



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 368 013**

51 Int. Cl.:
C07D 403/12 (2006.01) **C07D 239/34** (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) **A61P 11/00** (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01) **A61P 19/00** (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07824738 .4**
96 Fecha de presentación : **28.11.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2097406**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.09.2009**

54

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

30

Prioridad: **29.11.2006 US 867606 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.11.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.11.2011

73

Titular/es: **AstraZeneca AB.**
151 85 Södertälje, SE

72

Inventor/es: **Chapman, David;**
Gabos, Balint y
Munck af Rosenschold, Magnus

74

Agente: **De Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 368 013 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).

DESCRIPCION

Derivados de hidantoína usados como inhibidores de MMP

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de hidantoína, procedimientos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapia.

Antecedentes de la invención

10 Las metaloproteinasas son una superfamilia de proteinasas (enzimas) cuyos números han aumentado drásticamente en los últimos años. En base a 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 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 reprotolisina o adamalisina o familia MDC que incluye las secretasas y las shedasas tales como las enzimas convertoras del TNF (ADAM10 y TACE); la familia de astacinas que incluye enzimas tales como la proteinasa procesadora de procolágeno (PCP); y otras metaloproteinasas tales como agreganasa, la familia de enzimas convertoras de endotelina y la familia de enzimas convertoras de angiotensina. Se cree que las metaloproteinasas son importantes en una plétora de procesos de enfermedades fisiológicas que implican la remodelación de tejidos tales como el desarrollo embrionario, formación de huesos y remodelación uterina durante la menstruación. Esto está basado en la capacidad de las metaloproteinasas para escindir una amplia serie de sustratos de matriz tales como colágeno, proteoglicano y fibronectina. También se cree que las metaloproteinasas son importantes en el procesamiento o secreción de mediadores biológicos celulares importantes tales como el factor de necrosis tumoral (TNF); y el proceso proteolítico post-traslacional, o difusión, de proteínas de membrana biológicamente importantes tales como el receptor CD23 de baja afinidad para la IgE (para una lista más completa véase N. M. Hooper et al., (1997) Biochem. J. 321:265-279).

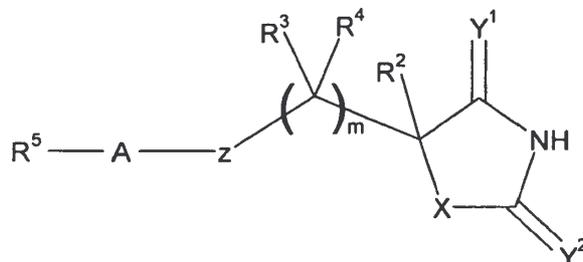
25 Las metaloproteinasas se han asociado a muchas enfermedades o trastornos. La inhibición de la actividad de una o más metaloproteinasas bien puede ser beneficiosa en estas enfermedades o trastornos, por ejemplo: diversas enfermedades inflamatorias y alérgicas tales como inflamación de las articulaciones (especialmente artritis reumatoide, osteoartritis y gota), inflamación del tracto gastrointestinal (especialmente enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa y gastritis), inflamación de la piel (especialmente psoriasis, eczema, dermatitis); en metástasis o invasión tumoral; en enfermedades asociadas con la degradación incontrolada de la matriz extracelular tales como osteoartritis; en enfermedades de reabsorción del hueso (tales como osteoporosis y enfermedad de Paget); en enfermedades asociadas con angiogénesis aberrante; la remodelación aumentada de colágeno asociada con diabetes, enfermedad periodontal (tal como gingivitis), ulceración de la cornea, ulceración de la piel, enfermedades postoperatorias (tales como anastomosis de colon) y curación de heridas dérmicas; enfermedades desmielinizantes de los sistemas nervioso central y periférico (tales como esclerosis múltiple); enfermedad de Alzheimer; la remodelación de la matriz extracelular observada en enfermedades cardiovasculares tales como restenosis y aterosclerosis; asma; rinitis; y enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (COPD).

