



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 138**

51 Int. Cl.:

C07D 417/14 (2006.01) **C07D 409/14** (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01) **C07D 233/76** (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) **C07D 401/14** (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01) **C07D 403/06** (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) **C07D 405/12** (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01) **A61K 31/435** (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06008158 .5**

96 Fecha de presentación : **13.03.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1676846**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.07.2006**

54

Título: **Derivados de hidantoína como inhibidores de MMP.**

30

Prioridad: **15.03.2001 SE 0100902**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.04.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.04.2011

73

Titular/es: **AstraZeneca AB.**
221 87 Lund, SE

72

Inventor/es: **Eriksson, Anders;**
Lepistö, Matti;
Lundkvist, Michael;
Munck Af Rosenschöld, Magnus y
Zlatoidsky, Pavol

74

Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 357 138 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

La presente invención se refiere a un proceso para preparar compuestos útiles en la inhibición de metaloproteinasas.

Esta es una solicitud divisional de la Patente Europea N.º 1370556.

Las metaloproteinasas son una superfamilia de proteinasas (enzimas) cuyo número ha crecido drásticamente en años recientes. Basándose en consideraciones estructurales y funcionales, estas enzimas se han clasificado en familias y subfamilias, como se describe en N.M. Hooper (1994) FEBS Letters 354:1-6. Los ejemplos de metaloproteinasas incluyen las metaloproteinasas de la matriz (MMP), tales como las colagenasas (MMP1, MMP8, MMP13), las gelatinasas (MMP2, MMP9), las estromelisininas (MMP3, MMP10, MMP11), matrilisina (MMP7), metaloelastasa (MMP12), enamelisina (MMP19), las MT-MMP (MMP14, MMP15, MMP16, MMP17); la familia de reprotolisinas o adamalisininas o MDC, que incluye las secretasas y *sheddasas*, tales como las enzimas conversoras del TNF (ADAM 10 y TACE); la familia de astacinas, que incluye enzimas tales como la proteínasa procesadora del procolágeno (PCP); y otras metaloproteinasas tales como agreganasa, la familia de enzimas conversoras de endotelina y la familia de enzimas conversoras de angiotensina.

Se cree que las metaloproteinasas son importantes en una plétora de procesos patológicos fisiológicos que implican la remodelación tisular, tales como el desarrollo embrionario, la formación ósea y la remodelación uterina durante la menstruación. Esto se basa en la capacidad de las metaloproteinasas para escindir un amplio intervalo de sustratos matriciales tales como colágeno, proteoglicano y fibronectina. También se cree que las metaloproteinasas son importantes en el procesamiento, o secreción, de mediadores celulares biológicos importantes, tales como el factor de necrosis tumoral (TNF); y en el procesamiento proteolítico postraducciona, o desprendimiento (*shedding*), de proteínas de membrana biológicamente importantes, tales como el receptor CD23 de IgE de baja afinidad (para una lista más completa, véase N. M. Hooper *et al.*, (1997) Biochem. J. 321:265-279).

Se ha asociado a las metaloproteinasas con muchas enfermedades o patologías. La inhibición de la actividad de una o más metaloproteinasas puede muy bien ser beneficiosa en estas enfermedades o patologías, por ejemplo: diversas enfermedades inflamatorias y alérgicas tales como la inflamación de la articulación (especialmente artritis reumatoide, osteoartritis y gota), inflamación del tubo digestivo (especialmente enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa y gastritis), inflamación de la piel (especialmente psoriasis, eccema, dermatitis); en metástasis o invasión tumoral; en una enfermedad asociada con la degradación descontrolada de la matriz extracelular, tal como osteoartritis; en la enfermedad de resorción ósea (tal como osteoporosis y enfermedad de Paget); en enfermedades asociadas con angiogénesis aberrante; la remodelación potenciada de colágeno asociada con diabetes, enfermedad periodontal (tal como gingivitis), ulceración córnea, ulceración de la piel, patologías postoperatorias (tales como anastomosis colónica) y curación de heridas dérmicas; enfermedades desmielinizantes de los sistemas nerviosos central y periférico (tales como esclerosis múltiple); enfermedad de Alzheimer; y remodelación de la matriz extracelular observada en enfermedades cardiovasculares tales como restenosis y aterosclerosis; asma; rinitis; y enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (COPD).

La MMP12, también conocida como elastasa o metaloelastasa de macrófago, fue inicialmente clonada en el ratón por Shapiro *et al.* [1992, Journal of Biological Chemistry 267:4664] y en el hombre por el mismo grupo en 1995. La MMP-12 se expresa preferentemente en macrófagos activados, y se ha demostrado que es segregada por macrófagos alveolares de fumadores [Shapiro *et al.*, 1993, Journal of Biological Chemistry, 268: 23824] así como en células espumosas en lesiones arterioscleróticas [Matsumoto *et al.*, 1998, Am J Pathol 153: 109]. Un modelo de ratón de COPD se basa en la exposición de ratones con humo de cigarro durante seis meses, dos cigarrillos al día durante seis días a la semana. Los ratones de tipo natural desarrollaron enfisema pulmonar después de este tratamiento. Cuando se ensayaron ratones carentes de MMP12 en este modelo, no desarrollaron ningún enfisema significativo, indicando fuertemente que la MMP-12 es una enzima clave en la patogénesis de las COPD. El papel de las MMP, tal como la MMP12, en las COP (enfisema y bronquitis) es trata en Anderson y Shinagawa, 1999, Current Opinion in Anti-inflammatory and Immunomodulatory Investigational Drugs 1(1): 29-38. Recientemente se descubrió que el tabaquismo incrementa la infiltración de macrófagos y la expresión de MMP-12 derivada de macrófagos en placas de la arteria carótida humana, Kangavari [Matetzky S, Fishbein MC *et al.*, Circulation 102:18), 36-39 Supl. S, 31 de octubre de 2000].

Se clonó inicialmente MMP13, o colagenasa 3, a partir de una librería de ADNc derivada de tumor de mama [J. M. P. Freije *et al.*, (1994) Journal of Biological Chemistry 269(24):16766-16773]. El análisis de ARN mediante PCR de los ARN procedentes de una amplia variedad de tejidos indicó que la expresión de MMP13 estaba limitada a carcinomas de mama, ya que no se encontró en fibroadenomas de mama, en la glándula mamaria normal o en reposo, en la placenta, el hígado, el ovario, el útero, la próstata o la glándula parótida, o en estirpes celulares de cáncer de mama (T47-D, MCF-7 y ZR75-1). Posteriormente a esta observación, se ha detectado MMP13 en queratinocitos epidérmicos transformados [N. Johansson *et al.*, (1997) Cell Growth Differ. 8(2): 243-250], en carcinomas de células escamosas [N. Johansson *et al.*, (1997) Am. J. Pathol. 151(2):499-508], y en tumores epidérmicos [K. Airola *et al.*, (1997) J. Invest. Dermatol. 109(2):225-231]. Estos resultados sugieren que MMP13 se segrega mediante células epiteliales transformadas, y puede estar implicada en la degradación de la matriz extracelular y en la interacción de la matriz celular asociada con metástasis, especialmente como se observa en lesiones de cáncer de mama invasivo y en el crecimiento de epitelios tumorales en carcinogénesis de la piel.

Los datos recientemente publicados dan a entender que MMP13 desempeña un papel en la renovación de otros tejidos conjuntivos. Por ejemplo, consistente con la especificidad y preferencia del sustrato de MMP13's por degradar el colágeno de tipo II [P. G. Mitchell *et al.*, (1996) *J. Clin. Invest.* 97(3):761-768; V. Knauper *et al.*, (1996) *The Biochemical Journal* 271:1544-1550], se ha teorizado que MMP13 cumple un papel durante la osificación primaria y la remodelación esquelética [M. Stahle-Backdahl *et al.*, (1997) *Lab. Invest.* 76(5):717-728; N. Johanson *et al.*, (1997) *Dev. Dyn.* 208(3):387-397], en enfermedades destructivas de la articulación tales como artritis reumatoide y osteoartritis [D. Wemicke *et al.*, (1996) *J. Rheumatol.* 23:590-595; P. G. Mitchell *et al.*, (1996) *J. Clin. Invest.* 97(3):761-768; O. Lindy *et al.*, (1997) *Arthritis Rheum* 40(8):1391-1399]; y durante la pérdida aséptica de artroplastias de cadera [S. Imai *et al.*, (1998) *J. Bone Joint Surg. Br.* 80(4):701-710]. También se ha implicado a MMP13 en periodontitis del adulto crónica, ya que se ha localizado en el epitelio del tejido gingival humano de la mucosa crónicamente inflamada [V. J. Uitto *et al.*, (1998) *Am. J. Pathol* 152(6):1489-1499], y en la remodelación de la matriz colagenosa en heridas crónicas [M. Vaalamo *et al.*, (1997) *J. Invest. Dermatol.* 109(1):96-101].

La MMP9 (gelatinasa B; colagenasa de tipo IV de 92 kDa; gelatinasa de 92 kDa) es una proteína segregada que se purificó en primer lugar, después se clonó y se secuenció, en 1989 (S.M. Wilhelm *et al.*, (1989) *J. Biol. Chem.* 264 (29): 17213-17221; errata publicada en *J. Biol. Chem.* (1990) 265 (36): 22570). Una revisión reciente de MMP9 proporciona una fuente excelente de información detallada y referencias sobre esta proteasa: T.H. Vu y Z. Werb (1998) (en: *Matrix Metalloproteinases*, 1998. Editado por W.C. Parks y R.P. Mecham, p. 115-148. Academic Press. ISBN 0-12-545090-7). Los siguientes puntos se sacan de esa revisión de T.H. Vu y Z. Werb (1998).

