



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 364 068**

51 Int. Cl.:
A61K 31/4166 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05786673 .3**
96 Fecha de presentación : **17.08.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1789036**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.05.2007**

54 Título: **5-[3-(4-benciloxifeniltio)-fur-2-il]-imidazolin-2,4-diona y sus análogos como inhibidores de macrófago elastasa.**

30 Prioridad: **19.08.2004 US 602736 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.08.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.08.2011

73 Titular/es: **QUEST PHARMACEUTICAL SERVICES**
Three Innovation Way, Suite 240
Newark, Delaware 19711, US

72 Inventor/es: **Yang, Fude**

74 Agente: **Temño Cenicerós, Ignacio**

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

5-[3-(4-benciloxifenil)-fur-2-il]-imidazolin-2,4-diona y sus análogos como inhibidores de macrófago elastasa

SOLICITUDES RELACIONADAS

5 Esta solicitud reivindica prioridad respecto a la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos con Número de Serie 60/602.736 presentada el 19 de agosto de 2004.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1. Campo de la Invención

Esta invención se refiere a nuevos compuestos, que son útiles como inhibidores de metaloproteinasas de matriz en el tratamiento de enfermedades asociadas con estas enzimas.

10 2. Descripción de la Técnica Relacionada

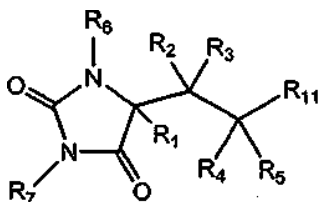
Las metaloproteinasas de matriz (MMP) son una superfamilia de proteinasas cuyo número ha aumentado drásticamente en años recientes. Se cree que son importantes en la degradación descontrolada del tejido conectivo, que se refiere a algunos procesos patológicos tales como artritis reumatoide, osteoartritis, úlcera gástrica, asma, enfisema, y metástasis tumoral. Por lo tanto, la inhibición de una o más MMP puede ser beneficiosa en estas enfermedades.

15 La macrófago elastasa humana (MMP-12) presenta todas las características de otras MMP, aunque se produce preferentemente a partir de macrófagos infiltrados en tejidos donde está ocurriendo la lesión o remodelación, y degrada la matriz extracelular. La demostración del aumento del nivel de MMP-12 durante la manifestación de enfisema sugiere el papel crucial de esta enzima. Análogamente, un modelo de ratón sin MMP-12 tampoco demostró desarrollo de enfisema al exponerlo durante un largo periodo de tiempo a humo de cigarro (Science, 1997, 277: 2002-2004). Más recientemente, usando un modelo de asma deficiente en MMP-12, el investigador sugirió la implicación de MMP-12 en el desarrollo de asma crónico (FASEB, 2002, 16: A590). Estos resultados implican que los inhibidores de MMP-12 podrían ser muy útiles en el tratamiento de enfermedades pulmonares, tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfisema y asma.

25 Se ha demostrado que MMP-12 se secreta de macrófagos alveolares de fumadores (Shapiro *et al*, 1993, Journal of Biological Chemistry, 268: 23824), en células espumosas en lesiones ateroscleróticas (Matsumoto *et al*, 1998, Am J Pathol 153:109), y en un modelo de nefritis de rata (Yoshikatsu Kaneko *et al*, 2003 J Immunol 170:3377). Se demostró también que MMP-12 desempeña un papel en la enfermedad de la arteria coronaria (Sofia Jormsjo *et al*, 2000, Circulation Research, 86: 998). Estas observaciones sugieren que MMP-12 podría ser la diana de estos tratamientos patológicos.