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

55 Estudios clínicos con inhibidores de metaloproteinasas de la matriz han revelado frecuentemente efectos secundarios adversos denominados como el síndrome musculoesquelético. Dichos efectos secundarios han evitado el desarrollo adicional de ciertos candidatos a fármaco inhibidor de metaloproteinasas de la matriz. Se han avanzado ciertas hipótesis basadas en una falta de selectividad de estos candidatos a fármaco entre las diferentes metaloproteinasas de la matriz para explicar el síndrome musculoesquelético (véase, por ejemplo, J.Thomas Peterson, Cardiovascular Research, 69 (2006): 677-687). Para minimizar cualquier efecto secundario musculoesquelético adverso, hay una clara lógica para desarrollar inhibidores MMP-12 selectivos para el tratamiento de la enfermedad humana mediada por MMP-12.

Se conocen varios inhibidores de metaloproteinasas (véanse, por ejemplo, las revisiones de los inhibidores de MMP de Beckett R.P. y Whittaker M., 1998, Exp. Opin. Ther. Patents, 8(3):259-282; y por Whittaker M. et al, 1999, Chemical Reviews 99(9):2735-2776).

El documento WO 02/074751 describe derivados de hidantoína de fórmula



5

que son útiles como inhibidores de MMP.

El documento WO 2004/024721 describe derivados de hidantoína útiles como inhibidores de TACE.

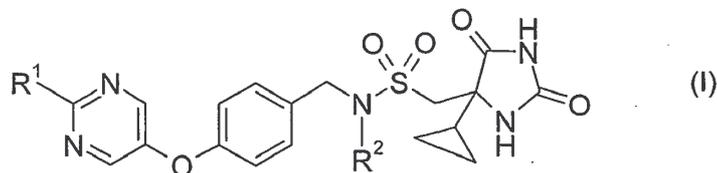
El documento WO 2005/075429 describe carboxamidas de quinolina útiles como inhibidores de JAK3 Quinasa.

10

Se describe ahora un grupo adicional de derivados de hidantoína que son inhibidores de metaloproteinasas y son de particular interés como inhibidores potentes y selectivos de MMP12. Los compuestos de la presente invención tienen una potencia, selectividad y/o propiedades farmacocinéticas beneficiosas.

Descripción de la invención

De acuerdo con la presente invención, se proporcionan compuestos de fórmula (I)



15 en donde

R¹ representa H, CH₃, CH₃CH₂, CF₃ o ciclopropilo; y

R² representa H o CH₃;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización, R² representa CH₃.

20 En una realización, R¹ representa ciclopropilo o CF₃.

En una realización, R¹ representa ciclopropilo y R² representa CH₃.

En una realización, R¹ representa CF₃ y R² representa CH₃.

Los ejemplos de compuestos de la invención incluyen:

1-[(4S)-4-ciclopropil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il]-N-metil-N-[(4-(pirimidin-5-iloxi)fenil)metil]metanosulfonamida;

25

1-[(4S)-4-ciclopropil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il]-N-[(4-[(2-ciclopropilpirimidin-5-il)oxi]fenil)metil]-N-metilmetanosulfonamida;

1-[(4S)-4-ciclopropil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il]-N-metil-N-({4-[(2-metilpirimidin-5-il)oxi]fenil}metil)metanosulfonamida;

1-[(4S)-4-ciclopropil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il]-N-metil-N-[(4-[[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]oxi]fenil)metil]metanosulfonamida;

5 1-[(4S)-4-ciclopropil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il]-N-({4-[(2-etilpirimidin-5-il)oxi]fenil}metil)-N-metilmetanosulfonamida;

1-[(4S)-4-ciclopropil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il]-N-[(4-[[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]oxi]bencil)]metanosulfonamida;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

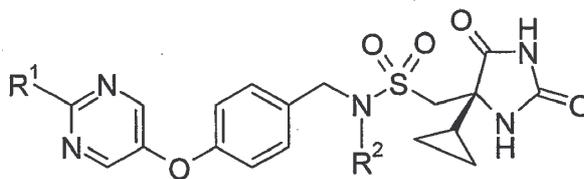
10 Cada compuesto ejemplificado representa un aspecto particular e independiente de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas enantiómeras. Se debe entender que todos los enantiómeros, diastereoisómeros, racematos y las mezclas de los mismos están incluidos dentro del alcance de la invención. Los diversos isómeros ópticos se pueden aislar mediante separación de una mezcla racémica de los compuestos usando técnicas convencionales, por ejemplo, cristalización fraccionada o HPLC. De forma alternativa, los isómeros ópticos se pueden obtener mediante síntesis asimétrica, o mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos.