La expresión de MMP9 está restringida normalmente a unos pocos tipos celulares, incluyendo trofoblastos, osteoclastos, neutrófilos y macrófagos. Sin embargo, su expresión se puede inducir en estas mismas células y en otros tipos celulares mediante varios mediadores, incluyendo la exposición de las células a factores de crecimiento o a citoquinas. Estos son los mismos mediadores implicados a menudo en el inicio de una respuesta inflamatoria. Al igual que con otras MMP segregadas, la MMP9 es liberada como una proenzima inactiva que se escinde subsiguientemente para formar la enzima enzimáticamente activa. Las proteasas requeridas para esta activación *in vivo* no son conocidas. El balance de MMP9 activa frente a enzima inactiva está regulado además *in vivo* mediante la interacción con TIMP-1 (inhibidor tisular de metaloproteinasas-1), una proteína de origen natural. La TIMP-1 se une a la región C-terminal de MMP9, conduciendo a la inhibición del dominio catalítico de MMP9. El balance de la expresión inducida de ProMMP9, la escisión de Pro- a MMP9 activa y la presencia de TIMP-1 se combinan para determinar la cantidad de MMP9 catalíticamente activa que está presente en un sitio local. La MMP9 proteolíticamente activa ataca a sustratos que incluyen gelatina, elastina, y colágenos naturales de tipo IV y de tipo V; no tiene ninguna actividad frente al colágeno natural de tipo I, a proteoglicanos o a lamininas.

Ha habido un cuerpo creciente de datos que implican papeles para MMP9 en diversos procesos fisiológicos y patológicos. Los papeles fisiológicos incluyen la invasión de trofoblastos embrionicos a través del epitelio uterino en las etapas tempranas de la implantación embrionica; algunos papeles en el crecimiento y desarrollo de huesos; y en la migración de células inflamatorias procedentes de la vasculatura hacia los tejidos.

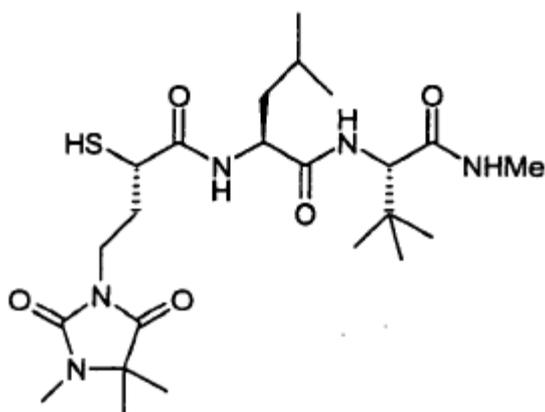
La liberación de MMP-9, medida usando un inmunoensayo enzimático, aumentó significativamente en fluidos y en sobrenadantes AM procedentes de asmáticos no tratados, en comparación con los de otras poblaciones [Am. J. Resp. Cell & Mol. Biol., Nov 1997, 17(5):583-591]. También, se ha observado una expresión creciente de MMP9 en ciertas patologías, implicando de ese modo a MMP9 en procesos mórbidos tales como COPD, artritis, metástasis tumoral, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiples, y ruptura de placa en aterosclerosis, conduciendo a enfermedades coronarias agudas tales como infarto de miocardio.

La MMP-8 (colagenasa 2, colagenasa neutrofílica) es una enzima de 53 kDa de la familia de las metaloproteinasas de la matriz que es expresada preferentemente en neutrófilos. Los últimos estudios indican que la MMP-8 es expresada también en otras células, como los condrocitos osteoartrotríticos [Shlopov *et al*, 1997, *Arthritis Rheum*, 40:2065]. Las MMP producidas por neutrófilos pueden producir remodelación tisular y, en consecuencia, el bloqueo de la MMP-8 deberá tener un efecto positivo en las enfermedades fibróticas de, por ejemplo, el pulmón, y en enfermedades degradativas como el enfisema pulmonar. Se encontró también que la MMP-8 está sobrerregulada en la osteoartritis, indicando que el bloqueo de la MMP-8 puede también ser beneficioso en esta enfermedad.

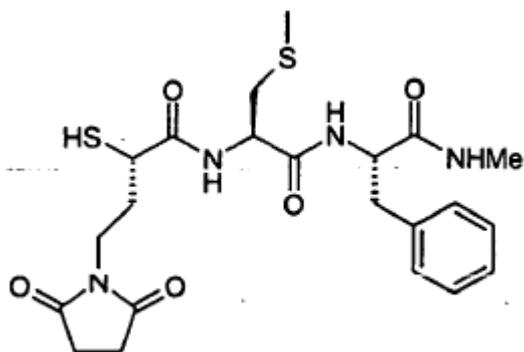
La MMP-3 (estromelina-1) es una enzima de 53 kDa de la familia de las enzimas de metaloproteinasas de la matriz. La actividad de la MMP-3 se ha demostrado en fibroblastos aislados de gingiva inflamada [Uitto V.J. *et al.*, 1981, *J. Periodontal Res.*, 16:417-424], y los niveles de enzima se han correlacionado con la gravedad de la enfermedad de la encías [Overall C.M. *et al*, 1987, *J. Periodontal Res.*, 22:81-88]. La MMP-3 también es producida por queratinocitos basales en una variedad de úlceras crónicas [Saarialho-Kere U. K. *et al*, 1994, *J. Clin. Invest.*, 94:79-88]. El ARNm de la MMP-3 y la proteína se detectaron en queratinocitos basales adyacentes pero distantes del borde de una herida en lo que probablemente representaron los sitios de epidermis proliferante. La MMP-3 puede de este modo evitar que la epidermis cicatrice. Diversos investigadores han demostrado una elevación consistente de la MMP-3 en fluidos sinoviales de pacientes con artritis reumatoide y osteoartrotríticos, en comparación con controles [Walakovits L.A. *et al*, 1992, *Arthritis Rheum.*, 35:35-42; Zafarullah M. *et al*, 1993, *J. Rheumatol.*, 20:693-697]. Estos estudios proporcionaron las bases para la idea de que un inhibidor de la MMP-3 tratará enfermedades que impliquen la perturbación de la matriz extracelular, dando como resultado inflamación debido a la infiltración linfocítica, o pérdida de la integridad estructural necesaria para la función del órgano.

Se conoce un número de inhibidores de metaloproteinasas (véase, por ejemplo, la revisión de inhibidores de MMP de Beckett R.P. y Whittaker M., 1998, *Exp. Opin. Ther. Patents*, 8(3):259-282]. Diferentes clases de compuestos pueden tener diferentes grados de potencia y selectividad para inhibir diversas metaloproteinasas.

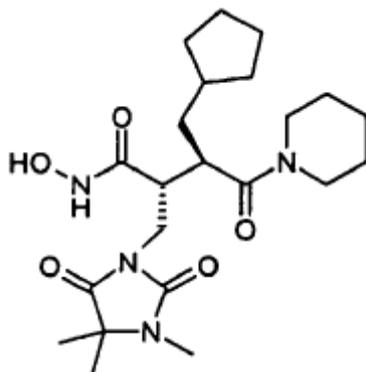
5 Whittaker M *et al* (1999, *Chemical Reviews* 99(9):2735-2776] revisan un amplio intervalo de compuestos inhibidores de MMP conocidos. Ellos establecen que un inhibidor de MMP efectivo requiere un grupo de unión a zinc o ZBG (grupo funcional capaz de quelar el ion zinc(II) del sitio activo), al menos un grupo funcional el cual proporcione una interacción de enlace de hidrógeno con la cadena principal de la enzima, y una o más cadenas laterales las cuales experimentan interacciones de van der Waals efectivas con los subsitios de la enzima. El grupo de unión a zinc en los inhibidores de MMP conocidos incluye grupos ácido carboxílico, grupos ácido hidroxámico, sulfhidrilo o mercapto, etc. Por ejemplo, Whittaker M. *et al* discuten los siguientes inhibidores de MMP:



15 El compuesto anterior entró en un desarrollo clínico. Tiene un grupo de unión a zinc mercaptoacético, un grupo de trimetilhidantoiniletilo en la posición P1, y una cadena de leucinil-*tert*-butilglicinilo.

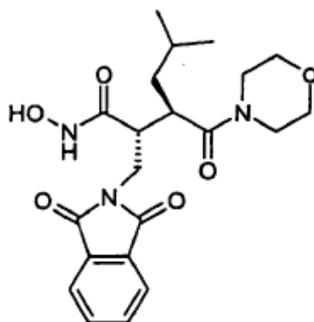


20 El compuesto anterior tiene un grupo de unión a zinc mercaptoacético, y un grupo imida en la posición P1.



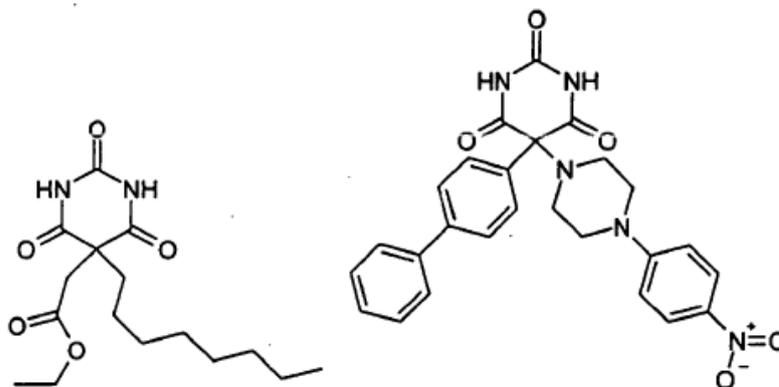
El compuesto anterior fue desarrollado para el tratamiento de la artritis. Tiene un grupo de unión a zinc de tipo succinil hidroxamato no peptídico, y un grupo de trimetilimidantoiniletilo en la posición P1.