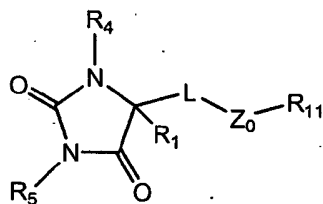
30 En vista de la implicación de MMP-12 en numerosas enfermedades, se han realizado intentos de preparar sus inhibidores. Se conocen numerosos inhibidores de MMP-12 (véase, por ejemplo, la Solicitud de Patente PCT Publicada N° WO 00/40577; el documento EP 1 288 199 A1, 2001, Shionogi & Co. Inhibidor de MMP-12; la Patente de Estados Unidos N° 6.352.9761, y la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2004/0072871; Solicitud de Patente Europea Publicada EP1394159). Finalmente, hay una nueva clase de inhibidores de MMP desvelada en este campo. Una Solicitud de Patente PCT Publicada N° WO 02/096426 describe derivados de hidantoína de fórmula

35



en la que los sustituyentes R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, y R₁₁ están definidos ampliamente. Los derivados son activos como inhibidores de MMP, en particular para TACE y agreganasa, aunque no hay datos biológicos que lo demuestren. La característica de las estructuras de estos derivados es la unión de tipo espiro entre el anillo de hidantoína y su cadena lateral.

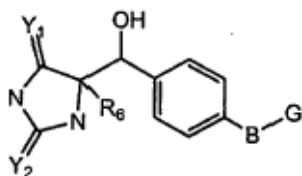
40 La Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2004/0067996 y la Solicitud de Patente PCT Publicada N° WO 2004/108086 describen derivados de hidantoína similares de fórmula



5

R_{11} también estaban ampliamente definidos. También se dice, en términos generales, que los derivados en estas dos patentes son inhibidores de metaloproteínasa y, en particular, para TACE y agreganasa. Con todo y con eso, no hay datos biológicos que lo demuestren.

La Solicitud de Patente PCT Publicada N° WO 02/074752 describe la síntesis de derivados de hidantoína como inhibidores de metaloproteínasa de matriz. Éstos son la primera serie de los derivados de hidantoína como inhibidores de MMP con la estructura general

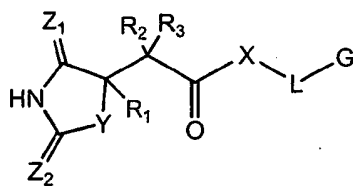


10

en la que Y1, Y2, R6, B, y G están bien definidos. Generalmente se dice que estos compuestos muestran actividades inhibidoras de MMP y se ha descubierto que alguno de ellos son potentes inhibidores de MMP-12, aunque no se proporcionaron datos biológicos en detalle.

15

Otra Solicitud de Patente PCT Publicada N° WO 2004/020415 desvela un grupo de inhibidores de MMP-12 de fórmula



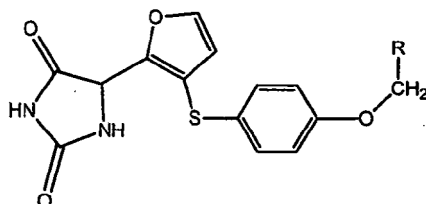
en la que R1, R2, R3, X, Y, Z1, Z2, L, y G están bien definidos. Se proporcionan los valores de CI50 de algunos compuestos, aunque se carece de los datos de selectividad en detalle.

20

Los derivados de hidantoína son una nueva clase de inhibidores de MMP. Es deseable encontrar más compuestos nuevos de esta clase con características mejoradas de especificidad, potencia, y farmacológicas.

SUMARIO DE LA INVENCION

En la presente invención se proporciona un nuevo grupo de derivados de hidantoína de fórmula (IV)



(IV)

en la que R representa

- 5 fenilo - (IVa),
 4-benciloxifenilo - (IVb),
 4-bifenilo - (IVc),
 4-metoxifenilo - (IVd),
 3-metoxifenilo - (IVe),
 10 2-metoxifenilo - (IVf),
 3,5-dimetoxifenilo - (IVg),
 4-clorofenilo - (IVh),
 3-clorofenilo - (IVi),
 2-clorofenilo - (IVj),
 15 4-metilfenilo - (IVk),
 3-metilfenilo - (IVo),
 2-metilfenilo - (IVp), o
 3-trifluorometilfenilo - (IVq).

- 20 Los compuestos de fórmula (IV) son inhibidores de MMP-12 y pueden usarse en el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas por MMP-12, tales como asma, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (COPD), artritis, cáncer, enfermedad coronaria y nefritis.