15

Donde existen isómeros ópticamente activos de los compuestos de la invención, se describen todas las formas individuales ópticamente activas y las combinaciones de éstas como realizaciones específicas individuales de la invención, así como sus racematos correspondientes.

20 En una realización, los compuestos de fórmula (I) tienen estereoquímica (4S) como se muestra a continuación:



Para evitar dudas, la estereoisomería (4S) puede estar presente como una mezcla con el estereoisómero (4R). Por ejemplo, el estereoisómero (4S) puede estar presente en una relación 1:1 con el estereoisómero (4R).

25 En una realización, el compuesto de fórmula (I) es ópticamente puro. En el contexto de la presente memoria, el término ópticamente puro se define en términos de exceso enantiomérico (e.e.), que se calcula de la relación de la diferencia entre las cantidades de los respectivos enantiómeros presentes y la suma de estas cantidades, expresada como un porcentaje. Para ilustrar, un preparado que contiene 95% de un enantiómero y 5% de otro enantiómero, tiene un exceso enantiomérico de 90% [es decir, (95-5)/(95+5) x 100]. Un compuesto ópticamente puro según la presente invención tiene un e.e. de al menos 90%. En una realización, un compuesto ópticamente puro según la presente invención tiene un e.e. de al menos 95%. En una realización adicional, un compuesto ópticamente puro según la presente invención tiene un e.e. de al menos 98%.

30

Donde existen tautómeros para los compuestos de la invención, se describen todas las formas tautoméricas individuales y las combinaciones de éstas como realizaciones específicas individuales de la invención.

35 La presente invención incluye compuestos de fórmula (I) en forma de sales. Las sales adecuadas incluyen aquellas formadas con ácidos orgánicos o inorgánicos o bases orgánicas o inorgánicas. Dichas sales serán normalmente sales farmacéuticamente aceptables, aunque las sales que no son farmacéuticamente aceptables pueden ser de utilidad en la preparación y la purificación de compuestos particulares. Dichas sales incluyen sales de adición de ácido tales como sales de hidrocloreuro, hidrobromuro, citrato, tosilato y maleato, y sales formadas con ácido fosfórico o ácido sulfúrico. En otro aspecto, las sales adecuadas son sales de bases, tales como una sal de metal alcalino, por ejemplo, sodio o potasio, una sal de metal alcalinotérreo, por ejemplo, calcio o magnesio, o una sal de amina orgánica, por ejemplo, trietilamina.

40

Las sales de los compuestos de fórmula (I) se pueden formar haciendo reaccionar la base libre u otra sal de la misma con uno o más equivalentes de un ácido o base apropiado.

Los compuestos de fórmula (I) son útiles porque poseen actividad farmacológica en animales, particularmente en seres humanos, y son así potencialmente útiles como compuestos farmacéuticos. En particular, los compuestos de la invención son inhibidores de metaloproteinasas, y así se pueden usar en el tratamiento de enfermedades o trastornos humanos mediados por MMP12 tales como asma, rinitis, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (COPD), artritis (tal como artritis reumatoide y osteoartritis), aterosclerosis y restenosis, cáncer, invasión y metástasis, enfermedades que implican la destrucción de tejido, aflojamiento de las sustituciones articulares de cadera, enfermedad periodontal, enfermedad fibrótica, infarto y cardiopatía, fibrosis hepática y renal, endometriosis, enfermedades relacionadas con el debilitamiento de la matriz extracelular, insuficiencia cardíaca, aneurismas aórticos, enfermedades relacionadas con el SNC tales como enfermedad de Alzheimer y esclerosis múltiple (MS) y trastornos hematológicos.