5



El compuesto anterior es un derivado ftalimídico que inhibe colagenasas. Tiene un grupo de unión a zinc de tipo succinil hidroxamato. no peptídico, y un grupo imida cíclico en P1. Whittaker M. *et al* también discuten otros inhibidores de MMP que tienen un grupo imido cíclico en P1 y diversos grupos de unión a zinc (succinil hidroxamato, ácido carboxílico, grupo tiol, grupo a base de fósforo).

10

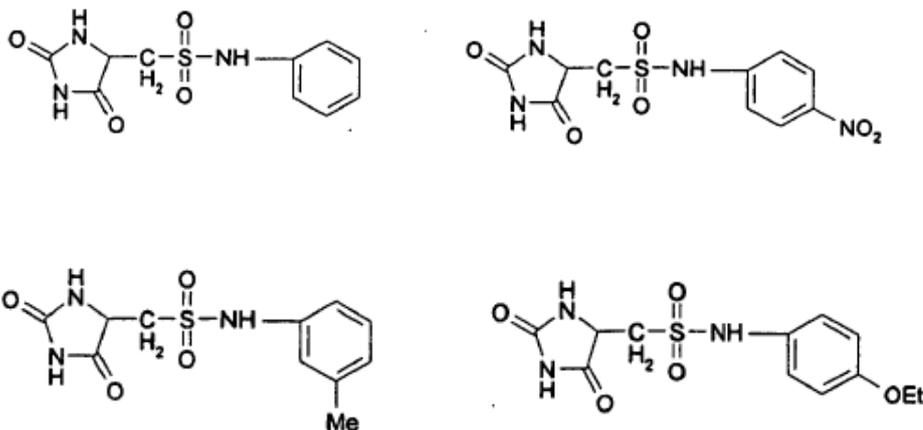


15 Los compuestos anteriores parecen ser buenos inhibidores de MMP8 y MMP9 (Solicitudes de Patente PCT WO9858925, WO9858915). Tienen un grupo de unión a zinc de pirimidin-2,3,4-triona.

Los siguientes compuestos no son conocidos como inhibidores de MMP:

Lora-Tamayo, M *et al* (1968, An. Quim 64(6): 591-606) describen la síntesis de los siguientes compuestos como un agente anticáncer potencial:

5



10

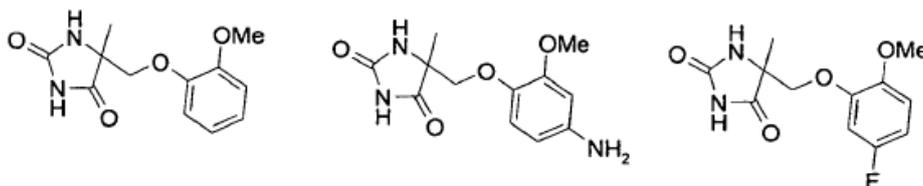
Los números de patentes checas 151744 (19731119) y 152617 (1974022) describen la síntesis y actividad anticonvulsiva de los siguientes compuestos:



15

R= 4-NO₂, 4-OMe, 2-NO₂,

El número de patente estadounidense 3529019 (19700915) describe los siguientes compuestos usados como intermedios:



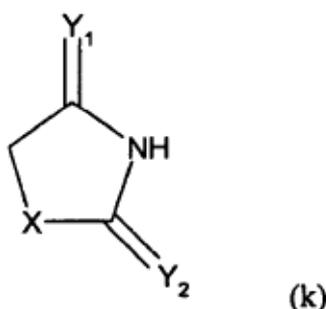
20

El número de Solicitud de Patente PCT WO 00/09103 describe compuestos útiles para tratar un trastorno de la visión, que incluyen los siguientes (compuestos 81 y 83, Tabla A, página 47):



5 Ahora se ha descubierto una nueva clase de compuestos que son inhibidores de metaloproteinasas y son de interés particular para inhibir las MMP, tales como la MMP-12. Los compuestos son inhibidores de metaloproteinasas que tienen un grupo de unión a metal que no se encuentra en los inhibidores de metaloproteinasas conocidos. En particular, se han descubierto compuestos que son inhibidores de MMP12 potentes y que tienen perfiles de actividad deseables. Los compuestos tienen propiedades de potencia, selectividad y/o farmacocinética beneficiosas.

10 Los compuestos inhibidores de metaloproteinasas comprenden un grupo de unión a metal y uno o más de grupos funcionales o cadenas laterales adicionales, caracterizados porque el grupo de unión a metal tiene la fórmula (k)



15 en la que

X se selecciona de NR₁, O, S;

Y₁ e Y₂ se seleccionan independientemente de O, S;

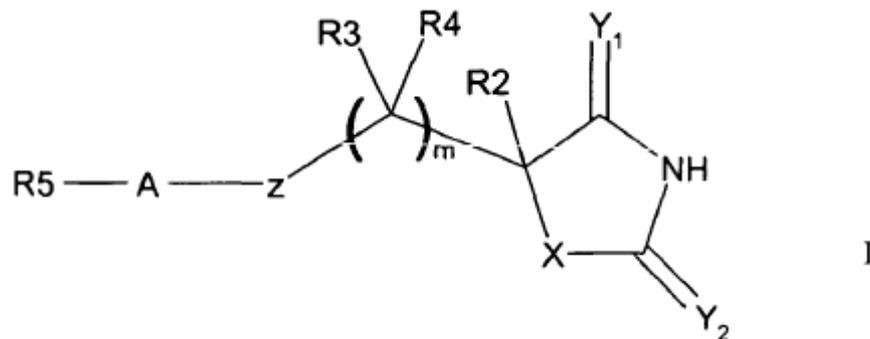
R₁ se selecciona de H, alquilo, haloalquilo;

20 Cualquiera de los grupos alquilo expuestos anteriormente pueden ser de cadena lineal o ramificada; cualquier grupo alquilo expuesto anteriormente es, de manera preferible, alquilo (C₁-7) y de manera muy preferible alquilo (C₁-6).

25 Un compuesto inhibidor de metaloproteinasas es un compuesto que inhibe la actividad de una enzima de metaloproteinasas (por ejemplo, una MMP). A manera de ejemplo no limitante, el compuesto inhibidor puede mostrar IC₅₀ *in vitro* en el intervalo de 0,1-10000 nanomolar, de manera preferible de 0,1-1000 nanomolar.

30 Un grupo de unión a metal es un grupo funcional capaz de unirse al ion metálico en el sitio activo de la enzima. Por ejemplo, el grupo de unión a metal será un grupo de unión a zinc en inhibidores de MMP, que se une al ion zinc (II) del sitio activo. El grupo de unión a metal de fórmula (k) se basa en una estructura anular de cinco miembros, y es preferiblemente un grupo hidantoína, de manera muy preferible una 1-H,3-H-imidazolidin-2,4-diona sustituida en la posición 5.

Nuestra Patente Europea N.º 1370556 proporciona compuestos de la fórmula I



en la que

X se selecciona de NR1, O, S;

5 **Y1** y **Y2** se seleccionan independientemente de O, S;

Z se selecciona de SO, SO2;

m es 1 ó 2;

10 **A** se selecciona de un enlace directo, alquilo (C1-6), haloalquilo (C1-6), o heteroalquilo (C1-6) que contiene un grupo hetero seleccionado de N, O, S, SO, SO2, o que contiene dos grupos hetero seleccionados de N, O, S, SO, SO2 y separados por al menos dos átomos de carbono;

R1 se selecciona de H, alquilo (C1-3), haloalquilo;

15 cada **R2** y **R3** se selecciona independientemente de H, halógeno (preferiblemente flúor), alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alquilarilo, alquil-heteroarilo, heteroalquil-arilo, heteroalquil-heteroarilo, aril-alquilo, aril-heteroalquilo, heteroaril-alquilo, heteroaril-heteroalquilo, aril-arilo, aril-heteroarilo, heteroaril-arilo, heteroaril-heteroarilo, cicloalquil-alquilo, heterocicloalquil-alquilo, alquil-cicloalquilo, alquil-heterocicloalquilo;

cada **R4** se selecciona independientemente de H, halógeno (preferiblemente flúor), alquilo (C1-3) o haloalquilo;

20 cada uno de los radicales **R2** y **R3** puede estar opcionalmente sustituido, de manera independiente, con uno o más grupos (preferiblemente uno) seleccionado de alquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, halo, haloalquilo, hidroxil, alcoxi, haloalcoxi, tiol, alquiltiol, ariltiol, alquilsulfon, haloalquilsulfon, arilsulfon, aminosulfon, N-alquilaminosulfon, N,N-dialquilaminosulfon, arilaminosulfon, amino, N-alquilamino, N,N-dialquilamino, amido, N-alquilamido, N,N-dialquilamido, ciano, sulfonamino, alquilsulfonamino, arilsulfonamino, amidino, N-aminosulfonamidino, guanidino, N-cianoguanidino, tioguanidino, 2-nitroeten-1,1-diamino, carboxi, alquil-carboxi, nitro, carbamato;

25 opcionalmente **R2** y **R3** se pueden unir para formar un anillo que comprende hasta 7 átomos en el anillo, o **R2** y **R4** se pueden unir para formar un anillo que comprende hasta 7 átomos en el anillo, o **R3** y **R4** se pueden unir para formar un anillo que comprende hasta 7 átomos en el anillo;

30 **R5** es un grupo monocíclico, bicíclico o tricíclico que comprende uno, dos o tres estructuras anulares cada una de hasta 7 átomos en el anillo, seleccionados independientemente de cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo o heteroarilo, estando cada estructura anular sustituida opcionalmente, de manera independiente, con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxil, alquilo, alcoxi, haloalcoxi, amino, N-alquilamino, N,N-dialquilamino, alquilsulfonamino, alquilcarboxiamino, ciano, nitro, tiol, alquiltiol, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alquilaminosulfonilo, carboxilato, alquilcarboxilato, aminocarboxi, N-alquilamino-carboxi, N,N-dialquilamino-carboxi, en los que cualquier radical alquilo dentro de cualquier sustituyente puede estar él mismo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, hidroxil, alcoxi, haloalcoxi, amino, N-alquilamino, N,N-dialquilamino, N-alquilsulfonamino, N-alquilcarboxiamino, ciano, nitro, tiol, alquiltiol, alquilsulfonilo, N-alquilaminosulfonilo, carboxilato, alquilcarboxi, aminocarboxi, N-alquilaminocarboxi, N,N-dialquilaminocarboxi, carbamato;

40 cuando **R5** es un grupo bicíclico o tricíclico, cada estructura anular está unida a la siguiente estructura anular mediante un enlace directo, mediante -O-, mediante alquilo (C1-6), mediante haloalquilo (C1-6), mediante heteroalquilo (C1-6), mediante alqueno (C1-6), mediante alqueno (C1-6), mediante sulfona, mediante CO, mediante NCO, mediante CON, mediante NH, mediante S, mediante C(OH), o está condensado con la

siguiente estructura anular.