- 25 Las diversas características de novedad que caracterizan la invención se señalan con particularidad en las reivindicaciones adjuntadas y que forman parte de la divulgación. Para una mejor comprensión de la invención, sus ventajas operativas, y los objetivos específicos logrados mediante su uso, debe hacerse referencia al dibujo y a la materia descriptiva en la que se ilustran y describen las realizaciones preferidas de la invención.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

En los dibujos:

La Figura 1 ilustra el esquema de reacción para la síntesis de los compuestos de la presente invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES ACTUALMENTE PREFERIDAS

Preparación de los compuestos de la invención

5 En base a la disponibilidad de los productos químicos y a la facilidad de las condiciones de reacción, los compuestos de la presente invención se sintetizaron usando los métodos descritos a continuación, y el esquema general de la síntesis se muestra en la Figura 1. Estos métodos se presentan en este documento solo para ejemplificación, no para limitación de la presente invención.

Procedimientos generales:

10 Los ^1H RMN se registraron en un instrumento Bruker AC300. Los picos de cloroformo-d (7,27 ppm) y dimetilsulfóxido- d_6 (2,50 ppm) se usaron como referencia interna. Los espectros de masas se obtuvieron por espectrometría de masas con Turbo Nebulización de Iones (Sciex API 4000). La cromatografía en columna se realizó usando gel de sílice EMD 60. La cromatografía en capa fina se realizó usando gel de sílice 60 F254s (500 μm para prep.) y el vaso de precipitados flex de J. T. Baker-gel de sílice IB2-F (analítico). La pureza de los compuestos se analizó con un sistema Shimadzu HPLC. Todos los reactivos y disolventes eran de calidad para laboratorio y se usaron directamente.

Preparación de 3-bromofuran-2-carboxaldehído (I):

15 A una solución de LDA recién preparada (6,80 mmol) en THF (4 ml) a -78°C se le añadió lentamente 3-bromofurano (1,00 g, 6,80 mmol) en THF (5 ml). Después de agitar durante 15 min, se añadió DMF (0,56 ml, 7,20 mmol) en THF (2 ml) gota a gota. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a -78°C y después se dejó que se calentara a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H_2O y salmuera y secaron (MgSO_4). Después de retirar el disolvente a presión reducida, la
20 cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc/hexano, 20:80) del residuo dio el compuesto del título en forma de un aceite (0,49 g, 41%), que solidificó tras enfriarlo.

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

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

Preparación de 3-(4-hidroxifenil) tio-furan-2-carboxaldehído (II):

25 A una solución de 4-mercaptolfenol (5 g, 40 mmol) en 100 ml de THF se le añadió lentamente hidruro sódico (2,5 g, 104 mmol). La mezcla se agitó durante 10 min y se le añadieron lentamente 4,4 g (25 mmol) 3-bromofuran-2-carboxaldehído. La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas y el producto se extrajo con EtOAc. El extracto se secó sobre MgSO_4 . El EtOAc se retiró en un rotavapor. El residuo se purificó con una cromatografía en columna sobre gel de sílice seguido de cristalización, que dio 4,2 g del compuesto del título.

30 EM: $(\text{M}+\text{H})^+ = 221.$

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

Preparación de 3-(4-hidroxifenil) tio-furan-2-carboxaldehído sustituido con $\text{R}-\text{CH}_2$ (III):

35 Una mezcla de RCH_2X (5,1 mmol), 3-(4-hidroxifenil)tio-furan-2-carboxaldehído (600 mg, 2,7 mmol) y carbonato potásico (1,5 g, 10,9 mmol) en 40 ml de acetonitrilo se calentó a reflujo durante 3-7 horas y el producto se extrajo con EtOAc. Después de retirar el EtOAc, el residuo se purificó por re-cristalización o cromatografía sobre gel de sílice, que dio el compuesto del título III.

Preparación de compuesto IV:

40 Una mezcla de III (0,3 mmol), 260 mg de $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$, 33 mg de KCN, 2 ml de EtOH y 1 ml de H_2O en un tubo sellado se calentó a $60-70^\circ\text{C}$ durante 20 horas. La mezcla de reacción se extrajo después con EtOAc. Después de retirar el EtOAc, el residuo se purificó por cromatografía en capa fina y después se recristalizó. Todos los productos finales mostraron la masa molecular los espectros de RMN correctos.