En general, los compuestos de la presente invención son inhibidores potentes y selectivos del MMP12 humano (hMMP12). Los compuestos de la presente invención también muestran buena selectividad en relación a una falta relativa de inhibición de otros hMMPs diversos tales como hMMP2, hMMP8, hMMP9, MMP14 y MMP19.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse en el tratamiento de enfermedades del tracto respiratorio tales como enfermedades obstructivas de las vías respiratorias que incluyen: asma, que incluye asma bronquial, alérgico, intrínseco, extrínseco, inducido por el ejercicio, inducido por fármacos (que incluye inducido por aspirina y por NSAID) e inducido por polvo, tanto intermitente como persistente y de todas las gravedades, y otras causas de hiper-respuesta de las vías respiratorias; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD); bronquitis, que incluye bronquitis infecciosa y eosinofílica; enfisema; bronquiectasis; síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto (ARDS); fibrosis quística; sarcoidosis; pulmón del granjero y enfermedades relacionadas; neumonitis de hipersensibilidad; fibrosis de pulmón, que incluye alveolitis fibrosante criptogénica, neumonías intersticiales idiopáticas, fibrosis que complica la terapia anti-neoplásica e infección crónica, que incluye tuberculosis y aspergilosis y otras infecciones fúngicas; complicaciones del trasplante de pulmón; trastornos vasculíticos y trombóticos de la vasculatura del pulmón e hipertensión pulmonar; actividad antitusiva, que incluye el tratamiento de la tos crónica asociada con procesos inflamatorios y secretores de las vías respiratorias, y tos yatrogénica; rinitis aguda y crónica, que incluye rinitis medicamentosa y rinitis vasomotora; rinitis alérgica perenne y estacional, que incluye rinitis nerviosa (fiebre del heno); poliposis nasal; infección vírica aguda que incluye el resfriado común, e infección debida a virus sincitiales respiratorios, gripe, coronavirus (que incluye SARS) y adenovirus.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse además en el tratamiento de enfermedades de huesos y articulaciones tales como artritis asociadas con o que incluyen osteoartritis/osteoartrosis, tanto primaria como secundaria a, por ejemplo, displasia congénita de cadera; espondilitis cervical y lumbar, y dolor de la parte baja de la espalda y del cuello; artritis reumatoide y enfermedad de Still; espondiloartropatías seronegativas que incluyen espondilitis anquilosante, artritis psoriática, artritis reactiva y espondartropatía no diferenciada; artritis séptica y otras artropatías relacionadas con infecciones y trastornos óseos tales como tuberculosis, que incluyen enfermedad de Pott y síndrome de Poncet; sinovitis inducida por cristales aguda y crónica, que incluye gota por urato, enfermedad de deposición de pirofosfato de calcio, e inflamación de los tendones, bursal y sinovial relacionada con la apatita de calcio; enfermedad de Behcet; síndrome de Sjogren primario y secundario; esclerosis sistémica y esclerodermia limitada; lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo, y enfermedad del tejido conectivo no diferenciada; miopatías inflamatorias, que incluyen dermatomiositis y polimiositis; polimalgia reumática; artritis juvenil, que incluye artritis inflamatorias idiopáticas del cualquier distribución de articulaciones y síndromes asociados, y fiebre reumática y sus complicaciones sistémicas; vasculitis, que incluyen arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu, síndrome de Churg-Strauss, poliarteritis nodosa, poliarteritis microscópica, y vasculitis asociada con infección vírica, reacciones de hipersensibilidad, crioglobulinas, y paraproteínas; dolor de la parte baja de la espalda; fiebre familiar mediterránea, síndrome de Muckle-Wells, y fiebre familiar hiberna, enfermedad de Kikuchi; artalgias inducidas por fármacos, tendinitis y miopatías.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse además en el tratamiento del dolor y la remodelación de tejido conectivo de trastornos musculoesqueléticos debido a daño [por ejemplo, daños deportivos] o enfermedad: artritis (por ejemplo artritis reumatoide, osteoartritis, gota o artropatía cristalina), otras enfermedades de las articulaciones (tales como la degeneración del disco intervertebral o la degeneración de la articulación temporomandibular), enfermedad de remodelación ósea (tal como osteoporosis, enfermedad de Paget u osteonecrosis), policondritis, escleroderma, trastorno mixto del tejido conectivo, espondiloartropatías o enfermedad periodontal (tal como periodontitis).

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse además en el tratamiento de enfermedades de piel tal como psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto u otras dermatosis eczematosas, y reacciones de hipersensibilidad del tipo retrasado; fito- y fotodermatitis; dermatitis seborreica, dermatitis herpetiforme, liquen plano, liquen escleroso y atrófico, piodermia gangrenosa, sarcoide de la piel, lupus eritematoso discoide, pénfigo, penfigoide, epidermolisis bullosa, urticaria, angioedema, vasculitis, eritemas tóxicos, eosinofilia cutánea, alopecia areata, calvicie de patrón masculino, síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian, eritema multiforme; celulitis, tanto infectiva como no infectiva; paniculitis; linfomas cutáneos, cáncer de piel distinto de melanoma y otras lesiones displásicas; trastornos inducidos por fármacos, que incluyen erupciones fijadas a un fármaco.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse además en el tratamiento de enfermedades del ojo tal como blefaritis; conjuntivitis, que incluye conjuntivitis alérgica perenne y primaveral; iritis; uveítis anterior y posterior; coroiditis; trastornos autoinmunes, degenerativos o inflamatorios que afectan a la retina; oftalmítis, que incluye oftalmítis simpática; sarcoidosis; infecciones que incluyen las víricas, fúngicas y bacterianas.