Cualquier grupo heteroalquilo expuesto anteriormente es un alquilo sustituido con un heteroátomo, que contiene uno o más grupos hetero seleccionados independientemente de N, O, S, SO, SO₂, (siendo un grupo hetero un heteroátomo o un grupo de átomos);

Cualquier grupo heterocicloalquilo o heteroarilo expuesto anteriormente contiene uno o más grupos hetero seleccionados independientemente de N, O, S, SO, SO₂;

Cualquier grupo alquilo, alquenilo o alquinilo expuesto anteriormente se puede de cadena lineal o ramificada; a menos que se establezca otra cosa, cualquier grupo alquilo expuesto anteriormente es preferiblemente alquilo (C1-7), y de manera muy preferible alquilo (C1-6).

Los compuestos preferidos de la fórmula I son aquellos en los que se aplica uno cualquiera o más de los siguientes:

X es NR₁;

Z es SO₂ o SO; especialmente Z es SO₂;

al menos uno de Y₁ e Y₂ es O; especialmente ambos de Y₁ e Y₂ son O;

m es 1;

R₁ es H, alquilo (C1-3), haloalquilo (C1-3); especialmente R₁ es H, alquilo (C1-3); muy especialmente R₁ es H;

R₂ es H, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, ariloxialquilo, aminoalquilo, cicloalquil-alquilo, alquil-cicloalquilo, arilalquilo, alquilarilo, alquil-heteroarilo, heteroalquilo, heterocicloalquil-alquilo, alquil-heterocicloalquilo, heteroaril-alquilo, heteroalquil-arilo; especialmente R₂ es alquilo, aminoalquilo, alquil-heteroarilo, alquil-heterocicloalquilo o heteroaril-alquilo.

R₃ y/o R₄ es H;

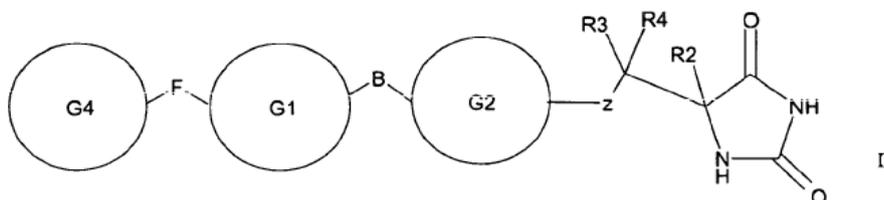
R₃ y/o R₄ es metilo;

R₅ comprende uno, dos o tres anillos de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituidos con arilo o heteroarilo;

R₅ es un grupo bicíclico o tricíclico que comprende dos o tres estructuras anulares opcionalmente sustituidas.

Los compuestos particularmente preferidos de fórmula I son aquellos en los que R₅ es un grupo bicíclico o tricíclico que comprende dos o tres estructuras anulares opcionalmente sustituidas.

Nuestra Patente Europea N.º 1370556 proporciona además compuestos de la fórmula II



en la que

cada una de G₁, G₂ y G₄ es una estructura anular monocíclica que comprende cada una hasta 7 átomos en el anillo, seleccionada independientemente de cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo o heteroarilo, estando cada estructura anular opcionalmente sustituida de manera independiente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, haloalcoxi, amino, N-alquilamino, N,N-dialquilamino, ciano, nitro, alquilo, alcoxi, alquilsulfona, haloalcoquilsulfona, alquilcarbamato, alquilamida, en los que cualquier radical alquilo dentro de cualquier sustituyente puede en él mismo estar opcionalmente sustituido

con uno o más grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, amino, N-alquilamino, N,N-dialquilamino, ciano, nitro, alcoxi, haloalcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbamato;

Z es SO₂;

5 cada uno de B y F se selecciona independientemente de un enlace directo, O, alquilo (C1-6), heteroalquilo (C1-6), alquinilo, CO, NCO, CON, NH, S;

R2 se selecciona de H, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, ariloxialquilo, aminoalquilo, (N-alquilamino)alquilo, (N,N-dialquilamino)alquilo, amidoalquilo, tioalquilcicloalquil-alquilo, alquil-cicloalquilo, arilalquilo, alquilarilo, alquil-heteroarilo, heteroalquilo, heterocicloalquil-alquilo, alquil-heterocicloalquilo, heteroaril-alquilo, heteroalquil-arilo;

10 R3 y R4 se seleccionan independientemente de H o alquilo (C1-3);

opcionalmente R2 y R3 se pueden unir para formar un anillo que comprenda hasta 7 átomos en el anillo, o R2 y R4 se pueden unir para formar un anillo que comprende hasta 7 átomos en el anillo, o R3 y R4 se pueden unir para formar un anillo que comprenda hasta 7 átomos en el anillo;

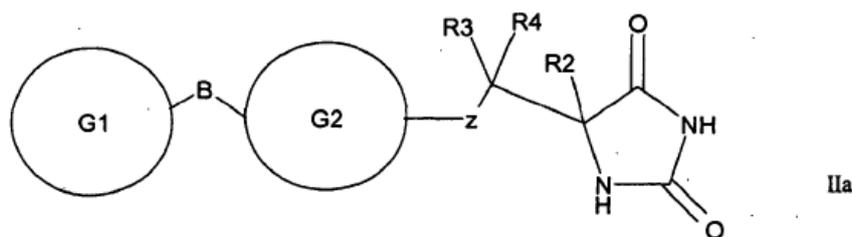
15 cualquier grupo heteroalquilo expuesto anteriormente es un alquilo sustituido con un heteroátomo, que contiene uno o más grupos hetero seleccionados independientemente de N, O, S, SO, SO₂, (siendo un grupo hetero un heteroátomo o un grupo de átomos);

cualquier grupo heterocicloalquilo o heteroarilo expuesto anteriormente contiene uno o más grupos hetero seleccionados independientemente de N, O, S, SO, SO₂;

20 cualquier de los grupos alquilo, alqueno o alquino expuestos anteriormente pueden ser de cadena lineal o ramificada; a menos que se establezca otra cosa, cualquier grupo alquilo expuesto anteriormente es preferiblemente alquilo (C1-7) y de manera muy preferible alquilo (C1-6).

Los compuestos preferidos de la fórmula II incluyen aquellos en los que R2 es alquilo, aminoalquilo, alquil-heteroarilo, alquil-heterocicloalquilo o heteroaril-alquilo.

25 Nuestra Patente Europea N.º 1370556 proporciona además compuestos de la fórmula IIa



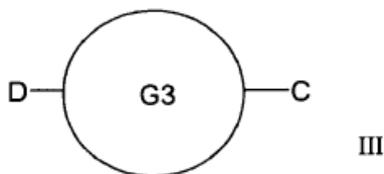
en la que

30 cada una de G1 y G2 es una estructura anular monocíclica que comprende cada una hasta 7 átomos en el anillo, seleccionada independientemente de cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo o heteroarilo, estando cada estructura anular opcionalmente sustituida de manera independiente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, haloalcoxi, amino, N-alquilamino, N,N-dialquilamino, ciano, nitro, alquilo, alcoxi, alquilsulfona, haloalquilsulfona, alquilcarbamato, alquilamida, en los que cualquier radical alquilo en cualquier sustituyente puede él mismo estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, amino, N-alquilamino, N,N-dialquilamino, ciano, nitro, alcoxi, haloalcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbamato;

Z es SO₂;

B se selecciona de un enlace directo, O, alquilo (C1-6), heteroalquilo (C1-6), CO, NCO, CON, NH, S, alquinilo;

40 R2 se selecciona de H, alquilo (C1-6), haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, (N-alquilamino)alquilo, (N,N-dialquilamino)alquilo, amidoalquilo, tioalquilo, o R2 es un grupo de fórmula III



C y D se seleccionan independientemente de un enlace directo, H, alquilo (C1-C6), haloalquilo (C1-C6), o heteroalquilo (C1-C6) que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de N, O ó S, de modo que, cuando estén presentes dos heteroátomos, estén separados por al menos dos átomos de carbono;

G3 es una estructura anular monocíclica que comprende hasta 7 átomos en el anillo, seleccionada independientemente de cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo, opcionalmente sustituida con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, amino, N-alquilamino, N,N-dialquilamino, ciano, nitro, alquilo, alcoxi, alquilsulfona, haloalquilsulfona, o alquilo sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, amino, N-alquilamino, N,N-dialquilamino, ciano, nitro, alcoxi, haloalcoxi;

opcionalmente R2 está sustituido con halo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, amino, aminoalquilo, N-alquilamino, N,N-dialquilamino, (N-alquilamino)alquilo, (N,N-dialquilamino)alquilo, alquilsulfona, aminosulfona, N-alquilaminosulfona, N,N-dialquilamino-sulfona, amido, N-alquilamido, N,N-dialquilamido, ciano, sulfonamino, alquil-sulfonamino, amidino, N-aminosulfona-amidino, guanidino, N-ciano-guanidino, tioguanidino, 2-nitroguanidino, carboxi, alquilcarboxi, carbamato;

