ml) y agua (80 ml). Se separó la capa orgánica y se secó (Na_2SO_4). Por evaporación se obtuvo una espuma blanca.

Rendimiento: 170 mg (85 %)

LC-MS (Método 2): Tiempo de retención = 2,67 min, $m/z = 529 [M+H]^+$

Intermedio 45

15

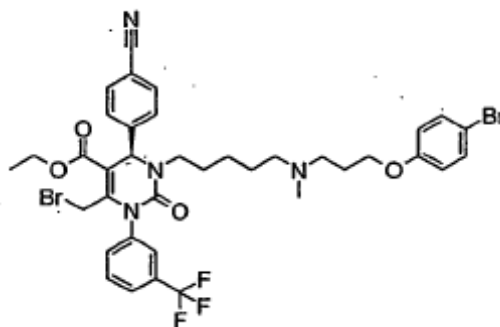
Una solución del Intermedio 44 (165 mg, 0,313 mmol) y bromuro de fenoxipropilo (67 mg, 0,313 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se trató con hidrogenocarbonato de sodio (53 mg, 0,626 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80° C durante 4 días. Se decantó la solución sobre un cartucho Isolute™ SCX-2 (5 g) que había sido acondicionado con

MeOH. Se lavó el cartucho con MeOH y después se eluyó el producto con NH_3 2 M en MeOH. Por evaporación se obtuvo una goma incolora.

Rendimiento: 105 mg (51 %)

LC-MS (Método 1): Tiempo de retención = 2,98 min, $m/z = 663$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

5 Intermedio 46

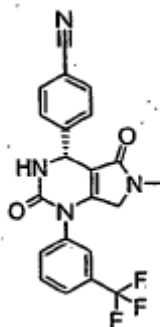


Una solución del Intermedio 45 (100 mg, 0,151 mmol) en cloroformo (6 ml) se trató con bromo (10 μl). Después de 1 h se añadió otra porción de bromo (20 μl). Se evaporaron los materiales volátiles para dar el producto di-bromado.

Rendimiento: cuantitativo

10 LC-MS (Método 2): Tiempo de retención = 3,12 min, $m/z = 821$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 1



15 A una solución del Intermedio 16 (200 mg, 0,394 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se añadieron una solución 2 M de metilamina en THF (197 μl , 0,394 mmol) e hidrogenocarbonato de sodio (165 mg, 1,97 mmol). Se calentó la solución a 80 °C durante 16 h y después se filtró la mezcla. Se purificó el producto por HPLC Sistema 1 y las fracciones que contenían el material puro se reunieron y se secaron por congelación. Se obtuvo el producto como un sólido amarillo.

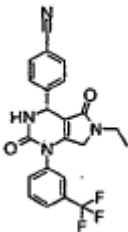
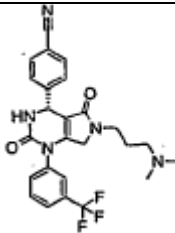
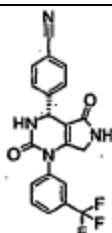
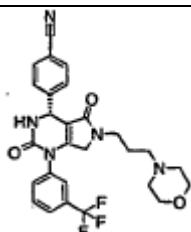
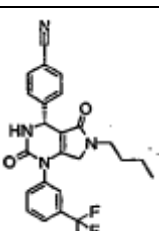
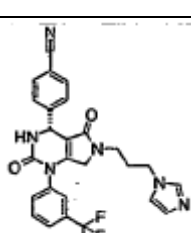
Rendimiento: 62 mg (38 %)

LCMS (Método 3): Tiempo de retención = 8,67 min, $m/z = 413$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

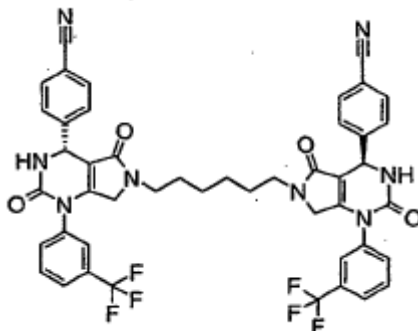
20 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 2,73$ (s, 3H), 3,78 (d, 1H), 3,83 (d, 1H), 5,44 (d, 1H), 7,67-7,82 (m, 5H), 7,85-7,90 (m, 2H), 7,91 (m, 1H), 8,19 (d, 1H) ppm.

Los siguientes ejemplos se prepararon de manera similar a partir del Intermedio 16 y una amina:

Ejemplo	Estructura	Rendimiento (%)	LC-MS (Método 1)	
			Tr (min)	Masas $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo	Estructura	Rendimiento (%)	LC-MS (Método 1)	
			Tr (min)	Masas [M+H] ⁺
2		50	9,11	427,04
3		7	6,13	484,11
4		5	8,03	399,00
5		27	6,39	526,09
6		62	10,40	455,04
7		37	6,43	507,01

Ejemplo 8



5 A una solución de hexametildiamina (0,197 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se añadieron el Intermedio 16 (200 mg, 0,394 mmol) e hidrogenocarbonato de sodio (165 mg, 1,97 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y después se filtró la solución y se evaporó el disolvente. Se purificó el producto crudo por HPLC Sistema 1. Se reunieron las fracciones que contenían el producto y se secaron por congelación. Se obtuvo el producto como un sólido blanco.

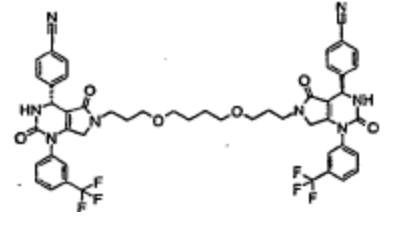
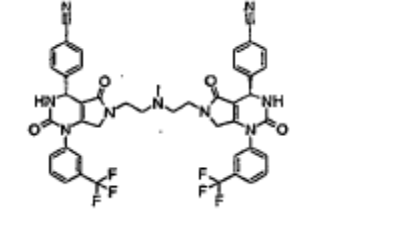
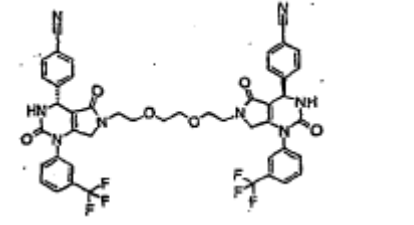
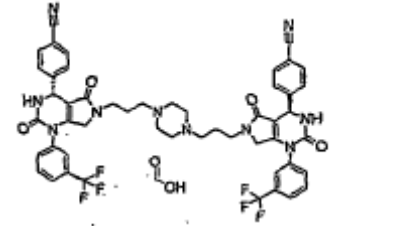
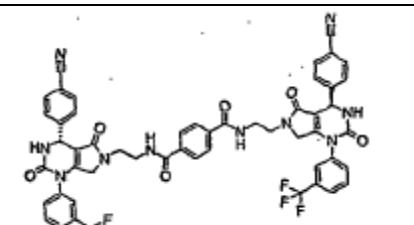
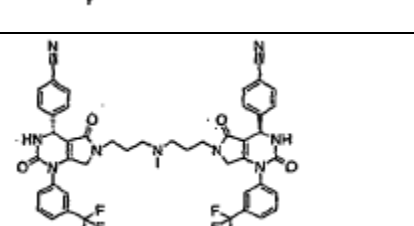
Rendimiento: 50 mg (29 %)

LCMS (Método 3): $m/z = 879 [M+H]^+$

10 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,09$ (br s, 4H); 1,29 (br s, 4H); 3,02-3,20 (m, 4H); 3,79 (s, 4H); 5,44 (d, 2H); 7,68-7,92 (m, 16H); 8,19 (d, 2H) ppm.

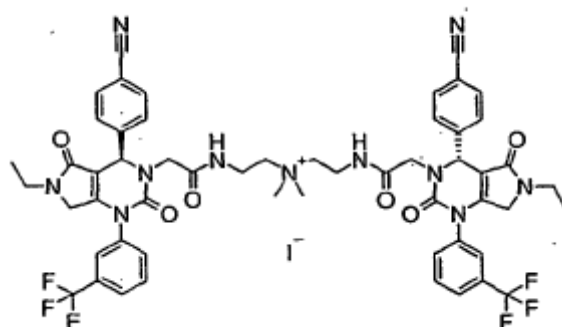
Análogamente al procedimiento del Ejemplo 8, se prepararon los siguientes compuestos a partir del intermedio indicado y de la diamina apropiada:

Ejemplo	Estructura	Intermedio precursor	Rendimiento (%)	LC-MS Tr (min)	Masas $[M+H]^+$
9		16	4	10,3 (Método 3)	836,9
10		16	28	12,49 (Método 3)	935,06
11		16	34	10,56 (Método 3)	983,02

Ejemplo	Estructura	Intermedio precursor	Rendimiento (%)	LC-MS Tr (min)	Masas [M+H] ⁺
12		16	29	11,09 (Método 3)	966,96
13		16	15	7,86 (Método 3)	879,99
14		16	28	10,26 (Método 3)	911,00
15		16	19	7,66 (Método 3)	963,06
16		16	13	9,57 (Método 3)	1012,95
17		16	6	8,02 (Método 3)	908,04

Ejemplo	Estructura	Intermedio precursor	Rendimiento (%)	LC-MS Tr (min)	Masas [M+H] ⁺
18		16	55	8,08 (Método 3)	894,48
19		17	61	7,56 (Método 3)	840,48
20		18	54	7,31 (Método 4)	910,47
21		19	66	6,95 (Método 4)	800,46
22		20	59	7,36 (Método 3)	844,51
23		21	60	9,02 (Método 3)	1110,38

Ejemplo 24



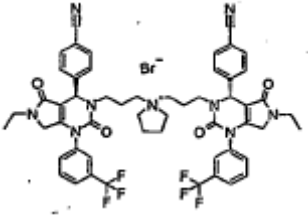
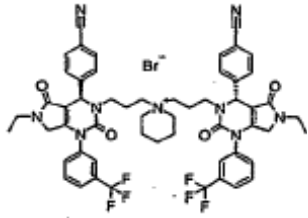
5 A una solución del Intermedio 28 en acetonitrilo (5 ml) se añadieron NaHCO_3 (92 mg, 1,10 mmol) y etilamina 2 M en THF (220 μl , 0,44 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 80 °C durante 3,5 h. Se añadió una cantidad adicional de etilamina 2 M en THF (220 μl , 0,44 mmol) y se calentó la mezcla a 80 °C durante 4 h. Se filtró la mezcla y se evaporaron los materiales volátiles. Se purificó el producto crudo utilizando HPLC Sistema 1 y se reunieron las fracciones y se secaron por congelación para dar el producto, que se purificó después utilizando HPLC Sistema 1. Se reunieron las fracciones puras y se secaron por congelación para dar el producto como un sólido crema.

Rendimiento: 16 mg (7 %)

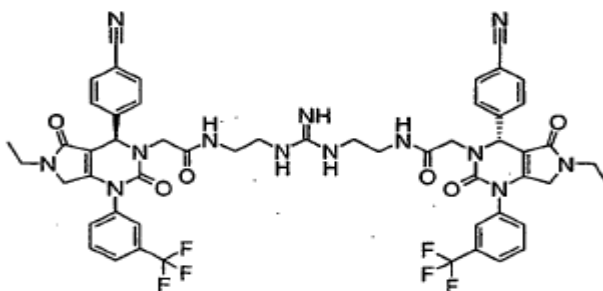
10 LC-MS (Método 3): Tiempo de retención = 8,69 min, $m/z = 1064,06 [M]^+$

Los siguientes ejemplos se prepararon de manera similar:

	Estructura	Intermedio precursor	Rendimiento (%)	LC-MS Tr (min)	Masas $[M+H]^+$ o $[M]^+$
25		24	49	2,70 (Método 2)	964
26		25	7	9,33 (Método 3)	978,22
27		26	42	8,92 (Método 4)	1001,50

	Estructura	Intermedio precursor	Rendimiento (%)	LC-MS Tr (min)	Masas [M+H] ⁺ o [M] ⁺
28		27	37	8,99 (Método 4)	1004,52
29		22	25	9,05 (Método 4)	1018,53

Ejemplo 30

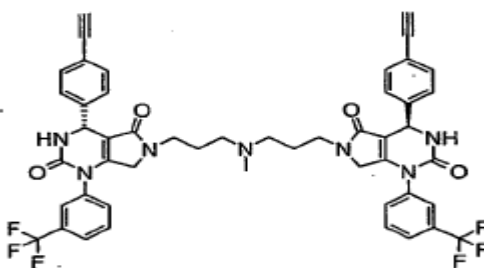


5 Se disolvió el Intermedio 23 (195 mg, 0,146 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y se añadieron NaHCO₃ (61 mg, 0,73 mmol) y etilamina 2 M en THF (1,5 ml, 2,917 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 80 °C durante 4 h y después se filtró y se evaporó. Se disolvió el residuo en MeOH (12 ml) y se añadió una solución de K₂CO₃ (242 mg, 1,75 mmol) en agua (5 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente y después de 30 min se añadieron EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). Se aisló la solución orgánica, se lavó con salmuera (30 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. Se purificó el producto crudo utilizando HPLC Sistema 1 y se secó por congelación para dar el producto como un sólido crema pálido.