IVa, 5-[3-(4-Benzoxifeniltio)fur-2-il]imidazolin-2,4-diona

EM: $(\text{M}+\text{H})^+ = 381,5$

45 H RMN: 11,06-10,95 (1 H, s), 8,44-8,32 (1 H, s), 7,83-7,75 (1 H, d), 7,51-7,30 (5 H, m), 7,30-7,20 (2 H, m), 7,05-

6,92 (2 H, m), 6,55-6,45 (1 H, d), 5,52-5,42 (1 H, d), 5,16-5,01 (2 H, s).

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

EM: (M-H)⁻ = 485,8

5 H RMN: 11,02-11,00 (1 H, s), 8,39-8,365 (1 H, d), 7,79-7,775 (1 H, d), 7,47-7,24 (8 H, m), 7,04-6,94 (4 H, m), 6,495-6,48 (1 H, d), 5,475-5,462 (1 H, d), 5,12-5,09 (2 H, s), y 5,000-4,975 (2 H, s).

IVc, 5-{3-[4-(4-bifenilmetoxi)feniltio]fur-2-il}imidazolin-2,4-diona

EM: (M-H)⁻ = 455,0

10 H RMN: 5-{3-[4-(4-Bifenilmetoxi)feniltio]fur-2-il}imidazolidin-2,4-diona (QPSO21), 11,07-10,98 (1 H, S), 8,40-8,36 (1 H, s), 7,81-7,77 (1 H, d), 7,74-7,62 (4 H, m), 7,58-7,32 (5 H, m), 7,32-7,25 (2 H, m), 7,05-6,95 (2 H, m), 6,53-6,48 (1 H, d), 5,50-5,45 (1 H, d), 5,17-5,13 (2 H, s).

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

EM: (M-H)⁻ = 409,0

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

15 IVe, 5-{3-[4-(3-Metoxibenciloxi)feniltio]fur-2-il}imidazolidin-2,4-diona

EM: (M-H)⁻ = 409,0.

H RMN: 11,03-10,98 (1 H, s), 8,44-8,31 (1 H, s), 7,84-7,74 (1 H, d), 7,36-7,21 (3 H, m), 7,06-6,93 (4 H, m), 6,92-6,85 (1 H, m), 6,54-6,46 (1 H, d), 5,52-5,43 (1 H, d), 5,11-5,00 (2 H, s), 3,81-3,69 (3 H, s).

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

20 EM: (M-H)⁻ = 409,0

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

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

EM: (M-H)⁻ = 439,0

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

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

EM: (M-H)⁻ = 413,0, 415,0

30 H RMN: 11,09-10,95 (1 H, s), 8,49-8,27 (1 H, s), 7,80-7,78 (1 H, d), 7,47-7,42 (4 H, s), 7,33-7,23 (2 H, d), 7,00-6,95 (2 H, d), 6,53-6,48 (1 H, d), 5,50-5,45 (1 H, d), 5,13-5,08 (2 H, s).

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

EM: (M-H)⁻ = 413,0, 415,0

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

35 IVj, 5-{3-[4-(2-Clorobenciloxi) feniltio]fur-2-il}imidazolidin-2,4-diona

EM: (M-H)⁻ = 413,0, 415,0

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

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

EM: (M-H)⁻ = 393,0

H RMN: 11,04-10,96 (1 H, s), 8,84-8,34 (1 H, s), 7,82-7,76 (1 H, d), 7,36-7,14 (6 H, m), 7,02-6,92 (2 H, m), 6,51-6,46 (1 H, d), 5,50-5,43 (1 H, d), 5,06-4,99 (2 H, s), 2,34-2,24 (3 H, s).

5 IVo, 5-{3-[4-(3-Metil-benciloxi)feniltio]fur-2-il}imidazolidin-2,4-diona

EM: (M-H)⁻ = 393,0

H RMN: 11,04-10,97 (1 H, s), 8,41-8,34 (1 H, s), 7,82-7,76 (1 H, d), 7,35-7,10 (6 H, m), 7,02-6,93 (2 H, m), 6,52-6,46 (1 H, d), 5,50-5,44 (1 H, s), 5,08-5,00 (2 H, s), 2,34-2,28 (3 H, s).