5 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse además en el tratamiento de enfermedades del tracto gastrointestinal tales como glositis, gingivitis, periodontitis; esofaguitis, que incluye reflujo; gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis, que incluye colitis ulcerosa, proctitis, prurito anal; enfermedad celíaca, síndrome del colon irritable, diarrea no inflamatoria y alergias relacionadas con los alimentos que pueden tener efectos lejos del intestino (por ejemplo, migraña, rinitis o eczema).

10 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse además en el tratamiento de enfermedades del sistema cardiovascular tales como aterosclerosis, que afectan a la circulación coronaria y periférica; pericarditis; miocarditis, miocardiopatías inflamatorias y auto-inmunes que incluyen sarcoide miocardiaco; lesiones por reperfusión isquémica; endocarditis, valvulitis y aortitis, que incluyen infectivas (por ejemplo sifilíticas); vasculitis; trastornos de las venas proximales y periféricas, que incluyen flebitis y trombosis, que incluye trombosis venosa profunda y complicaciones de venas varicosas.

15 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse además en oncología tal como en el tratamiento de cánceres comunes que incluyen de próstata, mama, pulmón, ovario, páncreas, intestino y colon, estómago, piel y tumores cerebrales y malignidades que afectan a la médula ósea (que incluyen las leucemias) y sistemas linfoproliferativos, tal como linfoma de Hodgkin y distinto de Hodgkin; que incluye la prevención y tratamiento de enfermedades metastásicas y recurrencias tumorales, y síndromes paraneoplásicos.

20 En un aspecto, los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse en el tratamiento del síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto (ARDS), fibrosis quística, enfisema pulmonar, bronquitis, bronquioectasis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), hipertensión pulmonar, asma, rinitis, daño por isquemia-reperfusión, artritis reumatoide, osteoartritis, cáncer, aterosclerosis, MS, enfermedad periodontal y daño de la mucosa gástrica.

25 En otro aspecto, los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse en el tratamiento o profilaxis de enfermedades o procesos inflamatorios y enfermedades asociadas con la degradación incontrolada de la matriz extracelular y la remodelación.

30 En otro aspecto, los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse en el tratamiento o profilaxis de enfermedades o procesos respiratorios inflamatorios.

Más particularmente, los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse en el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), asma y rinitis.

Incluso más particularmente, los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden usarse en el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

35 Por consiguiente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente en esta solicitud, para el uso en terapia.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente, en la fabricación de un medicamento para el uso en terapia.

40 Se describe el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de enfermedades o procesos humanos en que la inhibición de MMP12 es beneficiosa.

Se describe el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente en la fabricación de un medicamento para el uso en el tratamiento de enfermedad inflamatoria.

45 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente, en la fabricación de un medicamento para el uso en el tratamiento de una enfermedad obstructiva de las vías respiratorias tal como asma o COPD.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente, en la fabricación de un medicamento para el uso en el tratamiento de artritis reumatoide, osteoartritis, aterosclerosis, enfermedad periodontal o esclerosis múltiple.

50 Se describe un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente para el tratamiento de enfermedades o procesos en que la inhibición de MMP12 es beneficiosa.

Se describe un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria.

5 En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente para el tratamiento de una enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, tales como asma o COPD.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente para el tratamiento de artritis reumatoide, osteoartritis, aterosclerosis, enfermedad periodontal o esclerosis múltiple.

10 En el contexto de la presente memoria descriptiva, el término "terapia" también incluye "profilaxis", a menos que haya indicaciones específicas de lo contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" deben ser interpretados de manera correspondiente.

15 Se espera que la profilaxis sea particularmente relevante para el tratamiento de personas que han sufrido un episodio previo o que, por otra parte, se han considerado que tienen un riesgo mayor, de la enfermedad o proceso en cuestión. Las personas con riesgo de desarrollar una enfermedad o proceso particular incluyen generalmente aquellas que tienen una historia familiar de la enfermedad o proceso o aquellas que han sido identificadas por análisis o rastreo genético de ser particularmente susceptibles al desarrollo de la enfermedad o proceso.