10 Rendimiento: 49 mg (31 %)

LC-MS (Método 3): Tiempo de retención = 8,96 min, m/z = 1078,08 [M+H]⁺

Ejemplo 31

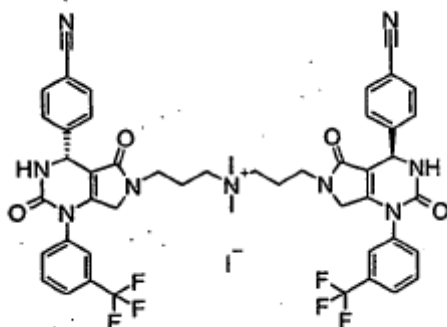


Se añadió una solución de fluoruro de tetra-n-butilamonio (1 M en THF, 45 μ l, 0,045 mmol) a una solución en agitación del Intermedio 41 (45 mg, 0,043 mmol) en THF (2 ml) a temperatura ambiente. Se separó el disolvente a vacío después de 1,5 h, se añadió agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (2 \times 25 ml). Se lavaron estos extractos con salmuera (10 ml) antes de que la fase orgánica se aislara, se secara ($MgSO_4$), se filtrara y se concentrara a vacío. Por purificación utilizando un cartucho Isolute™ Si II, utilizando un gradiente de MeOH al 0-10 % en DCM, se obtuvo un sólido crema. La purificación adicional utilizando HPLC Sistema 2, seguida por el aislamiento utilizando un cartucho SCX-2 lavado cuidadosamente con MeOH antes de que el producto se recuperara con amoníaco 2 M en MeOH, se obtuvo el compuesto del título como un sólido casi blanco.

Rendimiento: 17 mg (43 %)

10 LC-MS (Método 3): Tiempo de retención = 8,53 min, m/z 906,28 $[M+H]^+$

Ejemplo 32



A una solución del Ejemplo 17 (50 mg, 0,055 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se añadieron un exceso de yodometano (500 μ l) e hidrogenocarbonato de sodio (14 mg, 0,16 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 h y después se evaporó a vacío. Se purificó el producto crudo por HPLC Sistema 1. Se reunieron las fracciones que contenían el producto y se secaron por congelación.

Rendimiento: 31 mg (54 %)

LCMS (Método 3): m/z = 922,08 $[M]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,71 (br m, 4H); 2,82 (s, 6H); 2,99-3,30 (m, 8H); 3,81 (s, 4H); 5,40 (d, 2H); 7,61-7,90 (m, 16H); 8,21 (d, 2H) ppm.

Los siguientes ejemplos se prepararon utilizando un procedimiento similar:

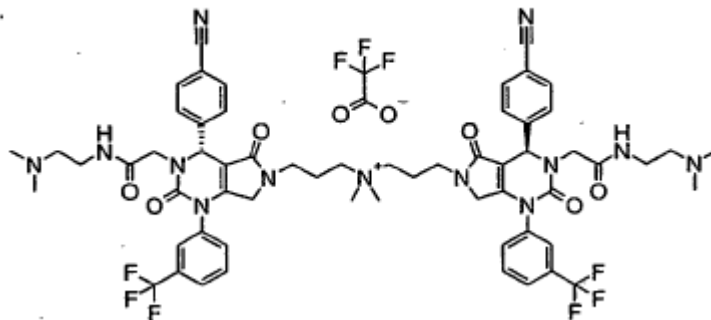
	Estructura	Precursor	Rendimiento (%)	LC-MS Tr (min)	Masas $[M]^+$
33		Ejemplo 13	32	7,90	894,04
34		Ejemplo 19	57	7,44 (Método 3)	854,33

Se trató el Intermedio 37 (175 mg, 0,137 mmol) con una mezcla de TFA (5 ml) y DCM (15 ml). Se dejó estar la solución a temperatura ambiente durante 3 h y después se evaporaron los materiales volátiles. Se disolvió el residuo en una pequeña cantidad de DCM y se añadió éter dietílico. El sólido crema que precipitó se filtró y se secó.

Rendimiento: 150 mg (95 %)

5 LC-MS (Método 3): Tiempo de retención = 8,39 min, $m/z = 1038,09 [M]^+$

Ejemplo 42

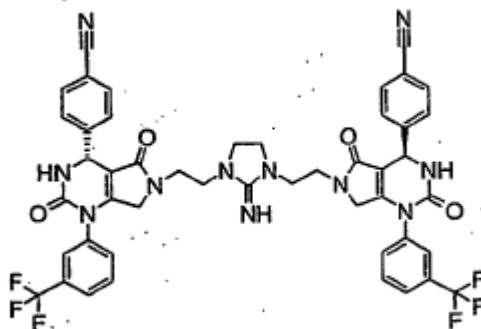


10 Se disolvieron el Ejemplo 41 (130 mg, 0,133 mmol), N,N-dimetiletilendiamina (30 mg, 0,399 mmol) y DIPEA (146 μ l, 1,13 mmol) en DMF (7 ml) y se añadió HATU (94 mg, 0,249 mmol). Se dejó estar la solución a temperatura ambiente durante 30 min y se evaporó la DMF. Se trató el residuo con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml) y se extrajo con DCM (3 x 80 ml). Por evaporación de los extractos orgánicos se obtuvo una goma de color amarillo pálido que se purificó utilizando HPLC Sistema 1. Las fracciones puras se secaron por congelación para dar la sal bis-formiato como un sólido blanco.

Rendimiento: 96 mg (61 %)

15 LC-MS (Método 3): Tiempo de retención = 5,99 min, $m/z = 589,75 [M]^{2+}/2$

Ejemplo 43

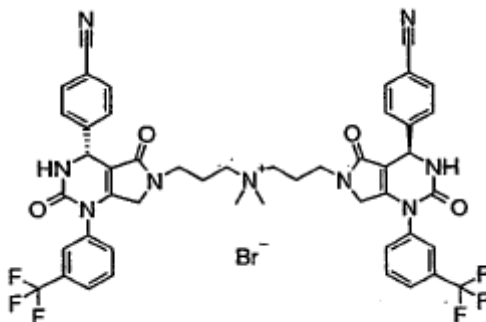


Se preparó el Ejemplo 43 a partir del intermedio 40 utilizando un procedimiento similar al utilizado en la síntesis del Ejemplo 39. Se purificó el producto utilizando HPLC Sistema 1 y se obtuvo como la sal formiato.

20 Rendimiento: (20 %)

LC-MS (Método 3): Tiempo de retención = 8,03 min, $m/z = 934,47 [M+H]^+$

Ejemplo 44



5 Se disolvió el Ejemplo 17 (6,28 g, 6,92 mmol) en acetonitrilo (100 ml) y se añadió una solución al 30 % de bromometano en acetonitrilo (60 ml). Se calentó la solución a 80 °C en un tubo de metal sellado. Después de 24 h se redujo el disolvente hasta aproximadamente la mitad de su volumen y después se diluyó con agua. Se secó la solución por congelación para dar un sólido crema.

Rendimiento: cuantitativo

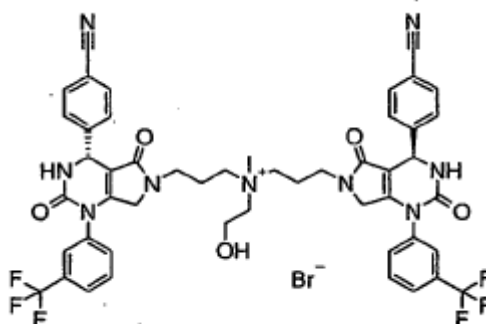
LC-MS (Método 3): Tiempo de retención = 7,92 min, m/z = 922,37 [M]⁺

10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,71 (br m, 4H); 2,82 (s, 6H); 2,99-3,30 (m, 8H); 3,81 (s, 4H); 5,40 (d, 2H); 7,61-7,90 (m, 16H); 8,21 (d, 2H) ppm.

Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera similar:

	Estructura	Precursor	Rendimiento (%)	LC-MS Tr (min)	Masas [M] ⁺
45		Ejemplo 13	100	7,71 (Método 4)	894,19
46		Ejemplo 3	100	5,87 (Método 4)	498,28
47		Ejemplo 25	32	9,30 (Método 3)	978,42

Ejemplo 48



5 Se disolvieron el Ejemplo 17 (150 mg, 0,165 mmol) y 2-bromoethanol (420 mg, 1,65 mmol) en acetonitrilo (2 ml) y se calentó la solución a 80 °C durante 120 h. Se evaporaron los materiales volátiles y se purificó el producto utilizando HPLC Sistema 3. Se reunieron las fracciones puras y se secaron por congelación para dar un sólido crema.

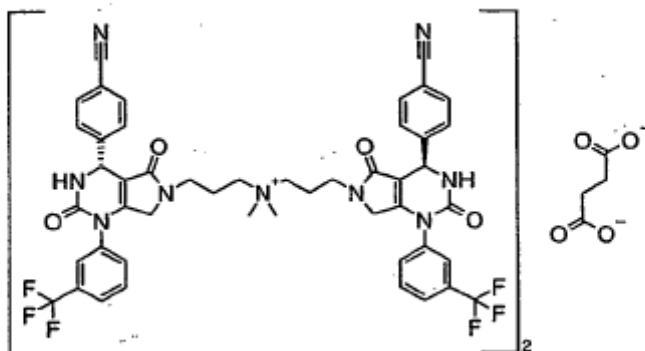
Rendimiento: 42 mg (25 %)

LC-MS (Método 4): Tiempo de retención = 7,67 min, m/z = 952,34 [M]⁺

Se prepararon los siguientes ejemplos utilizando un procedimiento similar a partir del Intermedio 17 y un haluro de alquilo:

	Estructura	Rendimiento (%)	LC-MS Tr (min) (Método 4)	Masas [M+H] ⁺ o [M] ⁺
49		13	8,52	966,18
50		20	7,62	965,33

Ejemplo 51



Se añadió una solución de ácido succínico (5,9 mg, 0,0499 mmol) en agua (2 ml) a un tubo que contenía óxido de plata (I) (11,6 mg, 0,0499 mmol). Se agitó la mezcla en la oscuridad durante 17 h antes de añadir una solución del Ejemplo 44 (100 mg, 0,0997 mmol) en THF (2 ml) y acetonitrilo (0,5 ml). Se continuó la agitación durante 3 días y después se filtró la mezcla. Se evaporó el filtrado y se purificó el residuo por HPLC Sistema 3. Se reunieron las fracciones puras y se secaron por congelación para dar un sólido de color amarillo pálido.

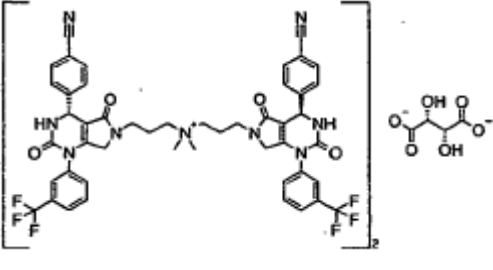
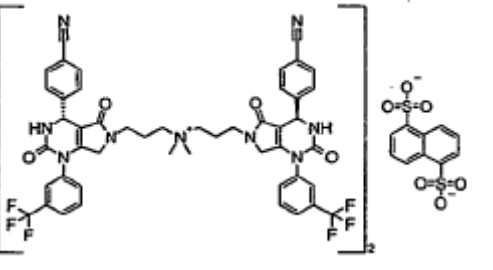
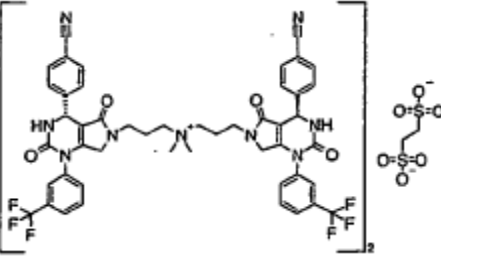
Rendimiento: 29 mg (30 %)

LC-MS (Método 4): Tiempo de retención = 7,70 min, $m/z = 922,33 [M]^+$

10 1H NMR (400 MHz, MeOD): $\delta = 1,84$ (br m, 8H); 2,45 (4H, s); 2,92 (s, 12H); 3,14 (m, 8H); 3,30 (m, 8H); 3,91 (m, parcialmente intercambiado con disolvente); 5,51 (s, 4H); 7,64-7,82 (m, 32H) ppm.

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar:

	Estructura	Rendimiento (%)	LC-MS Tr (min)	Masas $[M+H]^+$
52		45	7,76 (Método 4)	922,33
53		30	7,74 (Método 4)	922,33

	Estructura	Rendimiento (%)	LC-MS Tr (min)	Masas [M+H] ⁺
54		60	7,94 (Método 3)	922,45
55		40	8,01 (Método 3)	922,45
56		52	8,08 (Método 3)	922,45

Datos NMR:

Ejemplo 52

5 ¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ = 1,84 (br m, 8H); 2,92 (s, 12H); 3,14 (m, 8H); 3,30 (m, 8H); 3,91 (m, parcialmente intercambiado con disolvente); 5,51 (s, 4H); 6,60 (2H, s); 7,64-7,82 (m, 32H) ppm.