R3 y R4 se seleccionan independientemente de H o alquilo (C1-3);

opcionalmente R2 y R3 se pueden unir para formar un anillo que comprende hasta 7 átomos en el anillo, o R2 y R4 se pueden unir para formar un anillo que comprende hasta 7 átomos en el anillo, o R3 y R4 se pueden unir para formar un anillo que comprenda hasta 7 átomos en el anillo;

cualquier grupo heteroarilo expuesto anteriormente es un alquilo sustituido con heteroátomo que contiene uno o más grupos hetero seleccionados independientemente de N, O, S, SO, SO₂, (siendo un grupo hetero un heteroátomo o un grupo de átomos);

cualquier grupo heterocicloalquilo o heteroarilo expuesto anteriormente contiene uno o más de grupos hetero seleccionados independientemente de N, O, S, SO, SO₂;

cualquier grupo alquilo, alquenoilo o alquinoilo expuesto anteriormente se puede de cadena lineal o ramificada; a menos que se establezca otra cosa, cualquier grupo alquilo expuesto anteriormente es preferiblemente alquilo (C1-7) y de manera muy preferible alquilo (C1-6).

Los compuestos preferidos de la fórmula Ila son aquellos en los que se aplica uno o más de los siguientes:

B se selecciona de un enlace directo, O, CO, S, alquinoilo; especialmente, B es un enlace directo, O, S, o alquinoilo;

R2 se selecciona de H, alquilo (C1-6), aril-alquilo (C1-6) o heteroaril-alquilo (C1-6) opcionalmente sustituido con halo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, amino, aminoalquilo, N-alquilamino, (N-alquilamino)alquilo, (N,N-dialquilamino)alquilo, alquilsulfona, aminosulfona, N-alquilamino-sulfona, N,N-dialquilamino-sulfona, amido, N-alquilamido, N,N-dialquilamido, carbamato, ciano, sulfonamino, alquil-sulfonamino, amidino, N-aminosulfona-amidino, guanidino, N-ciano-guanidino, tioguanidino, 2-nitroguanidino, 2-nitro-eten-1,1-diamino, carboxi, alquilcarboxi, carbamato;

cada uno de R3 y R4 es H;

G2 es un anillo de seis miembros que contiene nitrógeno;

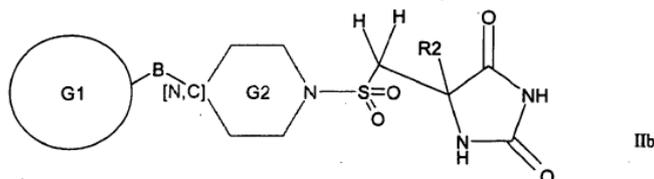
G1 está sustituido en la posición para.

Los compuestos particularmente preferidos de fórmula Ila son aquellos en los que cada R3 y R4 es H.

Por ejemplo, los compuestos particulares de la invención incluyen compuestos de fórmula Ila en los que B

5 es un enlace directo, O, S o alquilino; y R2 se selecciona de H, alquilo (C1-6), aril-alquilo (C1-6) o heteroaril-alquilo (C1-6) opcionalmente sustituido con cicloalquilo, heterocicloalquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, haloalcoxi, amino, aminoalquilo, N-alquilamino, N,N-dialquilamino, (N-alquilamino)alquilo, (N,N-dialquilamino)alquilo, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, N-alquilamino-sulfonilo, N,N-dialquilamino-sulfonilo, amido, N-alquilamido, N,N-dialquilamido, ciano, sulfonamino, alquil-sulfonamino, amidino, N-aminosulfona-amidino, guanidino, N-ciano-guanidino, tioguanidino, 2-nitroguanidino, carbamato, carboxi, alquilcarboxi; y cada uno de R3 y R4 es H.

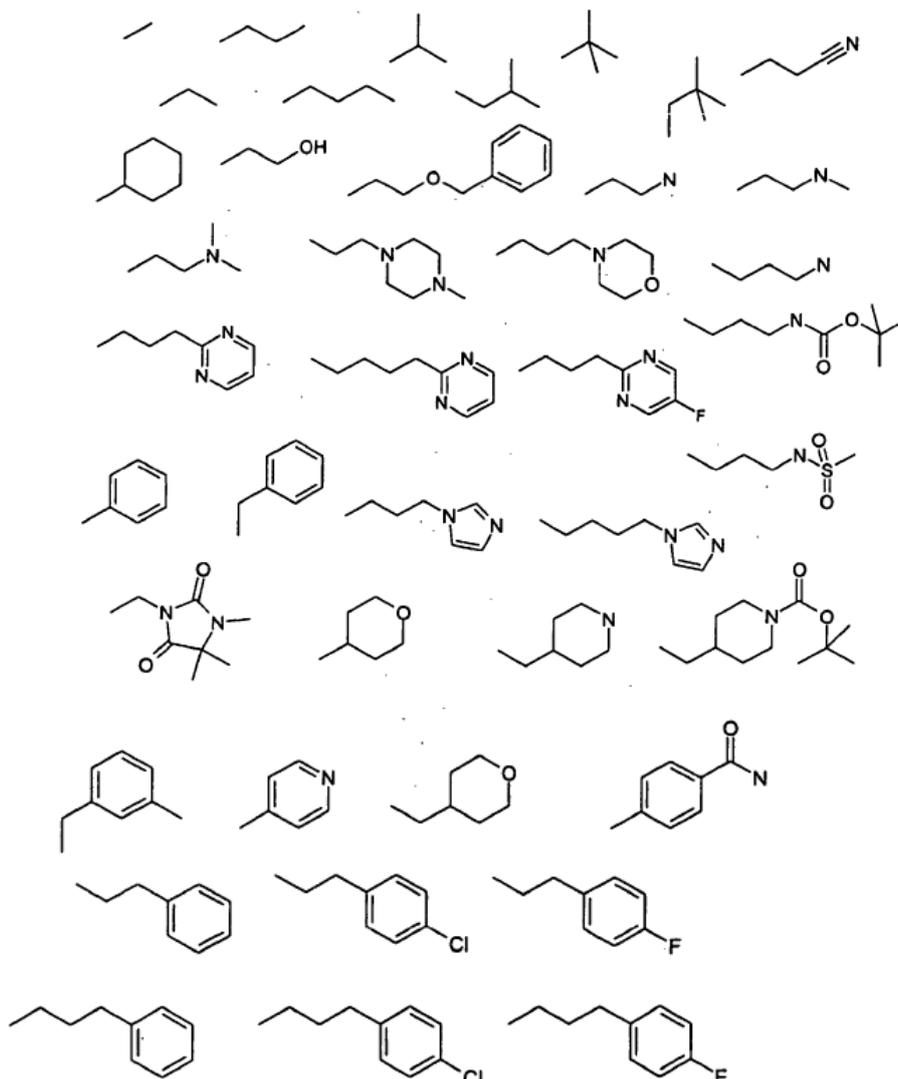
Los compuestos particularmente preferidos de nuestra Patente Europea N.º 1370556 son aquellos de Fórmula IIb:



10 en la que G2 es piperidina o piperazina opcionalmente sustituida, y G1, B y R2 son como se describieron para la Fórmula IIa.

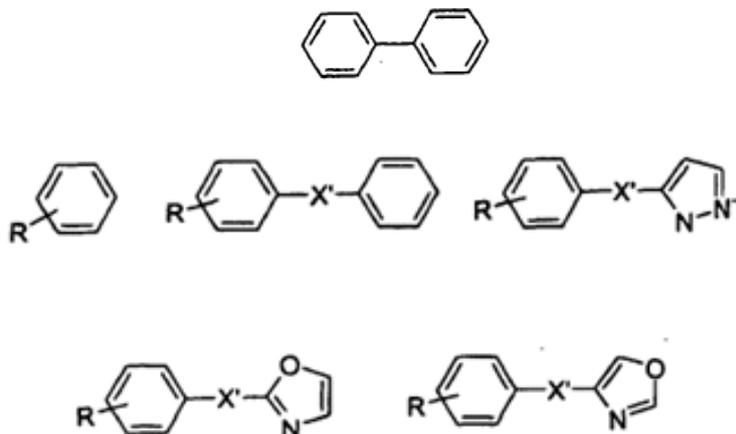
En un compuesto de Fórmula IIb, preferiblemente G2 está no sustituido, y G1 está opcionalmente sustituido, de manera preferible G1 está sustituido, en la posición para.

Los valores adecuados para R2 incluyen los siguientes:



15

Los valores adecuados para R5 incluyen los siguientes:



5

Se apreciará que los sustituyentes particulares y el número de sustituyentes en los compuestos se seleccionan para evitar combinaciones estéricamente indeseables.

Cada compuesto ejemplificado en nuestra Patente Europea N.º 1370556 representa un aspecto particular e independiente.