Se describe un método para tratar, o reducir el riesgo de, una enfermedad o proceso en que la inhibición de MMP 12 es beneficiosa, que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como se define anteriormente.

20 Se describe un método para tratar, o reducir el riesgo de, una enfermedad o proceso inflamatorio, que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como se define anteriormente.

25 Se describe un método para tratar, o reducir el riesgo de, una enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, por ejemplo, asma o COPD, que comprende la administración a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como se define anteriormente.

30 Para los usos terapéuticos anteriormente mencionados, la dosis administrada variará, por supuesto, con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el trastorno a tratar. La dosis diaria del compuesto de fórmula (I)/sal (ingrediente activo) puede estar en el intervalo de 0,001 mg/kg a 75 mg/kg, en particular de 0,5 mg/kg a 30 mg/kg. La dosis diaria puede darse en dosis divididas si es necesario. Típicamente, las formas de dosificación unitarias contendrán aproximadamente de 1 mg a 500 mg de un compuesto de esta invención.

35 Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden usarse por sí mismos pero generalmente se administrarán en forma de una composición farmacéutica en que el compuesto de fórmula (I) /sal (ingrediente activo) está en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo, farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferiblemente de 0,05 a 99% en peso (por ciento en peso), más preferiblemente de 0,10 a 70% en peso, de ingrediente activo, y de 1 a 99,95% en peso, más preferiblemente de 30 a 99,90% en peso, de un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, basándose todos los porcentajes en peso de la composición total. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de formulaciones farmacéuticas adecuadas están descritos, por ejemplo, en "Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.

40 Así, la presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente, con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

45 La invención proporciona además un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica de la invención que comprende mezclar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define anteriormente, con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

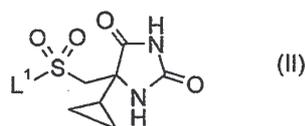
50 Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse de manera convencional para la enfermedad o trastorno que se desea tratar, por ejemplo mediante administración oral, tópica, parenteral, bucal, nasal, vaginal o rectal o mediante inhalación. Para estos fines los compuestos de esta invención se pueden formular, por medios conocidos en la técnica, en forma de, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, disoluciones acuosas u oleosas, suspensiones, emulsiones, cremas, ungüentos, geles, pulverizadores nasales, supositorios, polvos finamente divididos o aerosoles para inhalación y disoluciones o suspensiones estériles acuosas u oleosas o emulsiones estériles para uso parenteral (incluyendo intravenoso, intramuscular o infusión).

Además de los compuestos de la presente invención, la composición farmacéutica de esta invención puede contener también, o co-administrarse (de forma simultánea o secuencial) con, uno o más agentes farmacológicos de valor en

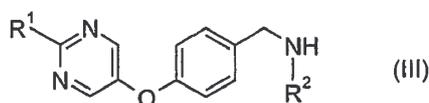
el tratamiento de una o más enfermedades o trastornos denominados anteriormente, tal como el producto "Symbicort" (marca comercial).

La presente invención proporciona además un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable como se define anteriormente, que comprende:

5 la reacción de un compuesto de fórmula (II)



en donde L¹ representa un grupo saliente, con un compuesto de fórmula (III) o una sal del mismo



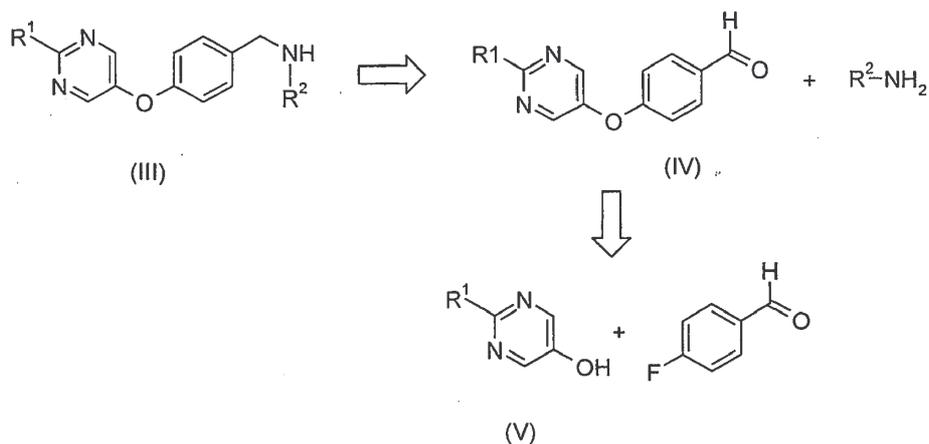
en donde R¹ y R² son como se definen en la fórmula (I);