Ejemplo 53

¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ = 1,84 (br m, 8H); 2,92 (s, 12H); 3,14 (m, 8H); 3,30 (m, 8H); 3,91 (m, parcialmente intercambiado con disolvente); 5,51 (s, 4H); 6,18 (2H, s); 7,64-7,82 (m, 32H) ppm.

Ejemplo 54

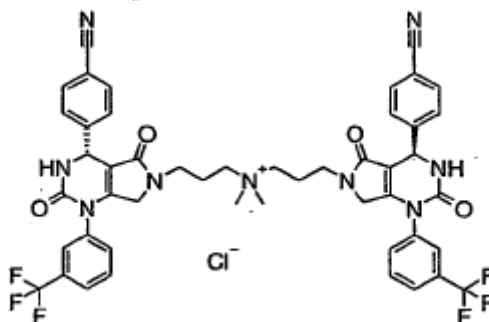
10 ¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ = 1,84 (br m, 8H); 2,92 (s, 12H); 3,14 (m, 8H); 3,30 (m, 8H); 3,91 (m, parcialmente intercambiado con disolvente); 4,22 (2H, s); 5,51 (s, 4H); 7,64-7,82 (m, 32H) ppm.

Ejemplo 55

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,71 (br m, 8H); 2,82 (s, 12H); 2,99-3,30 (m, 16H); 3,81 (s, 8H); 5,40 (d, 4H); 7,34 (dd, 2H); 7,61-7,90 (m, 16H); 8,12 (m, 4H); 8,81 (d, 2H) ppm.

15 Ejemplo 56

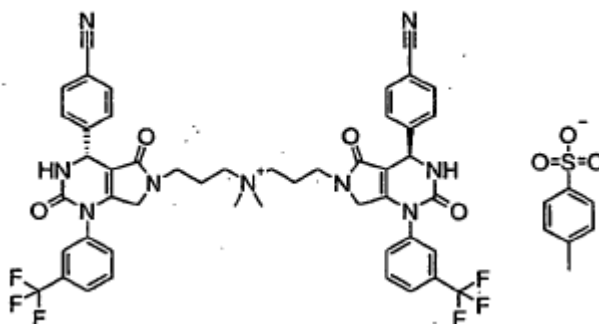
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,71 (br m, 8H); 2,56 (s, 4H); 2,82 (s, 12H); 2,99-3,30 (m, 16H); 3,81 (s, 8H); 5,40 (d, 4H); 7,61-7,90 (m, 32H); 8,21 (d, 4H) ppm.

Ejemplo 57

5 Se disolvió el Ejemplo 44 (100 mg, 0,0997 mmol) en MeOH (50 ml) y se cargó sobre un cartucho Isolute™ SCX-2 que había sido acondicionado con MeOH. Se pasó MeOH por el cartucho y después se eluyó el producto con HCl 1,25 M en MeOH (60 ml). Se evaporó el disolvente y se purificó el producto utilizando HPLC Sistema 3. Se reunieron las fracciones puras y se secaron por congelación para dar un sólido blanco.

Rendimiento: 35 mg (37 %)

LC-MS (Método 4): Tiempo de retención = 7,72 min, m/z = 922,22 [M]⁺

Ejemplo 58

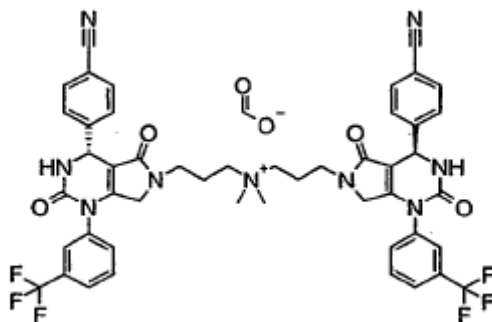
10

Se disolvió el Ejemplo 57 (956 mg, 0,998 mmol) en acetonitrilo (20 ml) y se añadió tosilato de sodio (290 mg, 1,50 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 80 °C bajo argón durante 17 h. Después de enfriar, se separó el sólido por filtración y se evaporó el filtrado. Se purificó el producto sobre un cartucho Isolute™ Al-N (10 g) eluyendo con MeOH al 0-6 % en DCM, y se obtuvo como un sólido crema.

15 Rendimiento: 5,03 (46 %)

LC-MS ((Método 3): Tiempo de retención = 7,97 min, m/z = 922,38 [M]⁺

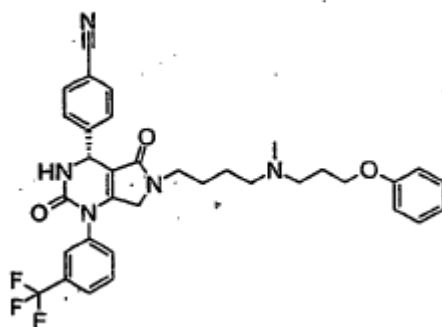
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,71 (br m, 4H); 2,24 (s, 3H); 2,82 (s, 6H); 2,99-3,30 (m, 8H); 3,81 (s, 4H); 5,40 (d, 2H); 7,10 (d, 2H); 7,43 (d, 2H); 7,61-7,90 (m, 16H); 8,21 (d, 2H) ppm.

Ejemplo 59

Se pasó el Ejemplo 32 a través de HPLC Sistema 5. Se reunieron las fracciones puras y se secaron por congelación para dar un sólido casi blanco.

5 LC-MS (Método 3): Tiempo de retención = 7,86 min, $m/z = 922,15 [M]^+$

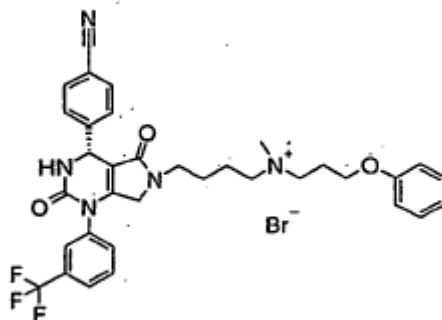
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,71$ (br m, 4H); 2,82 (s, 6H); 2,99-3,30 (m, 8H); 3,81 (s, 4H); 5,40 (d, 2H); 7,61-7,90 (m, 16H); 8,21 (d, 2H); 8,27 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 60

10 Se preparó el Ejemplo 60 a partir del Intermedio 43 utilizando un método similar al utilizado en la síntesis del Intermedio 45.

Rendimiento: (36 %)

LC-MS (Método 4): Tiempo de retención = 7,49 min, $m/z = 618,34 [M+H]^+$

Ejemplo 61

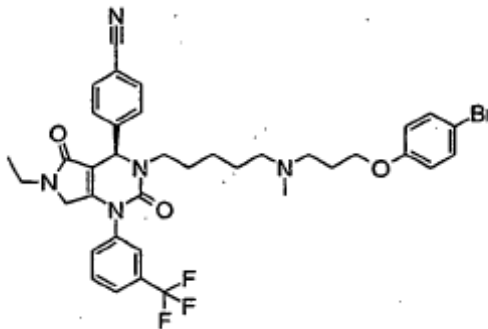
15

Se preparó el Ejemplo 61 a partir del Ejemplo 60 utilizando un procedimiento similar al utilizado en la síntesis del Ejemplo 44.

Rendimiento: cuantitativo

LC-MS (Método 3): Tiempo de retención = 7,87 min, m/z = 632,29 [M]⁺

Ejemplo 62

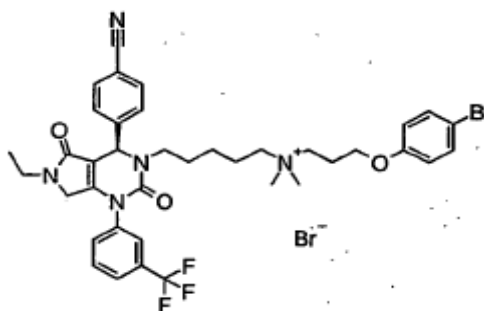


- 5 Una solución del Intermedio 46 (124 mg, 0,151 mmol) en acetonitrilo (6 ml) se trató con una solución 2 M de etilamina en THF (755 μ l, 1,51 mmol). Se dejó estar la solución a temperatura ambiente durante 17 h. Por evaporación del disolvente se obtuvo un residuo que se purificó usando HPLC Sistema 2.

Rendimiento: 24 mg (48 %)

LC-MS (Método 4): Tiempo de retención = 8,74 min, m/z = 738,35/740,30 [M+H]⁺

10 Ejemplo 63

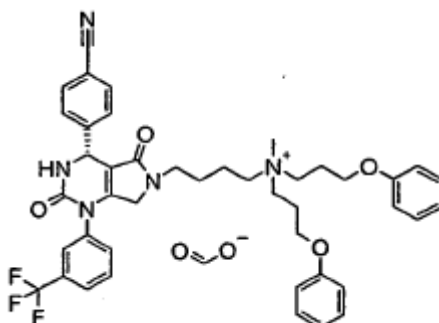


Se preparó el Ejemplo 63 a partir del Ejemplo 62 utilizando un método análogo al utilizado en la preparación del Ejemplo 44.

Rendimiento: cuantitativo

- 15 LC-MS (Método 3): Tiempo de retención = 9,11 min, m/z = 752,31/754,31 [M]⁺

Ejemplo 64

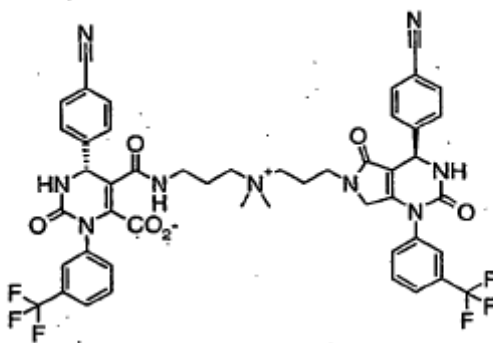


Se obtuvo el Ejemplo 64 durante la síntesis del Ejemplo 60. Tuvo lugar el intercambio del contraión durante la HPLC (Sistema 2).

Rendimiento: (9 %)

LC-MS (Método 4): Tiempo de retención = 8,72 min, m/z = 752,46 [M]⁺

5 Ejemplo 65

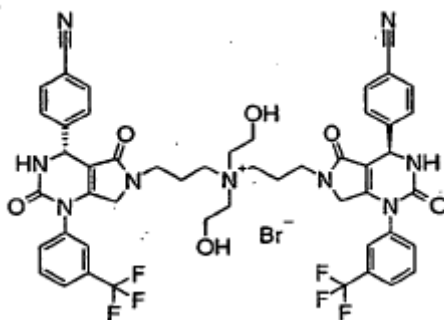


Una solución del Ejemplo 44 (50 mg, 0,0499 mmol) en agua (1 ml) y THF (1 ml) se trató con óxido de plata (I) (5,76 mg, 0,0248 mmol). Después de 18 h, se filtró la mezcla y se trató el filtrado con ácido succínico (2,94 mg, 0,0248 mmol). Después de 1 h se purificó la mezcla utilizando HPLC Sistema 4. Se obtuvo el producto como un sólido blanco.

10 Rendimiento: 10 mg (20 %)

LC-MS (Método 4): Tiempo de retención = 3,19 min, m/z = 954,19 [M+H]⁺

Ejemplo 66



15 Se disolvieron el Ejemplo 18 (30 mg, 0,0335 mmol) y 2-bromoetanol (92 mg, 0,774 mmol) en acetonitrilo (5 ml) en presencia de carbonato de sodio (62 mg, 0,774 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 80 °C durante 48 h con agitación. Se filtró la suspensión y se concentró y se purificó el residuo utilizando HPLC Sistema 3. Se reunieron las fracciones que contenían el producto y se secaron por congelación para obtener un polvo blanco esponjoso.

Rendimiento: 14 mg (39 %)

LC-MS (Método 3): Tiempo de retención = 7,84 min, m/z = 982,42 [M]⁺

20 Ensayos biológicos

Los compuestos de la invención se ensayaron en cuanto a su actividad inhibidora de la HNE.

Sustrato peptídico fluorescente

25 Los ensayos se realizaron en placas de 96 pocillos en un volumen total de ensayo de 100 µl. La concentración final de la enzima (elastasa de leucocitos humana, Sigma E8140) fue de 0,00036 unidades/pocillo. Se utilizó un sustrato peptídico (MeO-Suc-Ala-Ala-Pro-ValAMC, Calbiochem #324745), a la concentración final 100 µM. La concentración final de DMSO fue 1 % en el tampón de ensayo (Tris.HCl 0,05 M, pH 7,5, NaCl 0,1 M; CaCl₂ 0,1 M; brij-35 al 0,0005 %).