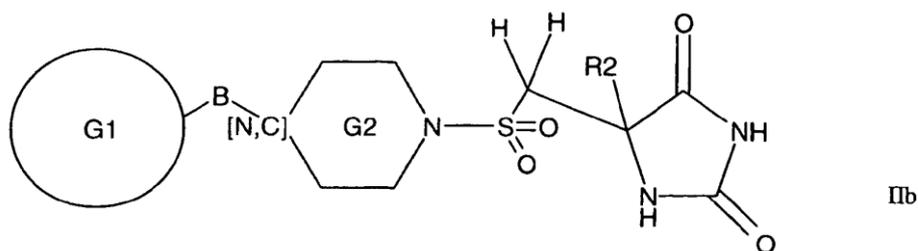
10 Cuando existen centros ópticamente activos en los compuestos, se describen todas las formas ópticamente activas individuales y combinaciones de estas como realizaciones específicas individuales de la invención, así como sus racematos correspondientes. Los racematos se pueden separar en formas ópticamente activas individuales usando procedimientos conocidos (véase *Advanced Organic Chemistry*: 3ª Edición: autor J March, p. 104-107) incluyendo, por ejemplo, la formación de derivados diastereoméricos que tienen especies auxiliares ópticamente activas convenientes, seguido de la separación y después la escisión de las especies auxiliares.

15 Se apreciará que los compuestos pueden contener uno o más átomos de carbono sustituidos asimétricamente. La presencia de uno o más de estos centros asimétricos (centros quirales) en un compuesto puede dar lugar a estereoisómeros, y en cada caso debe comprenderse que se extiende a todos esos estereoisómeros, incluyendo los enantiómeros y diaestereómeros, y mezclas, incluyendo las mezclas racémicas de los mismos.

20 Cuando existan tautómeros en los compuestos, se describen todas las formas tautoméricas individuales y combinaciones de estas como realizaciones específicas individuales de la invención.

En un primer aspecto de la presente invención proporcionamos un proceso para preparar un compuesto de la fórmula IIb o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

25



en la que

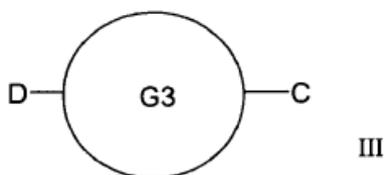
30 G1 es una estructura anular monocíclica que comprende cada una hasta 7 átomos en el anillo, seleccionada

independientemente de cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo o heteroarilo, estando cada estructura anular opcionalmente sustituida de manera independiente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, haloalcoxi, amino, N-alquilamino, N,N-dialquilamino, ciano, nitro, alquilo, alcoxi, alquilsulfona, haloalquilsulfona, alquilcarbamato, alquilamida, en los que cualquier radical alquilo en cualquier sustituyente puede él mismo estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, amino, N-alquilamino, N,N-dialquilamino, ciano, nitro, alcoxi, haloalcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbamato;

G2 es piperidina o piperazina opcionalmente sustituida;

B se selecciona de un enlace directo, O, alquileo (C1-6), heteroalquileo (C1-6), CO, NCO, CON, NH, S, alquinileno;

R2 se selecciona de H, alquilo (C1-6), haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, (N-alquilamino)alquilo, (N,N-dialquilamino)alquilo, amidoalquilo, tioalquilo, o R2 es un grupo de fórmula III



C y D se seleccionan independientemente de un enlace directo, H, alquilo (C1-C6), haloalquilo (C1-C6), o heteroalquilo (C1-C6) que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de N, O ó S, de modo que, cuando estén presentes dos heteroátomos, estén separados por al menos dos átomos de carbono;

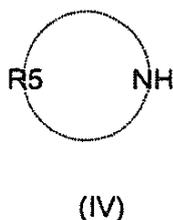
G3 es una estructura anular monocíclica que comprende hasta 7 átomos en el anillo, seleccionada independientemente de cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo, opcionalmente sustituida con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, amino, N-alquilamino, N,N-dialquilamino, ciano, nitro, alquilo, alcoxi, alquilsulfona, haloalquilsulfona, o alquilo sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, amino, N-alquilamino, N,N-dialquilamino, ciano, nitro, alcoxi, haloalcoxi;

opcionalmente R2 está sustituido con halo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, amino, aminoalquilo, N-alquilamino, N,N-dialquilamino, (N-alquilamino)alquilo, (N,N-dialquilamino)alquilo, alquilsulfona, aminosulfona, N-alquilaminosulfona, N,N-dialquilamino-sulfona, amido, N-alquilamido, N,N-dialquilamido, ciano, sulfonamino, alquil-sulfonamino, amidino, N-aminosulfona-amidino, guanidino, N-ciano-guanidino, tioguanidino, 2-nitroguanidino, carboxi, alquilcarboxi, carbamato;

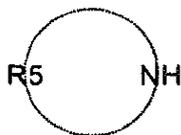
R3 y R4 se seleccionan independientemente de H o alquilo (C1-3);

opcionalmente R2 y R3 se pueden unir para formar un anillo que comprende hasta 7 átomos en el anillo, o R2 y R4 se pueden unir para formar un anillo que comprende hasta 7 átomos en el anillo, o R3 y R4 se pueden unir para formar un anillo que comprenda hasta 7 átomos en el anillo;

dicho proceso implica la reacción de un compuesto de fórmula (IV)



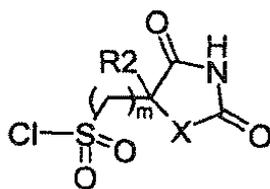
en la que



representa G1-B-G2-;

con un compuesto de fórmula (V)

5



(V)

donde m es 1 y X representa NH.

10 En otro aspecto de la invención proporcionamos un compuesto de fórmula (V) que es cloruro de [(4S)-4-metil-2,5-dioximidazolidin-4-il]metanosulfonilo.

En otro aspecto de la invención proporcionamos un compuesto de fórmula (V) que es cloruro de [(4R)-4-metil-2,5-dioximidazolidin-4-il]metanosulfonilo.

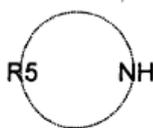
En otro aspecto de la invención proporcionamos el uso de cualquiera de los compuestos anteriores para preparar un compuesto de fórmula IIb en la que R2 representa metilo.

15 Preparación de los compuestos

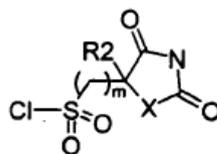
En otro aspecto, proporcionamos un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula I o II, IIa, IIb, o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster hidrolizable *in vivo* del mismo, como se describe en (a) a (d) más adelante. Se apreciará que muchos de los materiales de partida relevantes se encuentran comercialmente, o de otro modo están disponibles o se pueden sintetizar por métodos conocidos, o se pueden encontrar en la bibliografía científica.

20

(a) Los compuestos de fórmula I en la cual Y1 e Y2 son cada uno O, Z es SO₂, R2 es como se define en la fórmula I, A es un enlace directo, y R5 comprende un nitrógeno unido directamente a Z, o A es N-alquilo (C1-6), se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IV, en la cual R5 se define como en la fórmula I, con los compuestos conocidos de fórmula V, en la cual X y m son como se definen en la fórmula I:



IV



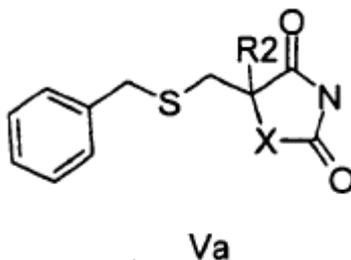
V

25

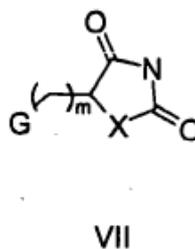
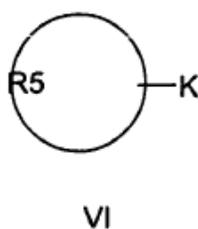
La reacción se efectúa preferiblemente en un disolvente adecuado, opcionalmente en presencia de base durante 1 a 24 horas, a temperatura desde la ambiente hasta la temperatura de reflujo. De manera preferible, se usan disolventes tales como piridina, dimetilformamida, tetrahidrofurano, acetonitrilo o diclorometano, con bases tales como trietilamina, N-metilmorfolina, piridina o carbonatos de metal alcalino, a temperatura ambiente durante un tiempo de reacción de 2-16 h, o hasta que se logre el final de la reacción de acuerdo con lo detectado por métodos cromatográficos o espectroscópicos. Las reacciones de cloruros de sulfonilo de

30

5
 fórmula V con diversas aminas primarias y secundarias se describen previamente en la bibliografía, y las variaciones de las condiciones serán evidentes para aquellos expertos en la técnica. La síntesis de compuestos de fórmula V se describe en la bibliografía, y se pueden preparar a partir de, por ejemplo, cisteína u homocisteína (Mosher, J.: J. Org. Chem. **23**, 1257 (1958). Los cloruros de sulfonilo de fórmula V, en la cual $m=1$, $X=NR_1(R_1=H)$ y R_2 es como se describió en la fórmula I, se preparan, de manera conveniente, mediante cloración oxidativa de compuestos de fórmula Va, en la cual R_2 es como se describió en la fórmula I (Griffith, O.: J. Biol. Chem., 1983, 258, 3, 1591).



10
 (b) Los compuestos de fórmula I, en la cual Y_1 e Y_2 son cada uno O, Z es S, y X y R_5 son como se describieron en la fórmula I, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VI, en la cual K es un grupo saliente (por ejemplo, cloruro, o un éster de sulfonato) y R_5 es como se describió en la fórmula I,

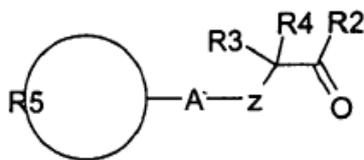


15
 con un compuesto de fórmula VII, en la cual G es un sulfhidrilo (SH), X y m como se describieron en la fórmula I. La reacción se efectúa preferiblemente en presencia de una base, tal como la dietilisopropilamina o carbonato de cesio, y en presencia de un disolvente adecuado, por ejemplo DMF.

20
 De manera alternativa, los compuestos en el procedimiento (b) se pueden preparar de la misma manera que en el proceso (b), haciendo reaccionar los compuestos de fórmula VI y VII, pero en las cuales K, en el compuesto VI, es el grupo sulfhidrilo (SH) o un grupo hidroxilo, y G, en la fórmula VII, representa un grupo saliente.