10 y opcionalmente después de ello formar una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En el procedimiento anterior, los grupos salientes adecuados L¹ incluyen halógeno, particularmente cloro o trifluorometilsulfonato. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente o mezcla disolvente adecuada, opcionalmente en presencia de una base añadida durante un periodo de tiempo adecuado, típicamente de 0,1 a 16 h, a 0°C a temperatura de reflujo. Típicamente se usan disolventes tales como N,N-dimetilformamida, piridina, tetrahydrofurano, acetonitrilo, N-metilpirrolidina o diclorometano. Cuando se usa, la base añadida puede ser una base orgánica tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina (DIPEA), N-metilmorfolina o piridina, o una base inorgánica tal como un carbonato de metal alcalino. La reacción se lleva a cabo típicamente a temperatura ambiente durante 0,5 a 16 h, o hasta que se alcanza la finalización de la reacción, tal como se determina mediante los métodos cromatográficos o espectroscópicos. Las reacciones de los haluros de sulfonilo con diversas aminas primarias y secundarias se conocen bien en la bibliografía, y las variaciones de las condiciones de reacción serán evidentes para los expertos en la técnica.

Los cloruros de sulfonilo de fórmula (II) en donde L¹ representa cloro, se describen en el documento WO 2006/065215 y las referencias citadas en él.

25 Las aminas de fórmula (III) se forman preferiblemente por alquilación reductora de la amina primaria o amoniaco, R²-NH₂, con un 4-(pirimidin-5-iloxi)-benzaldehído de fórmula (IV) usando condiciones estándar que serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Típicamente, el aldehído (IV) se pone a reflujo con un exceso de la amina R²-NH₂ en un disolvente tal como etanol durante 1 a 2 horas. El exceso de amina se evapora entonces y el intermediario imina se disuelve de nuevo en etanol. La hidrogenación a presión atmosférica con paladio (0) en carbono durante 0,5 a 2 horas a temperatura ambiente da entonces la amina (III).



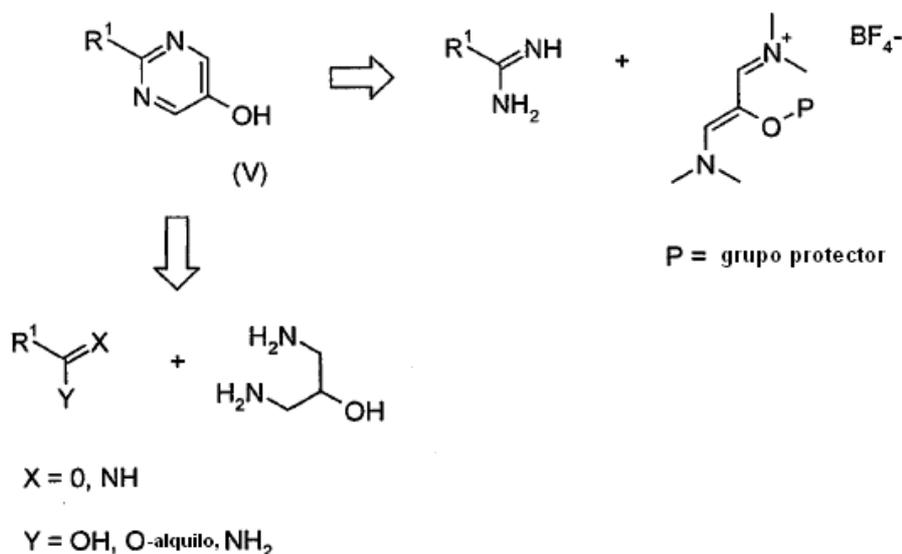
30

Los aldehídos de fórmula (IV) se forman de manera conveniente mediante una reacción de sustitución aromática nucleófila entre 4-fluoro-benzaldehído y el pirimidin-5-ol (V). Las condiciones de reacción que serán fácilmente evidentes a los expertos en la técnica, pueden implicar calentamiento con una base en un disolvente aprótico polar tal como tetrahidrofurano, dioxano, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidina o sulfóxido de dimetilo. Un procedimiento típico implica mezclar 4-fluoro-benzaldehído y un pirimidin-5-ol (V) con un exceso de carbonato de potasio o terc-butóxido de potasio en N,N-dimetilformamida o N-metilpirrolidina y calentar a 120 °C durante aproximadamente 16 horas para obtener el aldehído (IV).