La reacción enzimática empezó al añadir la enzima. La reacción enzimática se llevó a cabo a temperatura ambiente y después de 30 min se paró añadiendo 50 µl de inhibidor de tripsina de soja (Sigma T-9003) a una concentración final de 50 µg/pocillo. Se leyó la fluorescencia en la FLEXstation (Molecular Devices) utilizando filtros de 380 nm de excitación y 460 nm de emisión. Se determinó la potencia de los compuestos a partir de una serie de 10 concentraciones en el intervalo de 1000 nM a 0,051 nM. Los resultados son las medias de dos experimentos independientes, cada uno de ellos realizado por duplicado.

Uso de elastina marcada fluorescentemente

Los ensayos se realizaron en placas de 96 pocillos en un volumen total de ensayo de 100 µl. La concentración final de la enzima (elastasa de leucocitos humana, Sigma E8140) fue de 0,002 unidades/pocillo. Se utilizó elastina solubilizada marcada fluorescentemente procedente de ligamentos de cuello bovinos (Molecular Probes, E-12056) a la concentración final de 15 µg/ml. La concentración final de DMSO fue 2,5 % en el tampón de ensayo (Tris.HCl 0,1 M, pH 8,0, que contenía azida de sodio 0,2 mM).

La reacción enzimática empezó al añadir la enzima. La reacción enzimática se llevó a cabo a temperatura ambiente y se leyó después de 120 minutos. Se leyó la fluorescencia en la FLEXstation (Molecular Devices) utilizando filtros de 485 nm de excitación y 530 nm de emisión. Se determinó la potencia de los compuestos a partir de una serie de 10 concentraciones en el intervalo de 25000 nM a 1 nM. Los resultados son las medias de dos experimentos independientes, cada uno de ellos realizado por duplicado.

Todos los compuestos de los Ejemplos excepto el Ejemplo 23 tuvieron actividades en el intervalo 1-50 nM. El Ejemplo 23 tuvo una actividad en el intervalo 50-500 nm.

20 Hemorragia pulmonar inducida por la HNE en la rata

La instilación de elastasa de neutrófilos humana (HNE) en el pulmón de la rata produce un daño agudo al pulmón. Se puede evaluar la extensión de esta lesión midiendo la hemorragia pulmonar. Se obtuvieron ratas Sprague Dawley machos (175-220 g) de Harlan UK Ltd., criados sin barreras y certificados como libres de microorganismos especificados a la recepción. Se pesaron los animales y se asignaron aleatoriamente a grupos de tratamiento (7-12 animales por grupo).

El vehículo usado fue DMSO al 1 % /solución salina. Se disolvieron los inhibidores en DMSO al 1 % antes de la adición de solución salina al 0,9 %.

Los animales de cada estudio usados para determinar la eficacia de los inhibidores de la elastasa se administraron localmente al pulmón por una variedad de vías. Se anestesiaron las ratas con isoflurano anestésico (4 %) por inhalación cuando se administró la dosis de 30 minutos a 6 h antes de la administración de la elastasa de neutrófilos humana (HNE) o se anestesiaron terminalmente con hypnorm:hypnovel:agua (1,5:1:2 a 2,7 ml/kg) cuando se administró la predosis menos de 30 minutos antes de la administración de la HNE y se dosificó o intratraquealmente (i.t.) mediante administración transoral utilizando un micropulverizador Penn Century o intranasalmente (i.n.) por goteo del fluido en los orificios nasales. Los animales recibieron o bien el vehículo o bien el compuesto a un volumen de dosis de 0,5 ml/kg.

Los animales a los que se había dejado recuperar después de la administración fueron anestesiados terminalmente con hypnorm:hypnovel:agua (1,5:1:2 a 2,7 ml/kg). Una vez que estuvieron suficientemente anestesiados, se administró la HNE (600 unidades/ml) o la solución salina estéril mediante instilación traqueal transoral a un volumen de 100 µl utilizando un micropulverizador Penn Century. Se mantuvieron los animales calientes en una caja de temperatura controlada y se les administraron dosis de anestésico cuando fue necesario para asegurar la anestesia continua hasta la terminación.

Se sacrificaron los animales (0,5 ml a 1 ml de pentobarbitona de sodio) una hora después del enfrentamiento con la HNE. Se expuso la tráquea y se hizo una pequeña incisión entre dos anillos traqueales para permitir que fuera insertada una cánula (calibre 10, O.D. 2-10 mm, Portex Ltd.) aproximadamente 2 cm dentro de la tráquea hacia el pulmón. Se aseguró esta cánula en el sitio con una ligadura de algodón. Se lavaron entonces los pulmones (BAL) tres veces con alícuotas de 4 ml de solución salina tamponada con fosfato (PBS), reciente, heparinizada (10 unidades/ml). El BALF resultante se mantuvo en hielo hasta que fue centrifugado.

Se centrifugó el BALF a 1000 r.p.m. durante 10 minutos en una centrífuga enfriada entre 4 y 10 °C. Se desechó el sobrenadante y se volvió a suspender el sedimento celular en 1 ml de PBS con CETAB (bromuro de cetil trimetil amonio) al 0,1 para lisar las células. Se congelaron los lisados celulares hasta que se pudo hacer el análisis espectrofotométrico del contenido de sangre. Se prepararon patrones haciendo soluciones de sangre completa de rata en CETAB al 0,1 % /PBS.

Una vez descongelado, se pusieron 100 µl de cada suspensión de células lisadas en un pocillo separado de una placa de fondo plano de 96 pocillos. Se ensayaron todas las muestras por duplicado y se incluyeron 100 µl de CETAB al 0,1 %/PBS en la placa como un blanco. Se midió la densidad óptica (OD) de cada pocillo a 415 nm utilizando un spectramax 250 (Molecular devices).

Se construyó una curva estándar midiendo la OD (a 415 nm) de diferentes concentraciones de sangre en CETAB al 0,1 % /PBS (30, 10, 7, 3, 1, 0,3, 0,1 µl/ml).

Se calculó la cantidad de sangre en cada muestra experimental por comparación con la curva estándar. Se analizaron después los datos como sigue:

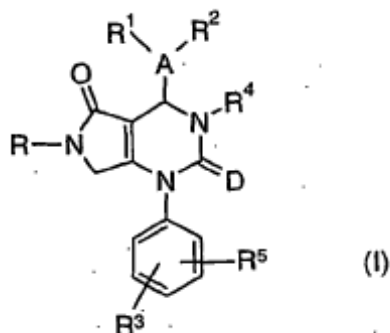
- 5
- 1) Se calculó la OD media de los duplicados
 - 2) Se restó el valor del blanco del valor de todas las otras muestras
 - 3) Se analizaron los datos para evaluar la normalidad de distribución.

10

Los compuestos de los Ejemplos 17, 18, 26, 27, 30, 32, 40, 41, 42, 43, 49, 59, 61 y 64 se analizaron en el ensayo anterior y se demostró que eran eficaces en la reducción de la cantidad de hemorragia sanguínea respecto al control. Por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 32 presentó una reducción estadísticamente significativa de la hemorragia del 67 % con respecto al control cuando se administró a 30 mg/kg intratraquealmente, 1 hora antes de la HNE.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



en la que

5 **A** es arilo o heteroarilo;

D es oxígeno o azufre;

R¹, **R²** y **R³** son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo C₁-C₆, alqueniilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, hidroxilo o alcoxi C₁-C₆ o alqueniilo C₂-C₆, donde el alquilo C₁-C₆ y el alcoxi C₁-C₆ pueden estar sustituidos además con uno a tres radicales idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo y alcoxi C₁-C₄;

10

R⁵ es H; y

R y **R⁴** representan cada uno independientemente un radical de la fórmula $-[X]_m-[Alk^1]_p-[Q]_n-[Alk^2]_q-[X^1]_k-Z$ en la que

k, **m**, **n**, **p** y **q** son independientemente 0 o 1;

Alk¹ y **Alk²** representan cada uno independientemente un radical alquilenilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, o un radical alqueniilo C₂-C₆ que puede contener opcionalmente un enlace éter (-O-), tioéter (-S-) o amino (-NR^A-) donde R^A es hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

15

Q representa (i) -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -S⁺(R^A)-, -N(R^A)-, -N⁺(R^A)(R^B)-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -C(=O)NR^A-, -NR^AC(=O)-, -S(O₂)NR^A-, -NR^AS(O₂)-, -NR^AC(=O)NR^B-, NR^AC(=NR^A)NR^B-, -C(=NR^D)NR^E-, -NR^EC(=NR^D)-, donde R^A, R^B, R^D y R^E son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, o cicloalquilo C₃-C₆, o R^A y R^B o R^D y R^E tomados juntos con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 átomos en el anillo que puede contener un heteroátomo adicional seleccionado de N, O y S, o (ii) un radical divalente carbocíclico o heterocíclico monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido que tiene 3-6 miembros en el anillo;

20

X representa -(C=O)-, -S(O₂)-, -C(=O)O-, -(C=O)NR^A-, o -S(O₂)NR^A-, donde R^A es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, o cicloalquilo C₃-C₆;

25

X¹ representa -O-, -S-, o -NH; y

Z es hidrógeno o un radical carbocíclico o heterocíclico monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido que tiene 3-6 miembros en el anillo, donde "arilo" se refiere a un radical carbocíclico aromático mono-, bi- o tri-cíclico, e incluye radicales que tienen dos anillos carbocíclicos aromáticos monocíclicos que están directamente unidos mediante un enlace covalente, y

30

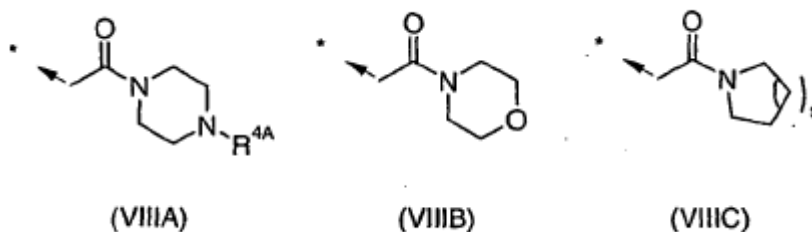
"heteroarilo" se refiere a un radical aromático mono-, bi- o tri-cíclico que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de S, N y O, e incluye radicales que tienen dos de tales anillos monocíclicos, o uno de tales anillos monocíclicos y un anillo arilo monocíclico, que están directamente unidos mediante un enlace covalente.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹, R² y R³ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo C₁-C₃, alqueniilo C₂-C₃, alquinilo C₂-C₃, hidroxilo o alcoxi C₁-C₃ o alqueniilo C₂-C₃.

35

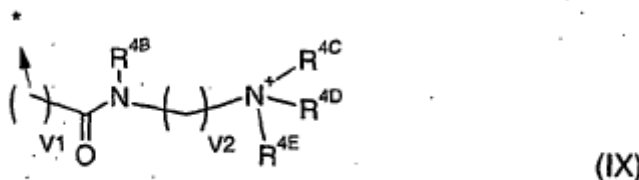
3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹, R² y R³ son cada uno independientemente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, ciano, metilo, metoxi y -C≡CH.

4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que A es fenilo, piridilo o pirimidinilo.
5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que uno de R¹ y R² es metilo, -C≡CH o ciano.
- 5 6. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que AR¹R² es 4-cianofenilo o 4-etinilfenilo.
7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que D es O.
8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R³ es 3-trifluorometilo, 3-cloro o 3-bromo.
- 10 9. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R⁴ y/o R es un radical de fórmula -[X]_m-[Alk¹]_p-[Q]_n-[Alk²]_q-[X¹]_k-Z en la que m es 0, k, p, n, y q son cada uno 1, Q es -N(R^A) o -N⁺(R^A)(R^B)-, y R^A, R^B, Alk¹, Alk², X¹ y Z son como se definen en la reivindicación 1.
10. Un compuesto según la reivindicación 9, en el que X¹ es -O-.
11. Un compuesto según la reivindicación 9 o la reivindicación 10, en el que Z es fenilo o heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituidos, teniendo el último 5 o 6 átomos en el anillo.
- 15 12. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en el que uno de R y R⁴ es hidrógeno.
13. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R o R⁴ se seleccionan de alquilo C₁-C₆, formilo, aminocarbonilo, mono- o di-(alquil C₁-C₄)-aminocarbonilo, (cicloalquil C₃-C₈)-carbonilo, (alquil C₁-C₆)-carbonilo, (alcoxi C₁-C₆)-carbonilo, N-(alquil C₁-C₄-sulfonil)-aminocarbonilo, N-(alquil C₁-C₄-sulfonil)-N-(alquil C₁-C₄)-aminocarbonilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, heteroarilcarbonilo o heterocicloalquilcarbonilo; donde alquilo C₁-C₆, mono- o di-(alquil C₁-C₄)-aminocarbonilo, (alquil C₁-C₆)-carbonilo, (alcoxi C₁-C₆)-carbonilo, heteroarilo y heterocicloalquilo pueden estar sustituidos con uno a tres radicales idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste en arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, hidroxycarbonilo, (alcoxi C₁-C₆)-carbonilo, aminocarbonilo, mono y di-(alquil C₁-C₄)-aminocarbonilo, amino, mono- y di-(alquil C₁-C₄)-amino, (alquil C₁-C₄)-carbonilamino, ciano, N-(mono- y di-alquil C₁-C₄)-amino-(alquil C₁-C₆)-aminocarbonilo, N-(alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄)-aminocarbonilo y halógeno.
- 20 14. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R y/o R⁴ representa un grupo de la fórmula (VIII A), (VIII B) o (VIII C):
- 25



en las que R^{4A} es hidrógeno o alquilo C₁-C₆, y s es 1 o 2.