25
 (c) Los compuestos de fórmula I, en la cual Y_1 e Y_2 son cada uno O, Z es SO_2 o $S(O)$, y X, A y R_5 son como se describieron en la fórmula I, se pueden preparar oxidando los productos finales descritos bajo el procedimiento (b), y en el cual Z es S, con agentes oxidantes como reactivos de peróxido, de manera preferible ácido m-cloroperbenzoico u oxona.

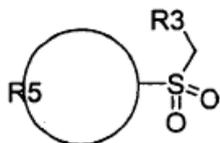
30
 (d) Los compuestos de fórmula I, en la cual Y_1 e Y_2 son cada uno O, X es $NR_1(R_1=H)$, m es 1, y R_2 , R_3 , R_4 , R_5 son como se describieron en la fórmula I, se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XI, en la cual R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y A son como se describieron en la fórmula I,



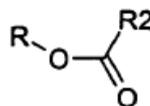
XI

con sales de amonio y cianuro en disolventes próticos, de manera preferible en exceso de carbonato de amonio y cianuro de potasio en etanol, en un recipiente herméticamente cerrado, a 40-80°C durante 4-24 horas.

- 5 Las cetonas de fórmula XI se preparan, de manera conveniente, tratando sulfonamidas de fórmula XII, en la cual R3 es H y R5 es como se definió en la fórmula I, con un exceso de base fuerte, y tratando a continuación con ésteres de fórmula XIII, en la cual R es un resto alquilo o arilo, y R2 como se describió para la fórmula I, en disolventes no próticos. Las condiciones preferibles son 2-3 equivalentes de bases de litio, como diisopropilamido de litio o hexametildisilazano de litio o butil-litio, en disolventes etéreos secos, como tetrahidrofurano.

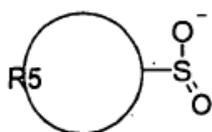


XII

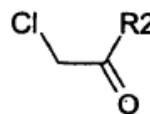


XIII

- 10 Las cetonas de fórmula XI, en la cual R3 y R4 son cada uno alquilo, o forman un anillo, R5 es arilo o heteroarilo, y R2 es alquilo o arilo, también se pueden preparar tratando sulfatos de fórmula XIV, en la cual R5 es arilo o heteroarilo como se describió en la fórmula I, con una base, tal como el bromuro de tetrabutilamonio, y una cetona de fórmula XV, en la cual R2 es alquilo o arilo (Crandall *et al* J. Org. Chem. 1985, (8)50, 1327-1329). R3 y R4 se introducen entonces por reacción con haluros de alquilo o dihaluros de alquilo. La reacción se efectúa preferiblemente en presencia de una base, tal como carbonato de potasio o carbonato de cesio, y en presencia de un disolvente adecuado, por ejemplo DMF o DMSO a 50-100°C.

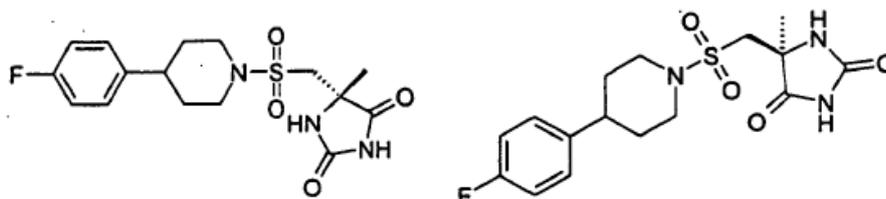


XIV



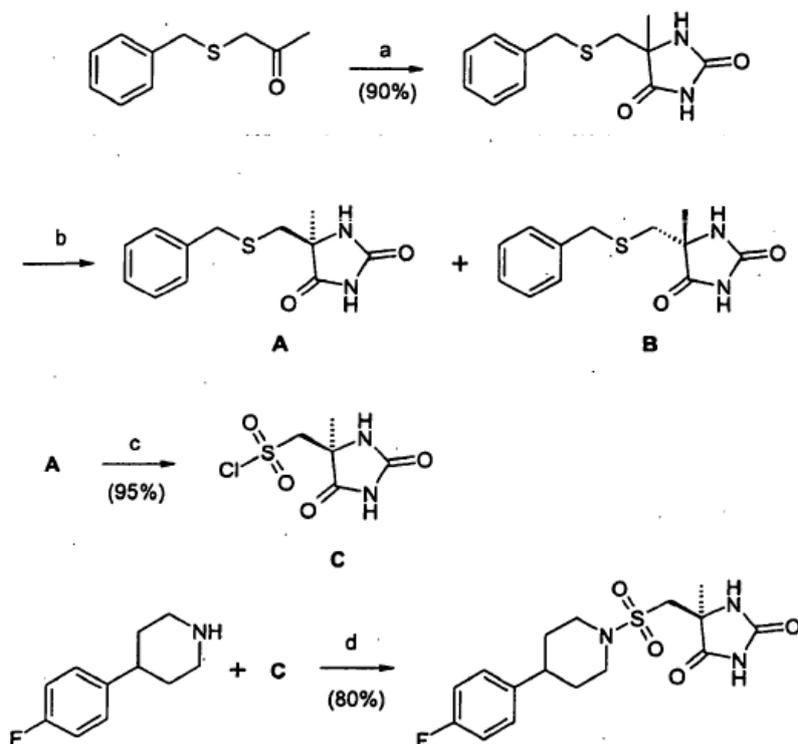
XV

Síntesis de hidantoínas enantioméricamente puras



20

La ruta sintética representativa se muestra a continuación.



Reactivos y condiciones: a) KCN, NH_4CO_3 , EtOH/ H_2O , $+90^{\circ}\text{C}$, 3h. b) Separación quiral, CHIRALPAK AD, Metanol como eluyente. c) Cl_2 (g), AcOH/ H_2O , $<+15^{\circ}\text{C}$, 25 min. d) Diisopropiletilamina, THF, -20°C , 30 min.

Procedimientos experimentales

5 (5S)-5-([4-(4-Fluorofenil)piperidin-1-il]sulfonil)metil]-5-metilimidazolidin-2,4-diona

Se recogió hidrocloreto de 4-(4-fluorofenil)-piperidina (63 mg, 0,29 mmoles) en 3 ml de THF seco, se neutralizó con diisopropiletilamina (50 μl , 0,29 mmoles) y se enfrió en un baño de agua con hielo. Se añadió cloruro de [(4S)-4-metil-2,5-dioximidazolidin-4-il]metanosulfonilo (80 mg, 0,35 mmoles) y, después de agitar durante 10 min., se añadió diisopropiletilamina (50 μl , 0,29 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la LC-MS (APCI) indicó el consumo de la amina. La mezcla de reacción se evaporó, y el residuo se recogió en EtOH y se calentó hasta 50°C , y se dejó enfriar antes de que se agregara agua. El producto precipitado se recogió y se lavó con EtOH/agua, y se secó a vacío para producir 87 mg.

LC-MS (APCI) m/z 370 (MH $^{+}$).

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 10,73 (1H, s); 8,01 (1H, s); 7,29 (2H, dd); 7,11 (2H, dd); 3,61 (2H, dd); 3,50, 3,33 (1H cada uno, ABc, $J=14,7$ Hz); 2,91-2,80 (2H, m); 2,67-2,57 (1H, m); 1,82 (2H, d); 1,62 (2H, ddd); 1,33 (3H, s).

Los materiales de partida se prepararon según lo siguiente:

5-Metil-5-[[fenilmetil]tio]metil]imidazolidin-2,4-diona

Se cargó una vasija de acero con etanol y agua (315 ml/135 ml). Se añadieron 31,7 g (0,175 moles) de benciltioacetona, 22,9 g (0,351 moles) de cianuro de potasio y 84,5 g (0,879 moles) de carbonato de amonio. La vasija de reacción cerrada se mantuvo en un baño de aceite (temperatura del baño: 90°C), con agitación vigorosa durante 3 h.

La vasija de reacción se enfrió con agua con hielo (0,5 h), la suspensión amarillenta se evaporó hasta sequedad, y el residuo sólido se repartió entre 400 ml de agua y 700 ml de acetato de etilo, y se separó. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (300 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (150 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. Si el producto no cristalizó, se añadieron 300 ml de diclorometano al aceite. La evaporación dio el producto como un polvo ligeramente amarillento, 43,8 g (90%).

LC-MS (APCI) m/z 251,1 (MH $^{+}$).

^1H RMN (DMSO- d_6): δ 10,74 (1H, s); 8,00 (1H, s); 7,35-7,20 (5H, m); 3,76 (2H, s); 2,72, 2,62 (1H cada uno, ABc, $J=14,0$ Hz); 1,29 (3H, s).

^{13}C RMN (DMSO- d_6): δ 177,30, 156,38, 138,11, 128,74, 128,24, 126,77, 62,93, 37,96, 36,39, 23,15.

(5S)-5-Metil-5-(((fenilmetil)tio)metil)imidazolidin-2,4-diona

5 El compuesto del título se preparó mediante separación quiral del material racémico, usando una columna de 250 mm x 50 mm en un sistema de HPLC Preparativa por Compresión Axial Dinámica. La fase estacionaria usada fue CHIRALPAK AD, eluyente=Metanol, caudal=89 ml/min, temp=ambiente, UV=220nm, concentración de la muestra = 150 mg/ml, volumen de inyección = 20 ml.

Tiempo de retención para el compuesto del título = 6 min.

10 El análisis de la pureza quiral se hizo usando una columna CHIRALPAK-AD de 250 mm x 4,6 mm de Daicel, caudal = 0,5 ml/min, eluyente=Etanol, UV=220nm, temperatura=ambiente.

Tiempo de retención para el compuesto del título=9,27 min.

Pureza quiral estimada hasta >99% ee.