IVp, 5-{3-[4-(2-Metil-benciloxi) feniltio]fur-2-il}imidazolidin-2,4-diona

10 EM: (M-H)⁻ = 393,0

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

IVq, 5-{3-[4-(3-Trifluorometil-benciloxi) feniltio]fur-2-il}imidazolidin-2,4-diona

EM: (M-H)⁻ = 447,0

15 H RMN: 11,03-10,97 (1 H, s), 8,40-8,33 (1 H, t), 7,85-7,59 (6 H, m), 7,34-7,21 (2 H, m), 7,05-6,97 (2 H, m), 6,51-6,48 (1 H, d), 5,48-5,46 (1 H, d), 5,30-5,24 (1 H, d), 5,22-5,16 (2 H, s).

Todos los compuestos mostrados anteriormente mostraron una actividad inhibidora de MMP-12 con diferente potencia (todas las CI50 son menores de 0,3 µM) y una selectividad por encima de la de las MMP determinada por los ensayos de MMP, como se describe a continuación.

20 Ensayos de Inhibición de MMP

Las actividades enzimáticas de las MMP se ensayaron de acuerdo con los protocolos del fabricante (Biomol Research Laboratory, Inc. E-mail: info@biomol.com). Todas las enzimas son dominios activos humanos recombinantes de E. coli (Biomol). El sustrato fluorescente tiene la secuencia de (7-metoxicumarin-4-il)acetil-Pro-Leu-Gly-Leu-N-3-(2,4-dinitrofenil)-L-α,β-diaminopropionil-Ala-Arg-NH₂.AcOH. Todos los ensayos se realizaron a temperatura ambiente con una placa negra, de fondo plano, de 96 pocillos (Nalge Nunc International, número de catálogo, 465200). Brevemente, cierta cantidad de enzima en 89 µl de tampón de ensayo (Hepes 50 mM, CaCl₂ 10 mM, Brij 35 al 0,05%, pH 7,5) se incubó con (concentración 7 por cada conjunto) o sin inhibidor (en 1 µl de DMSO, o 1 µl de DMSO solo) durante 20 min. Después la reacción enzimática se inició mediante la adición del sustrato (40 µM en 10 µl de tampón de ensayo y la concentración final del sustrato es de 4 µM). La actividad se determinó midiendo la fluorescencia a Ex/Em = 328 nm / 393 nm y era lineal durante 2 h. La fluorescencia se leyó a los 0 y 20 o 40 min. La lectura a tiempo 0 se consideró como el fondo y se restó de la lectura final. La CI50 se obtuvo dibujando las fluorescencias frente a las concentraciones de los inhibidores de cada ensayo con el programa Prism. Las CI50 obtenidas varían de 0,007 µM a 0,26 µM. Los estudios mecanísticos revelan que los inhibidores son competitivos. Para el inhibidor competitivo:

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

35 En las condiciones de ensayo, [S] (4 µM) es menor que Km (20 µM para MMP-12). De manera que Ki es igual a CI50/1,2, que es algo menor que CI50, o aproximadamente igual a CI50.

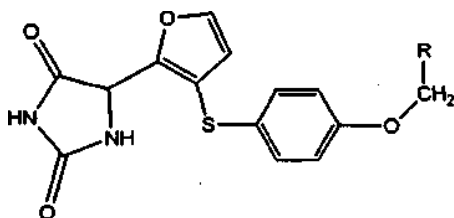
40 Como se muestra en la siguiente tabla, todos los compuestos ensayados en los ensayos anteriores muestran una actividad deseable y un perfil de selectividad favorable. Las CI50 respecto a MMP-12 están dentro del intervalo de 1-300 nM, por lo que se considera que son activas. La mayor parte de los compuestos anteriores no muestra inhibición sobre MMP-1 y MMP-7 a 10 µM. Su selectividad por MMP-12 sobre MMP-2, MMP-3, MMP-9 y MMP-13 varía de 50 a 1000 veces.