- 30 15. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R y/o R⁴ representa un grupo de la fórmula (IX)



en la que

R^{4B} es hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

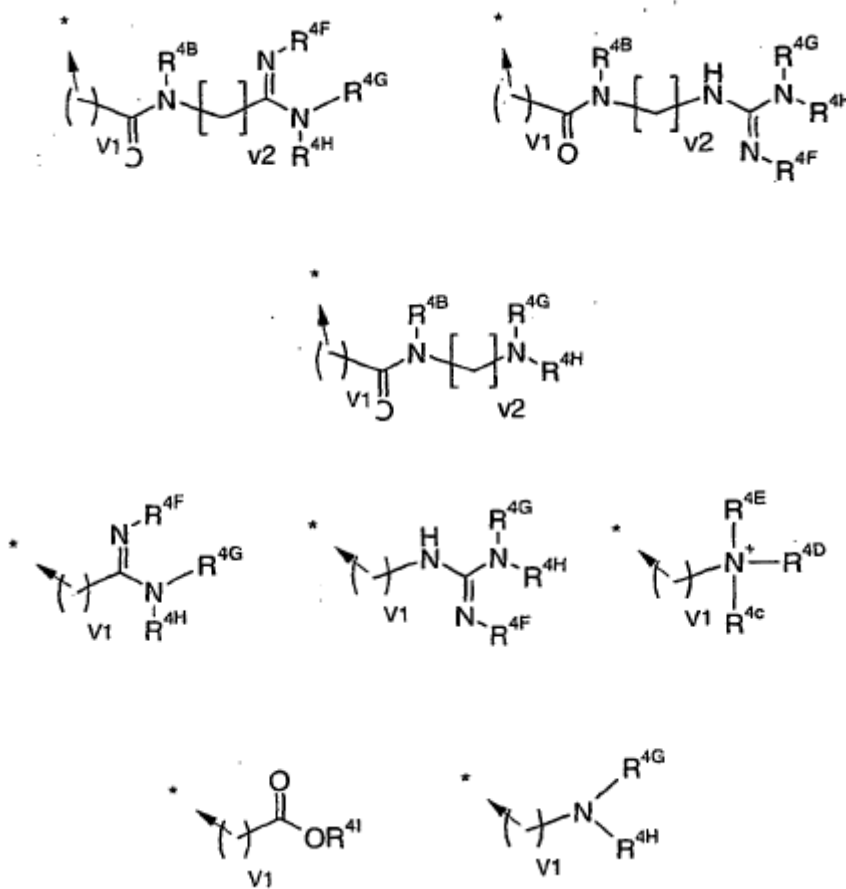
R^{4C} , R^{4D} , R^{4E} son cada uno alquilo C_1-C_6 , y el nitrógeno al que están unidos es cuaternario y lleva una carga positiva; y adicionalmente dos cualesquiera de R^{4C} , R^{4D} , R^{4E} se pueden unir para formar un anillo, que contiene opcionalmente un segundo heteroátomo seleccionado de oxígeno o nitrógeno;

o

5 uno de R^{4C} , R^{4D} , R^{4E} es un par solitario y los otros grupos son como se han definido anteriormente, y el nitrógeno al que están unidos es terciario; y

v_1 y v_2 son cada uno independientemente 0-5.

16. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R y/o R^4 representa un grupo seleccionado de los siguientes:



10 en los que

R^{4B} es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

R^{4C} , R^{4D} , R^{4E} son cada uno alquilo C_1-C_6 , y el nitrógeno al que están unidos es cuaternario y lleva una carga positiva; y adicionalmente dos cualesquiera de R^{4C} , R^{4D} , R^{4E} se pueden unir para formar un anillo, que contiene opcionalmente un segundo heteroátomo seleccionado de oxígeno o nitrógeno;

15 o

uno de R^{4C} , R^{4D} , R^{4E} es un par solitario y los otros grupos son como se han definido anteriormente, y el nitrógeno al que están unidos es terciario;

R^{4F} y R^{4I} son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;

20 R^{4G} y R^{4H} son independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , o R^{4G} y R^{4H} tomados juntos con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 átomos en el anillo que puede contener un heteroátomo adicional seleccionado de N, O y S; y

v1 y v2 son cada uno independientemente 0-5.

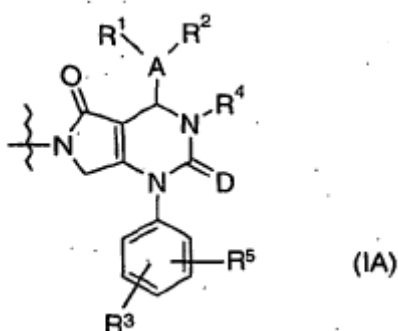
17. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, en el que R o R⁴, pero no ambos, es hidrógeno.

5 18. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, en el que R o R⁴, pero no ambos, se seleccionan de alquilo C₁-C₆, formilo, aminocarbonilo, mono- o di-(alquil C₁-C₄)-aminocarbonilo, (cicloalquil C₃-C₈)-carbonilo, (alquil C₁-C₆)-carbonilo, (alcoxi C₁-C₆)-carbonilo, N-(alquil C₁-C₄-sulfonil)-aminocarbonilo, N-(alquil C₁-C₄-sulfonil)-N-(alquil C₁-C₄)-aminocarbonilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, heteroarilcarbonilo o heterocicloalquilcarbonilo; donde alquilo C₁-C₆, mono- o di-(alquil C₁-C₄)-aminocarbonilo, (alquil C₁-C₆)-carbonilo, (alcoxi C₁-C₆)-carbonilo, heteroarilo y heterocicloalquilo pueden estar sustituidos con uno a tres radicales idénticos o diferentes seleccionados del grupo que consiste en arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, hidroxicarbonilo, (alcoxi C₁-C₆)-carbonilo, aminocarbonilo, mono y di-(alquil C₁-C₄)-aminocarbonilo, amino, mono- y di-(alquil C₁-C₄)-amino, (alquil C₁-C₄)-carbonilamino, ciano, N-(mono- y di-alquil C₁-C₄)-amino-(alquil C₁-C₆)-aminocarbonilo, N-(alcoxi C₁-C₄-alquil C₁-C₄)-aminocarbonilo y halógeno.

15 19. Un compuesto multimérico que comprende dos, tres o cuatro moléculas, ligadas covalentemente a través de un enlace marco.

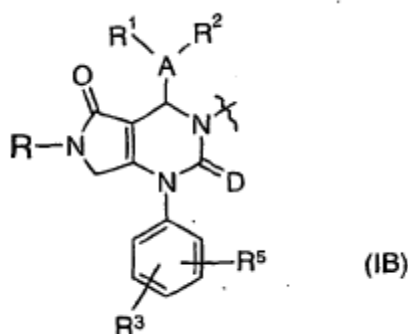
20. Un compuesto multimérico según la reivindicación 19, en el que dos, tres o cuatro moléculas de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, están ligadas al enlace marco por medio de sus respectivos átomos de nitrógeno que se muestran en la fórmula (1) como unidos a R.

20 21. Un compuesto multimérico que tiene la fórmula M-L-M¹ en la que L es un radical enlace divalente y M y M¹ son cada uno independientemente un radical de la fórmula (IA) en la que D, A y R¹-R⁵ son como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18.



25 22. Un compuesto multimérico según la reivindicación 19, en el que dos, tres o cuatro moléculas según la reivindicación 7, están ligadas al enlace marco por medio de sus respectivos átomos de nitrógeno que se muestran en la fórmula (1) como unidos a R⁴.

23. Un compuesto multimérico que tiene la fórmula M-L-M¹ en la que L es un radical enlace divalente y M y M¹ son cada uno independientemente un radical de la fórmula (IB) en la que D, A y R, R¹, R², R³ y R⁵ son como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18:

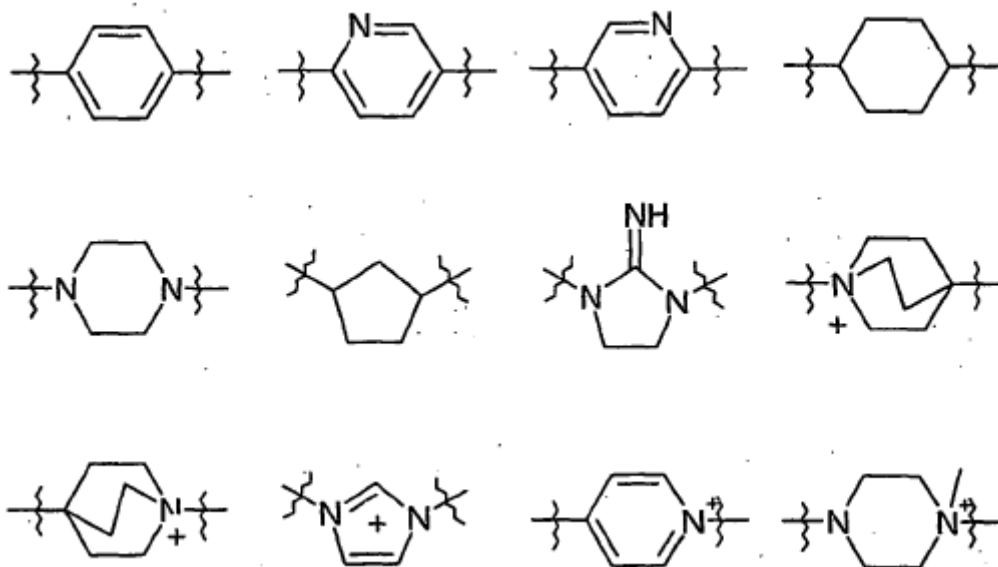


30 24. Un compuesto según la reivindicación 21, o la reivindicación 23, en el que M y M¹ son iguales.

25. Un compuesto según la reivindicación 21, la reivindicación 23, o la reivindicación 24, en el que el enlace marco o el radical enlace L es un radical hidrocarbonado divalente, de cadena lineal, saturado o insaturado que tiene de

2 a 12 átomos de carbono en dicha cadena, y en el que uno o más carbonos pueden ser reemplazados por un radical carbocíclico o heterocíclico divalente, monocíclico o bicíclico que tiene de 3 a 7 átomos en el anillo o en cada anillo, o por -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -C(=O)-, -N(R^P)-, -N⁺(R^P)(R^Q)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, -C(=O)NR^A-, -NR^AC(=O)-, -S(O₂)NR^A-, -NR^AS(O₂)-, -NR^AC(=O)NR^B-, -NR^AC(=NR^A)NR^B-, -C(=NR^D)NR^E-, o -NR^EC(=NR^D)-, donde R^A, R^B, R^D y R^E son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, o cicloalquilo C₃-C₆, y R^P y R^Q son independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆, o cicloalquilo C₃-C₆, HO-(alquilo C₁-C₆)-, R^AR^BN-(alquilo C₁-C₆)-, o HOC(=O)-(alquilo C₁-C₆)-, o R^A y R^B, o R^D y R^E, o R^P y R^Q tomados juntos con los nitrógenos a los que están unidos forman un anillo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 átomos en el anillo que puede contener un heteroátomo adicional seleccionado de N, O y S.