LC-MS (APCI) m/z 251,1 (MH+)

15 $[\alpha]_D = -30,3^\circ$ (c=0,01 g/ml, MeOH, T= 20°C).

^1H RMN (DMSO- d_6) δ : 10,74 (1H, s); 8,00 (1H, s); 7,35-7,20 (5H, m); 3,76 (2H, s); 2,72, 2,62 (1H cada uno, ABc, $J=14,0$ Hz); 1,29 (3H, s).

^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ : 177,30, 156,28, 138,11, 128,74, 128,24, 126,77, 62,93, 37,96, 36,39, 23,15.

(5R)-5-Metil-5-(((fenilmetil)tio)metil)imidazolidin-2,4-diona

20 El compuesto del título se preparó mediante separación quiral del material racémico, usando una columna de 250 mm x 50 mm en un sistema de HPLC Preparativa por Compresión Axial Dinámica. La fase estacionaria usada fue CHIRALPAK AD, eluyente Metanol, caudal = 89 ml/min, temperatura=ambiente, UV=220 nm, concentración de la muestra = 150 mg/ml, volumen de inyección = 20 ml.

Tiempo de retención para el compuesto del título=10 min.

25 El análisis de la pureza quiral se hizo usando una columna CHIRALPAK-AD de 250 mm x 4,6 mm de Daicel, caudal=0,5 ml/min, eluyente=Etanol, UV=220 nm, temperatura=ambiente.

Tiempo de retención para el compuesto del título=17,81 min.

Pureza quiral estimada hasta >99% ee.

LC-MS (APCI) m/z 251,0 (MH+)

30 $[\alpha]_D = +30,3^\circ$ (c=0,01 g/ml, MeOH, T= 20°C).

^1H RMN (DMSO- d_6) δ : 10,74 (1H, s); 8,00 (1H, s); 7,35-7,20 (5H, m); 3,76 (2H, s); 2,72, 2,62 (1H cada uno, ABc, $J=14,0$ Hz); 1,29 (3H, s).

^{13}C RMN (DMSO- d_6) δ : 177,31, 156,30, 138,11, 128,74, 128,25, 126,77, 62,94, 37,97, 36,40, 23,16.

Cloruro de [(4S)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il]metano-sulfonilo

35 Se disolvió (5S)-5-metil-5-(((fenilmetil)tio)metil)-imidazolidin-2,4-diona (42,6 g; 0,17 moles) en una mezcla de AcOH (450 ml) y H₂O(50 ml). La mezcla se sumergió en un baño de hielo/agua, se burbujeó Cl₂ (g) a través de la disolución, el flujo de gas se ajustó de modo que la temperatura se mantuviera por debajo de +15°C. Después de 25 min., la disolución se tornó de color amarillo-verde, y se extrajo una mezcla para el análisis mediante LC/MS y HPLC. Éste mostró que se había consumido el material de partida. La disolución amarilla clara se agitó durante 30 min., y se formó una disolución/suspensión opaca.

40 El disolvente se eliminó en un evaporador giratorio, usando un baño de agua con la temperatura mantenida a +37°C. El sólido amarillento se suspendió en tolueno (400 ml), y el disolvente se eliminó en el mismo evaporador giratorio. Esto se repitió una vez más. El producto bruto se suspendió entonces en iso-Hexano (400 ml) y se calentó hasta +40°C mientras se agitaba, la suspensión se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente antes de que se eliminara el producto insoluble por filtración, se lavó con iso-hexano (6 x 100 ml), y se secó a presión reducida a +50°C durante la noche. Esto dio el producto como un polvo ligeramente amarillo. Se obtuvieron 36,9 g (95%) del compuesto del título.

45 Pureza mediante HPLC = 99%, el RMN apoyó esa pureza.

$[\alpha]_D = -12,4^\circ$ (c = 0,01 g/ml, THF, T = 20°C).

$^1\text{H RMN}$ (THF- d_6): δ 9,91 (1H, bs); 7,57 (1H, s); 4,53, 4,44 (1H cada uno, ABc, $J=14,6$ Hz); 1,52 (s, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C RMN}$ (THF- d_6) δ : 174,96; 155,86; 70,96; 61,04; 23,66.

Cloruro de [(4R)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il]-metanosulfonilo

- 5 Siguiendo el procedimiento descrito para el cloruro de [(4S)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il]metanosulfonilo, partiendo de (SR)-5-metil-5-[[fenilmetil]tio]-metilimidazolidin-2,4-diona (10,0 mg, 40 μmoles), se obtuvieron 8,78 g (rendimiento del 96%) del compuesto del título.

Pureza mediante RMN >98%.

$[\alpha]_D = +12,8^\circ$ (c = 0,01 g/ml, THF, T = 20°C).

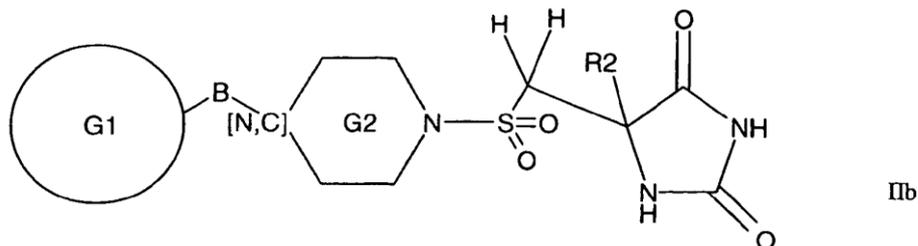
- 10 $^1\text{H RMN}$ (THF- d_6): δ 9,91 (1H, bs); 7,57 (1H, s); 4,53, 4,44 (1H cada uno, ABc $J=14,6$ Hz); 1,52 (s, 3H, CH_3).

$^{13}\text{C RMN}$ (THF- d_6) δ : 174,96; 155,84; 70,97; 61,04; 23,66.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula IIb o una sal farmacéuticamente aceptable o un éster hidrolizable in vivo del mismo

5



IIb

en la que

10

G1 es una estructura anular monocíclica que comprende cada una hasta 7 átomos en el anillo, seleccionada independientemente de cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo o heteroarilo, estando cada estructura anular opcionalmente sustituida de manera independiente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, haloalcoxi, amino, N-alquilamino, N,N-dialquilamino, ciano, nitro, alquilo, alcoxi, alquilsulfona, haloalquilsulfona, alquilcarbamato, alquilamida, en los que cualquier radical alquilo en cualquier sustituyente puede él mismo estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, amino, N-alquilamino, N,N-dialquilamino, ciano, nitro, alcoxi, haloalcoxi, ariloxi, heteroariloxi, carbamato;

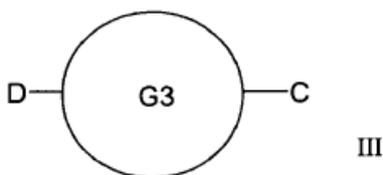
15

G2 es piperidina o piperazina opcionalmente sustituida;

B se selecciona de un enlace directo, O, alquileo (C1-6), heteroalquileo (C1-6), CO, NCO, CON, NH, S, alquilileno;

20

R2 se selecciona de H, alquilo (C1-6), haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, (N-alquilamino)alquilo, (N,N-dialquilamino)alquilo, amidoalquilo, tioalquilo, o R2 es un grupo de fórmula III



III

C y D se seleccionan independientemente de un enlace directo, H, alquilo (C1-C6), haloalquilo (C1-C6), o heteroalquilo (C1-C6) que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de N, O ó S, de modo que, cuando estén presentes dos heteroátomos, estén separados por al menos dos átomos de carbono;

25

G3 es una estructura anular monocíclica que comprende hasta 7 átomos en el anillo, seleccionada independientemente de cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo, opcionalmente sustituida con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, amino, N-alquilamino, N,N-dialquilamino, ciano, nitro, alquilo, alcoxi, alquilsulfona, haloalquilsulfona, o alquilo sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, amino, N-alquilamino, N,N-dialquilamino, ciano, nitro, alcoxi, haloalcoxi;

30

opcionalmente R2 está sustituido con halo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, amino, aminoalquilo, N-alquilamino, N,N-dialquilamino, (N-alquilamino)alquilo, (N,N-dialquilamino)alquilo, alquilsulfona, aminosulfona, N-alquilaminosulfona, N,N-dialquilamino-sulfona, amido, N-alquilamido, N,N-dialquilamido, ciano, sulfonamino, alquil-sulfonamino, amidino, N-aminosulfona-amidino, guanidino, N-ciano-guanidino, tioguanidino, 2-nitroguanidino, carboxi, alquilcarboxi, carbamato;

35

R3 y R4 se seleccionan independientemente de H o alquilo (C1-3);

opcionalmente R2 y R3 se pueden unir para formar un anillo que comprende hasta 7 átomos en el anillo, o R2 y R4 se pueden unir para formar un anillo que comprende hasta 7 átomos en el anillo, o R3 y R4 se pueden unir para formar un anillo que comprenda hasta 7 átomos en el anillo;

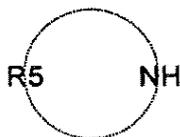
40

dicho proceso implica la reacción de un compuesto de fórmula (IV)



(IV)

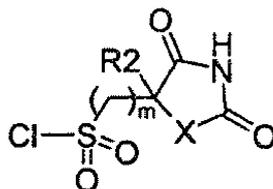
en la que



5

representa G1-B-G2-;

con un compuesto de fórmula (V)



(V)

donde m es 1 y X representa NH.

10

2. Un compuesto de fórmula (V) que es cloruro de [(4*S*)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il]metanosulfonilo.

15

3. Un compuesto de fórmula (V) que es cloruro de [(4*R*)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il]metanosulfonilo.

4. El uso del compuesto de acuerdo con la Reivindicación 2 o la Reivindicación 3 para preparar un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 en el que R2 representa metilo.