Compuesto	CI50 (μM)						
	MMP-12	MMP-1	MMP-2	MMP-3	MMP-7	MMP-9	MMP-13
IVa	0,013	>40	0,447	2,099	63,67	0,7266	1,072
IVb	0,084	>40	1,18	0,3829	1,882	4,468	0,3353
IVc	0,131	>40	1,735	35,91	1,039	3220	0,7065
IVd	0,01	>40	0,422	0,3176	7,6	0,74	0,26
IVe	0,019	>40	2,009	3,624	27,43	3,755	2,438
IVf	0,202	>40	232,832	603601	315599	30,38	11,63
IVg	0,264	>40	ND	7,947	309192	35,77	16,82
IVh	0,007	>40	0,235	0,1569	7,451	0,2551	0,3291
IVi	0,022	>40	1,022	0,2975	675,9	1,441	0,7728
IVj	0,057	>40	1,845	1,093	64248	1,131	2,415
IVk	0,015	>40	0,612	0,5863	30,88	0,4724	0,6435
IVo	0,011	>40	1,115	1,35	46,73	2,954	1,953
IVp	0,042	>40	7,032	4,044	539384	2,075	4,261
IVq	0,034	>40	2,13	3,312	5095	2,884	2,062

La invención no está limitada por las realizaciones descritas anteriormente que se presentan a modo de ejemplos únicamente, sino que puede modificarse de diversas maneras dentro del alcance de protección definido por las reivindicaciones de patente adjuntas.

REIVINDICACIONES

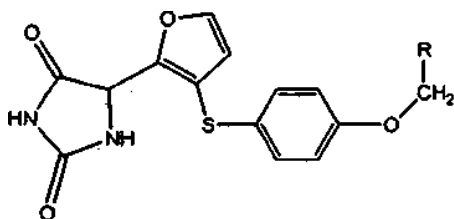
1. Un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



IV

- 5 en la que R se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, 4-benciloxifenilo, 4-bifenilo, 4-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 2-metoxifenilo, 3,5-dimetoxifenilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-clorofenilo, 4-metilfenilo, 3-metilfenilo, 2-metilfenilo, y 3-trifluorometilfenilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R es 4-metoxifenilo.
3. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



IV

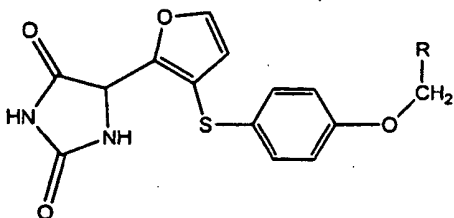
10

en la que R es un grupo sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo, 4-benciloxifenilo, 4-bifenilo, 4-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 2-metoxifenilo, 3,5-dimetoxifenilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-clorofenilo, 4-metilfenilo, 3-metilfenilo, 2-metilfenilo y 3-trifluorometilfenilo.

4. La composición de la reivindicación 3 en la que R es 4-metoxifenilo.

15

5. El uso de un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



IV

en la que R es un grupo sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo, 4-benciloxifenilo, 4-bifenilo, 4-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 2-metoxifenilo, 3,5-dimetoxifenilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 2-clorofenilo, 4-metilfenilo, 3-

metilfenilo, 2-metilfenilo, y 3-trifluorometilfenilo para la fabricación de una composición farmacéutica para tratar artritis reumatoide, osteoartritis, úlcera gástrica, asma, enfisema, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), cáncer, enfermedad coronaria y nefritis.

6. El uso de la reivindicación 5 en el que R es 4-metoxifenilo.

1/1

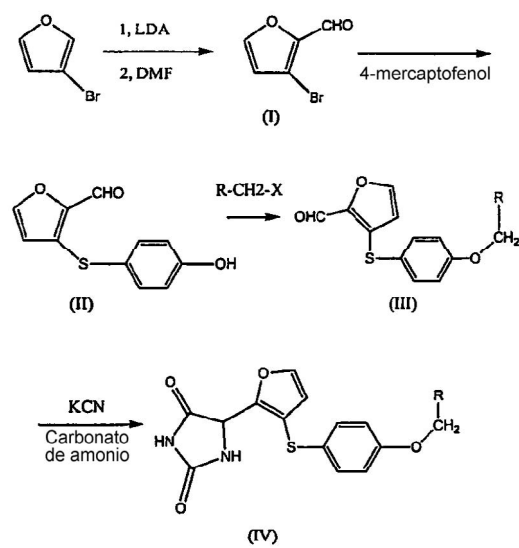


Fig. 1