26. Un compuesto según la reivindicación 25, en el que cuando uno o más grupos -(CH₂)- del enlace marco o del radical enlace L son reemplazados por un radical carbocíclico o heterocíclico divalente monocíclico o bicíclico, dicho radical se selecciona de los siguientes:

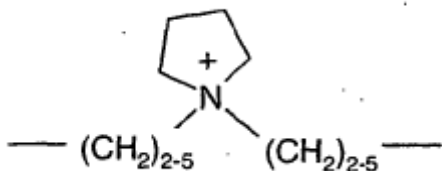


27. Un compuesto según la reivindicación 25, en el que el enlace marco o el radical enlace L tiene una de las siguientes estructuras (A), (B), (C), (D) y (E) :

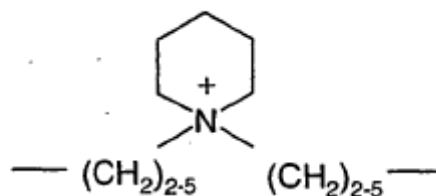
15 -(CH₂)₂₋₅-N(CH₃)-(CH₂)₂₋₅- (A)

-(CH₂)₂₋₅-N⁺(CH₃)₂-(CH₂)₂₋₅- (B)

-(CH₂)₂₋₅-NH-(C=NH)-NH-(CH₂)₂₋₅- (C)



(D)



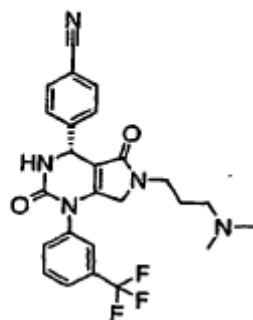
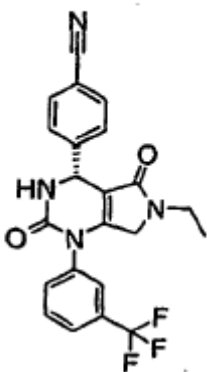
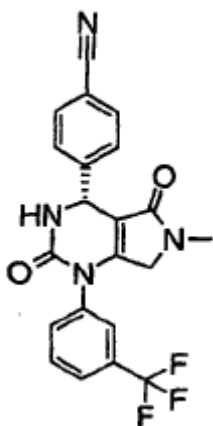
(E)

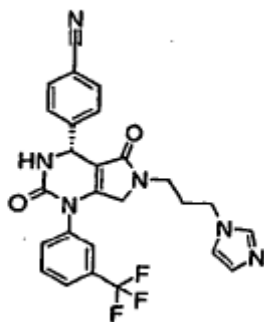
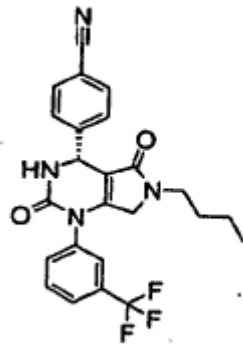
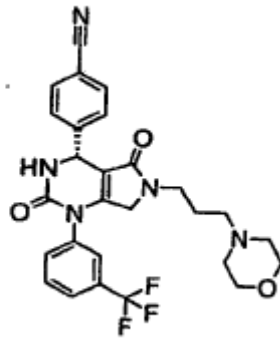
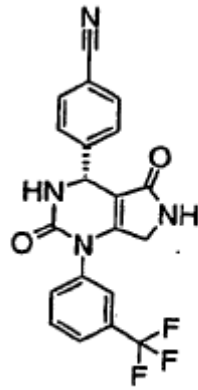
28. Un compuesto según la reivindicación 25, en el que el enlace marco o el radical enlace L tiene una de las siguientes estructuras (G) y (H) :

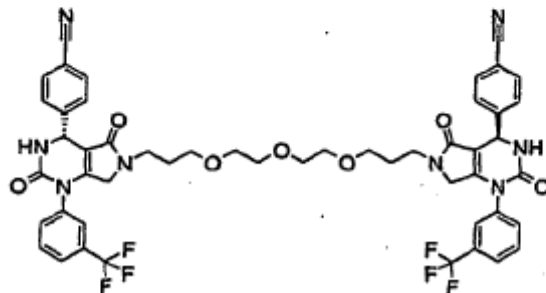
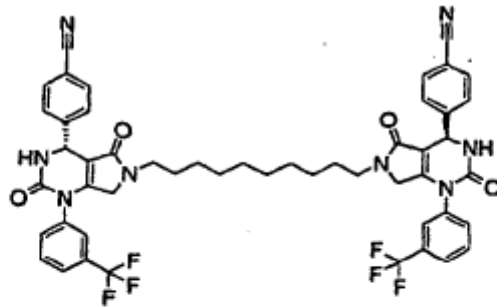
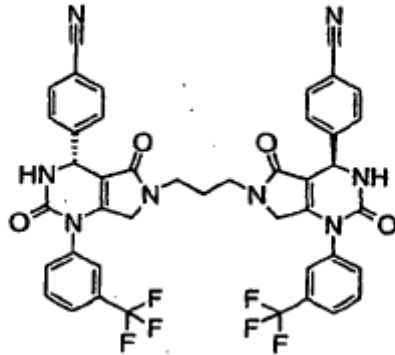
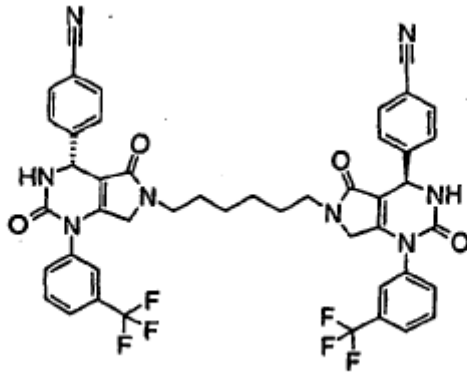
-(CH₂)₁₋₂-CO-NH-(CH₂)₁₋₂-N(CH₃)-(CH₂)₁₋₂-NH-CO-(CH₂)₁₋₂- (G)

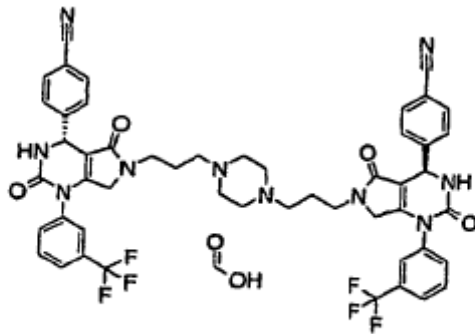
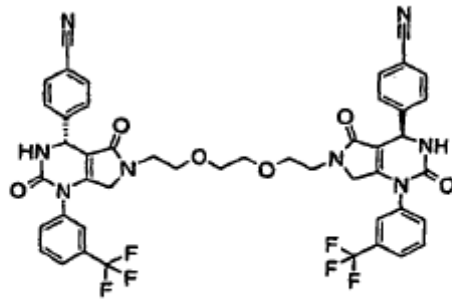
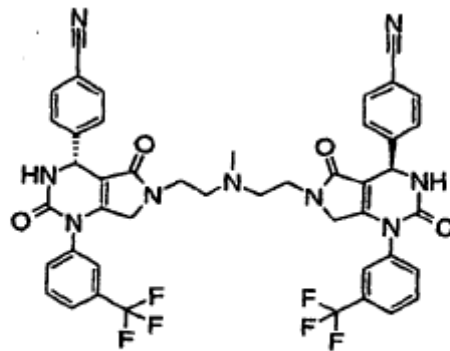
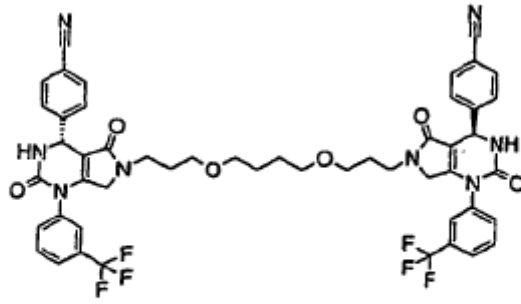
-(CH₂)₁₋₂-CO-NH-(CH₂)₁₋₂-N⁺(CH₃)₂-(CH₂)₁₋₂-NH-CO-(CH₂)₁₋₂- (H)

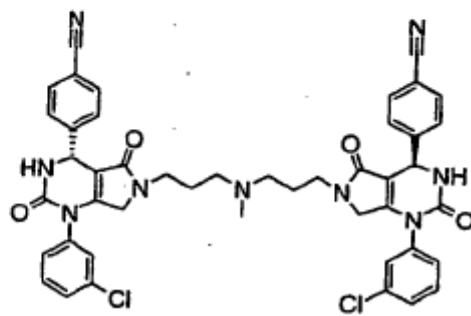
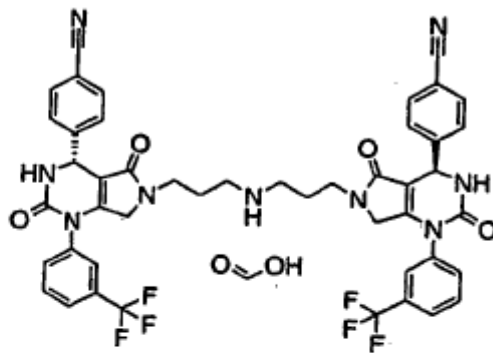
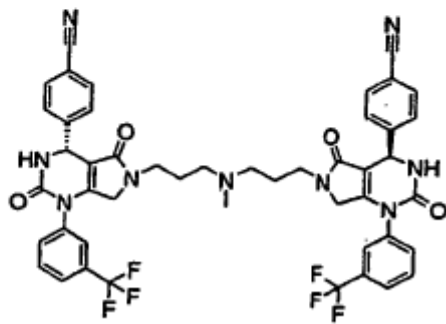
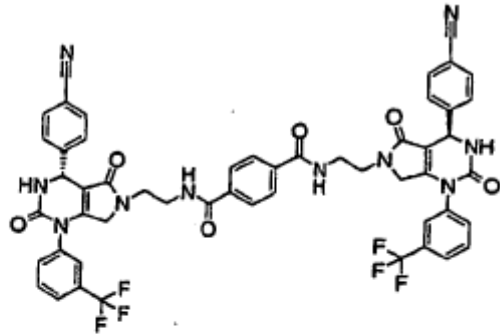
29. Un compuesto que tiene una de las siguientes estructuras

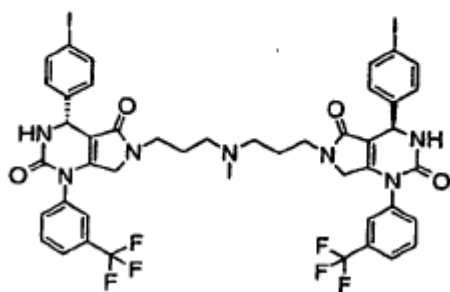
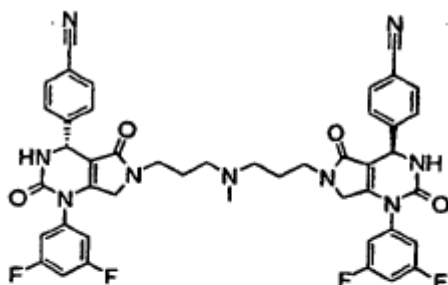
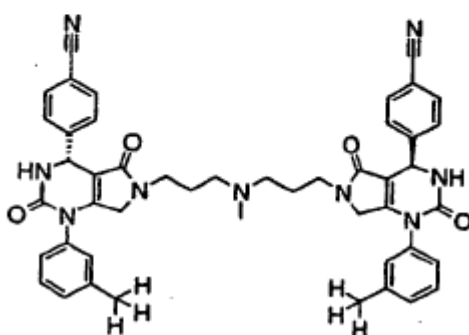
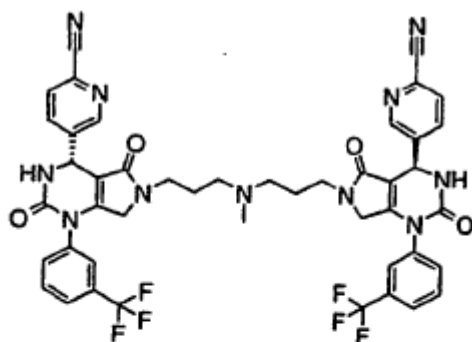


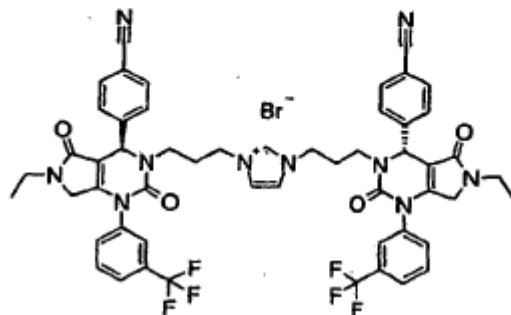
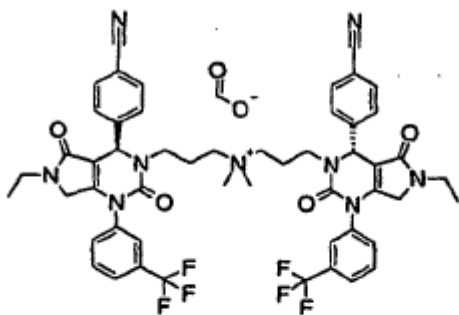
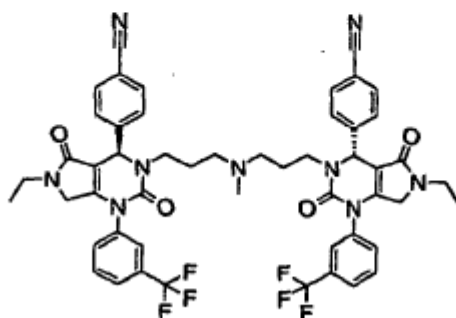
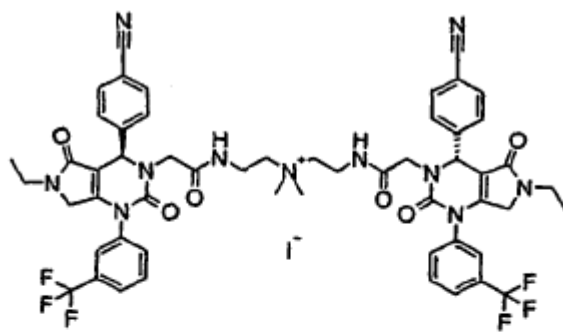


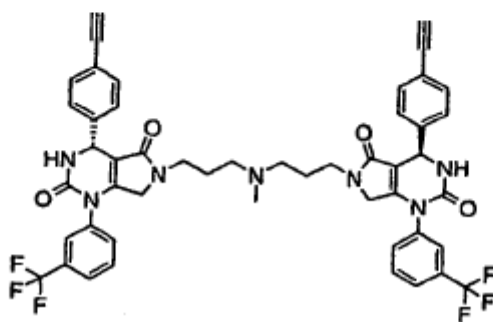
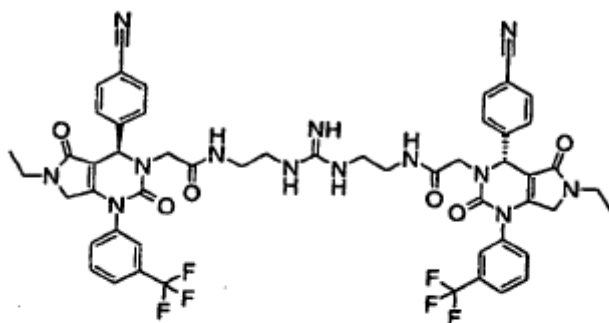
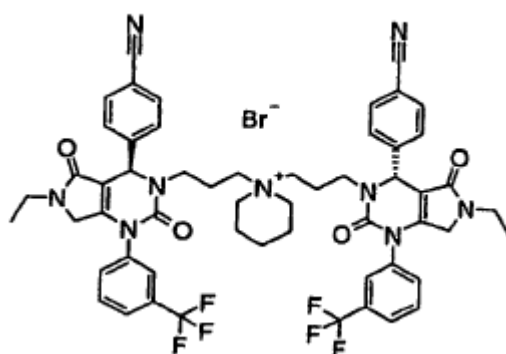
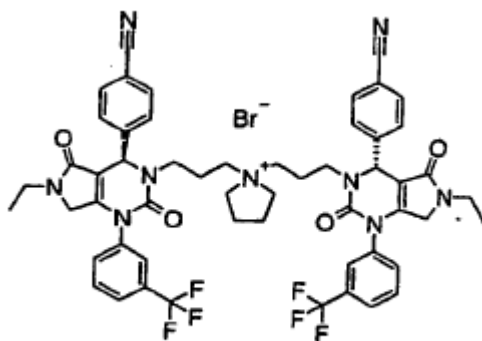


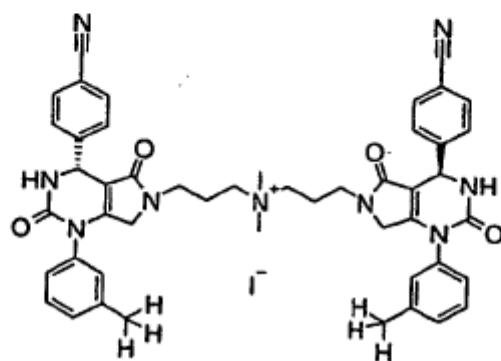
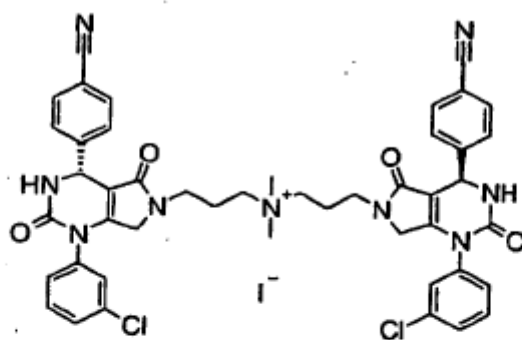
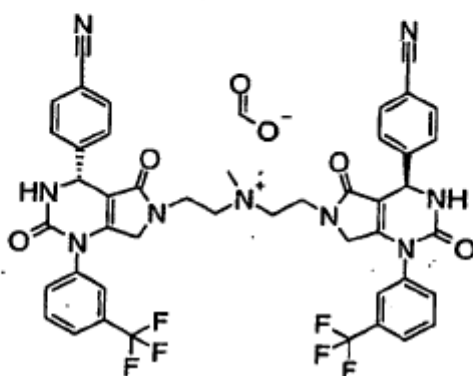
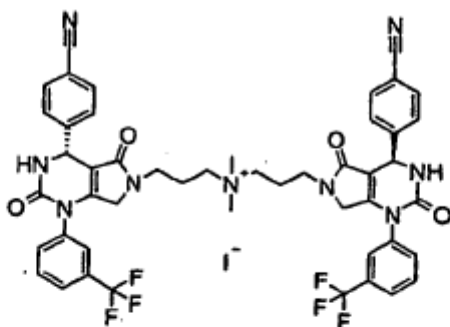


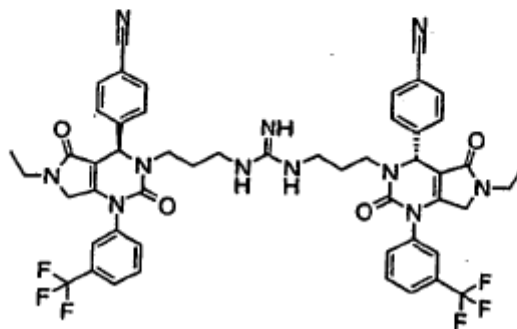
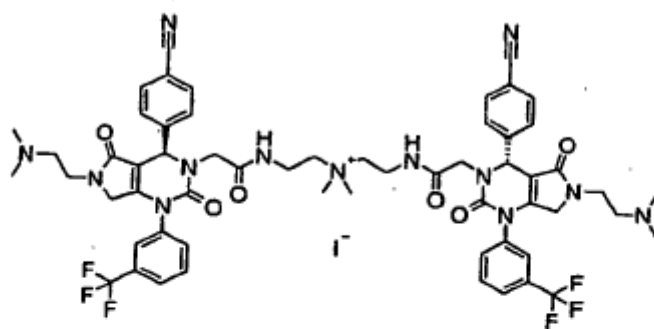
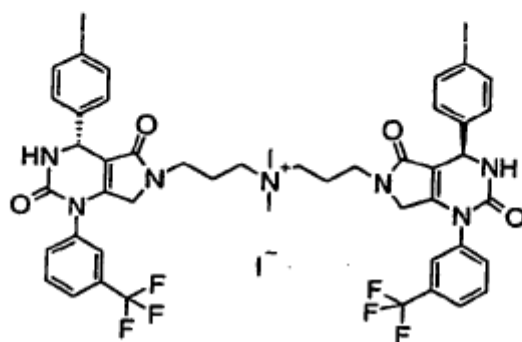
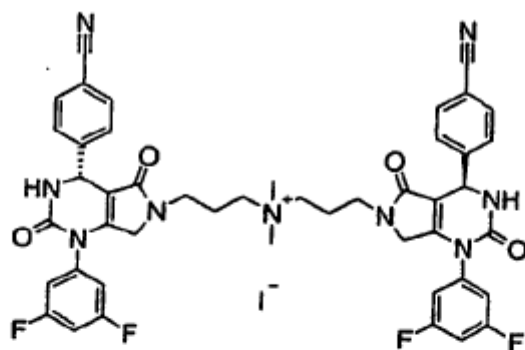


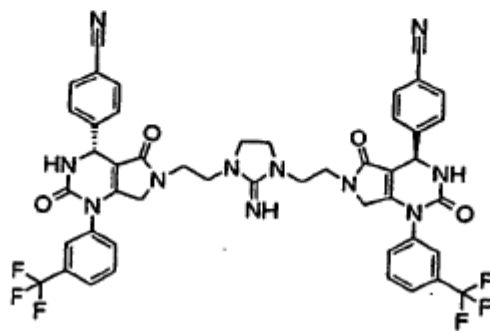
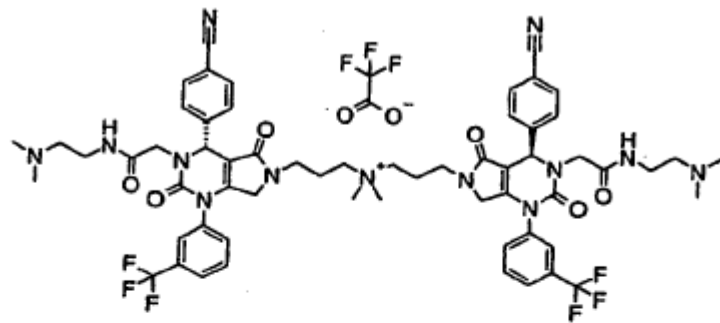
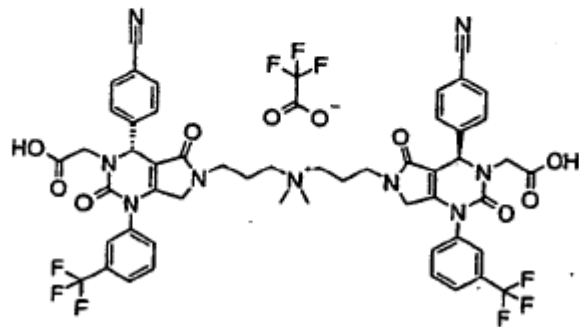
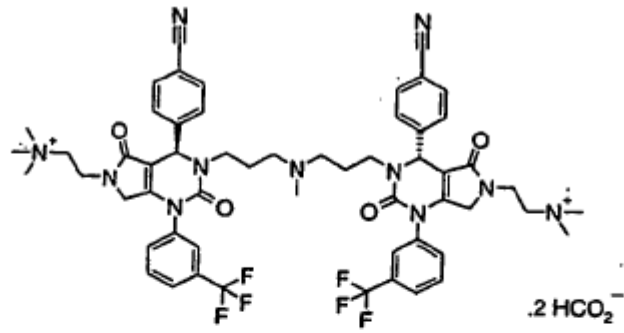


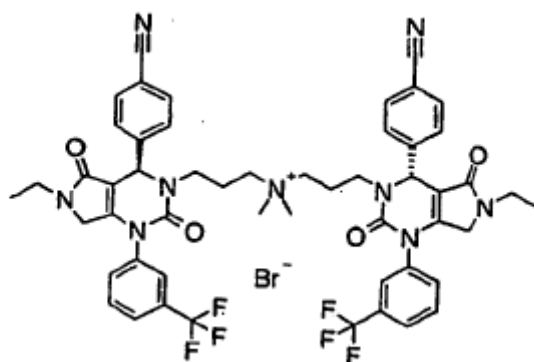
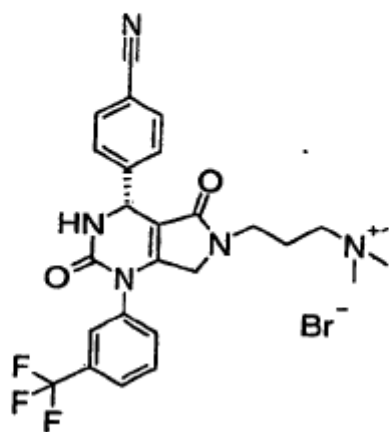
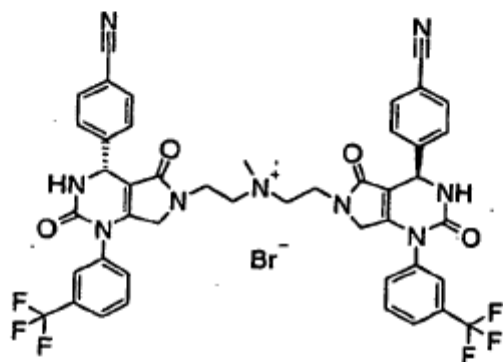
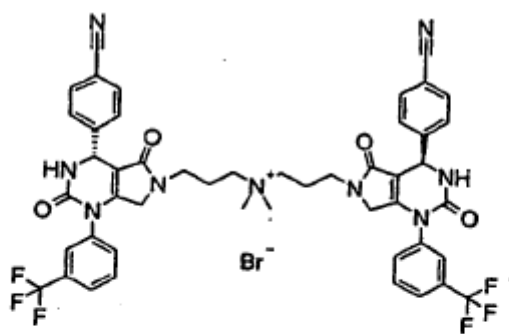


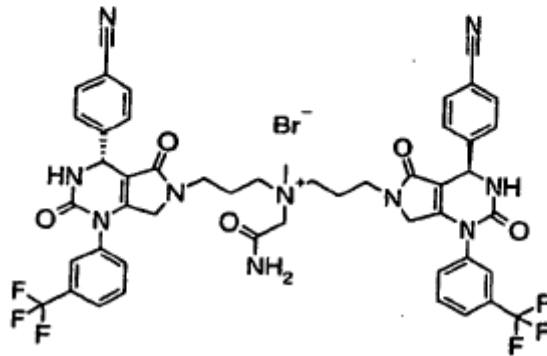
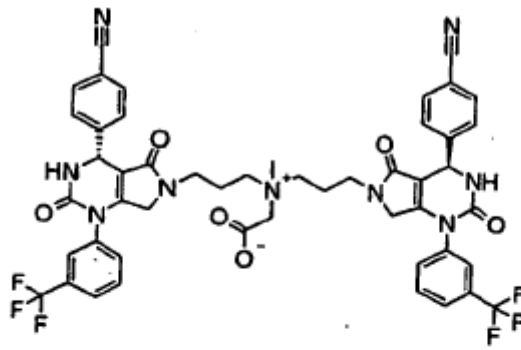
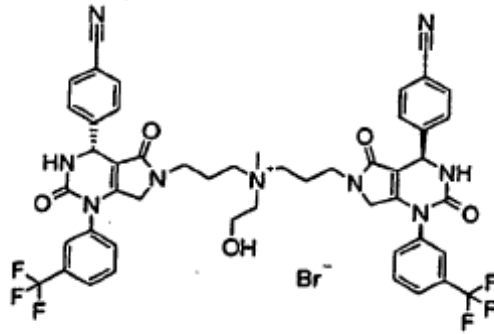


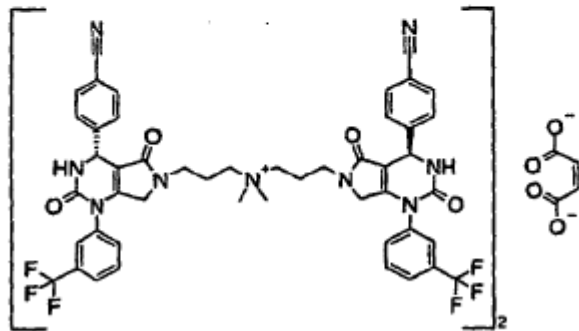
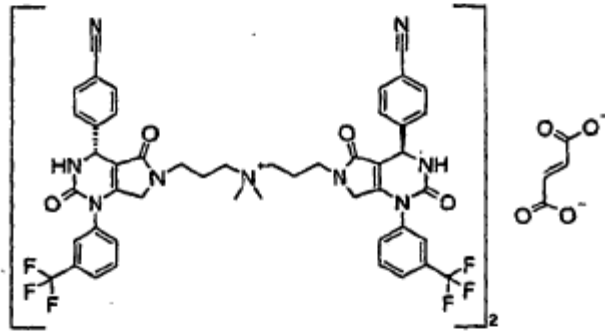
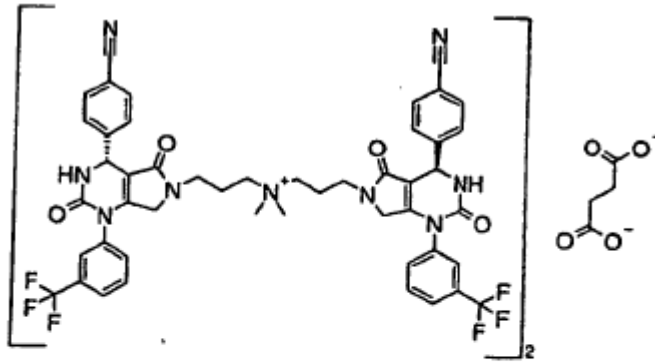


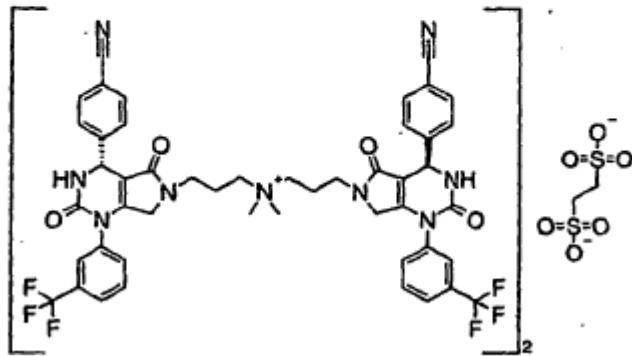
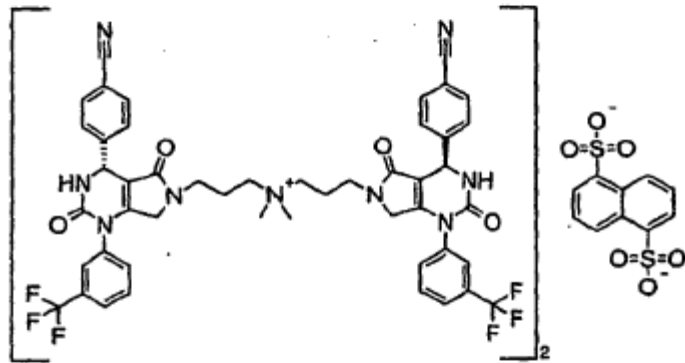
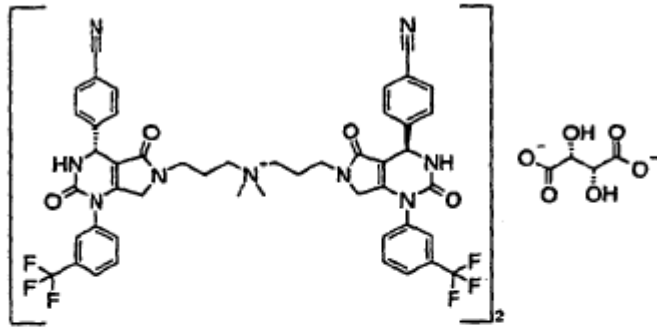


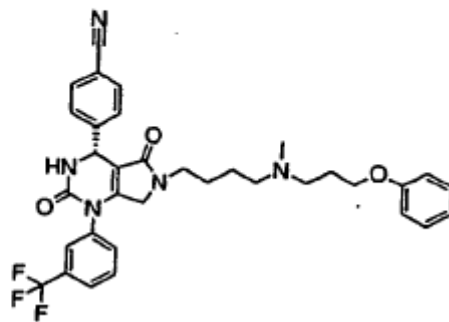
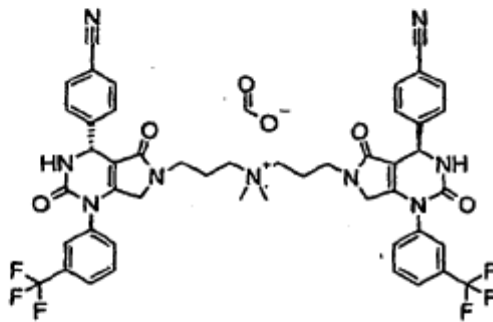
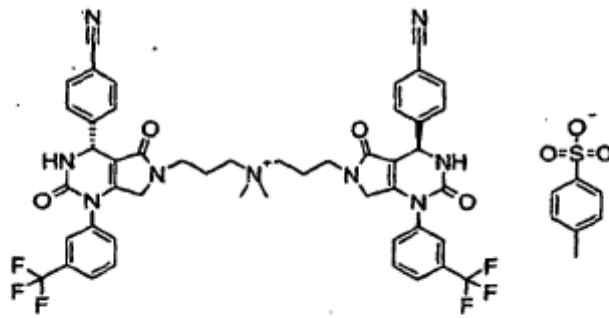
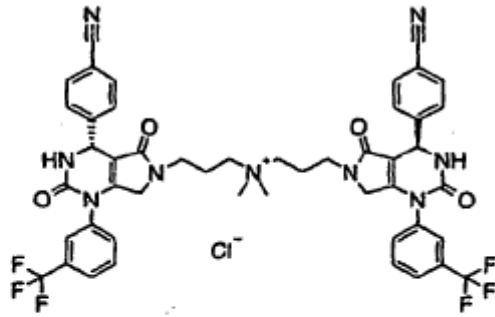


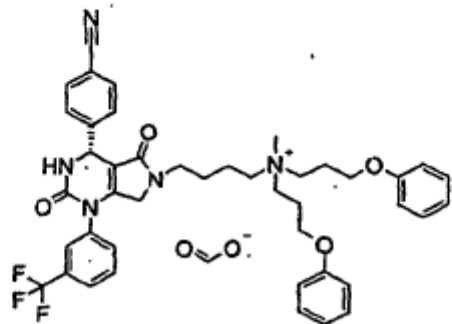
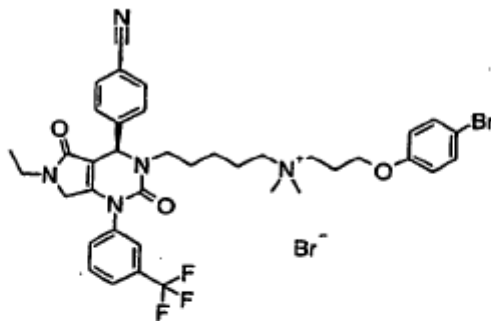
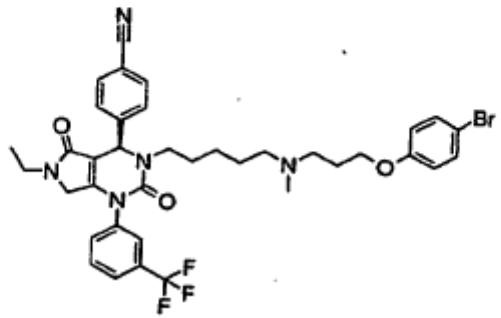
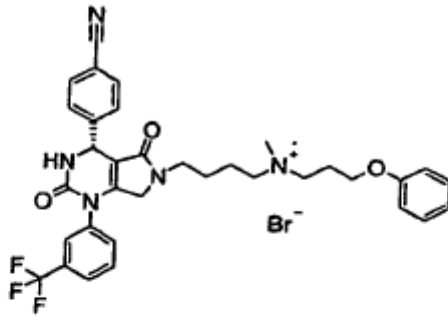


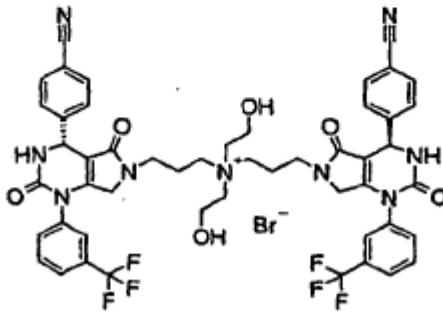
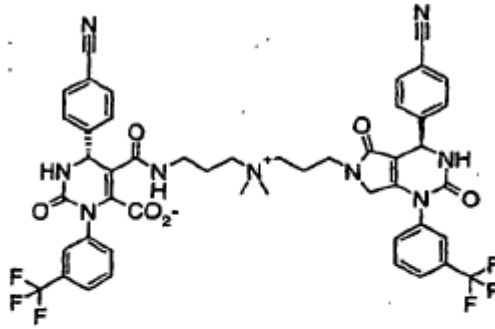






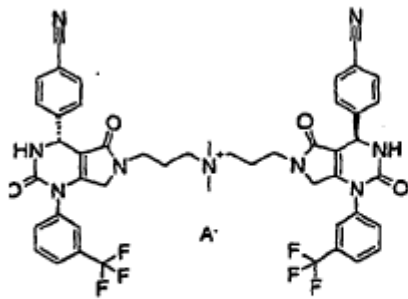




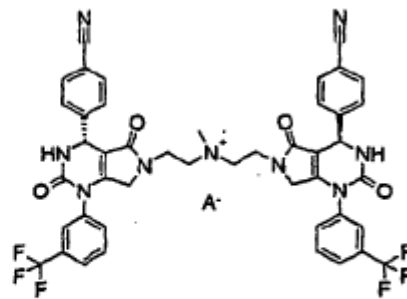


30. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en forma de sal farmacéuticamente aceptable.

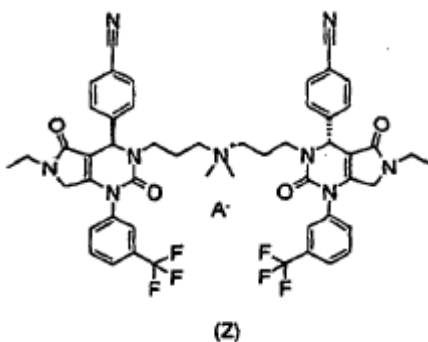
31. Un compuesto según la reivindicación 19, que tiene la fórmula (X), (Y) o (Z):



(X)



(Y)



donde A^- es un anión farmacéuticamente aceptable.

32. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para uso en terapia.

5 **33.** Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

34. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, para la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno en el que esté implicada la HNE.

10 **35.** El uso según la reivindicación 34, en el que la enfermedad o trastorno es enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquitis crónica, fibrosis pulmonar, neumonía, síndrome disneico agudo (ARDS), enfisema pulmonar, enfisema inducido por fumar o fibrosis quística.

36. El uso según la reivindicación 34, en el que la enfermedad o trastorno es asma, rinitis, psoriasis, dermatitis (atópica y no atópica), enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y enfermedad del intestino irritable.