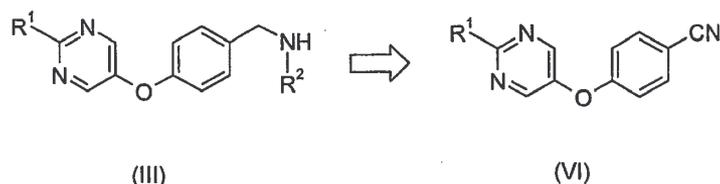
Los pirimidin-5-oles de fórmula (V) pueden prepararse por varios métodos conocidos en la técnica. Para una revisión comprensiva en la síntesis de pirimidina, véase S. Von Angerer, Science of Synthesis, (2004), 16, 379-572. Dos de dichas rutas se mencionan brevemente en este documento.

En una primera ruta, una amidina, $R^1-C(=NH)NH_2$, se condensa con un sal de N-[3-(dimetilamino)-2-hidroxi-prop-2-en-1-iliden]-N-metilmetanamino, esencialmente como se describe en el documento US 4.558.039. El grupo hidroxilo se protege preferiblemente, por ejemplo, como el benciléter. Una sal adecuada es el tetrafluoroborato.

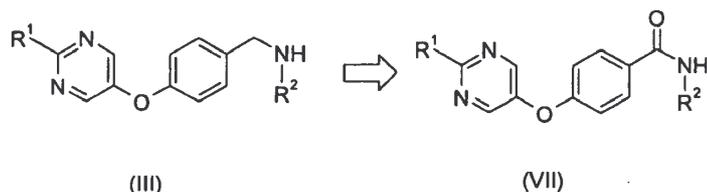
En una segunda ruta a los pirimidin-5-oles, un éster, ácido o amidina de alquilo se condensa con 1,3-diaminopropan-2-ol. El intermedio cerrado en anillo resultante, 1,4,5,6-tetrahidro-pirimidin-5-ol se oxida entonces para dar el pirimidin-5-ol (V). Véase, por ejemplo, el documento US 5.175.166 o Hull, J. W. J.; Otterson, K.; Rhubright, D.; J. Org. Chem. 1993, 58, 520-522. Típicamente, la condensación se lleva a cabo en tolueno o xileno a temperatura de reflujo durante 5 a 24 horas con eliminación azeotrópica del agua formada. El intermedio tetrahidro-pirimidina se aísla eventualmente como una sal, tal como una sal de hidrócloruro. La oxidación se alcanza típicamente usando un exceso de nitrobenzono y una base, tal como metóxido de sodio, terc-butóxido de potasio o hidróxido de potasio, a 120°C durante 1 a 5 horas. Pueden usarse co-disolventes tales como tolueno y xileno.



Las aminas de fórmula (III) en donde R^2 es H se preparan convenientemente por reducción de un nitrilo (VI). El nitrilo (VI) puede formarse sucesivamente por una reacción de sustitución aromática nucleófila entre un benzonitrilo sustituido en 4 y pirimidin-5-ol mediante un procedimiento análogo al descrito para la formación del aldehído (V).



Una ruta alternativa adicional para aminas (III) implica la reducción de una amida (VII). La amida (VII) puede formarse sucesivamente por reducción del nitrilo correspondiente (VI) o un equivalente sintético del mismo, seguido por un procedimiento de N-protección, R^2 -alquilación y desprotección.



- 5 Los expertos en la técnica apreciarán que, en los procedimientos de la presente invención, puede ser necesario proteger mediante grupos protectores adecuados ciertos grupos funcionales potencialmente reactivos, tales como grupos hidroxilo o amino en los reactivos de partida o los compuestos intermedios. Así, la preparación de los compuestos de la invención puede implicar, en diversas etapas, la adición y la eliminación de uno o más grupos protectores.
- Se describen grupos protectores adecuados y detalles de procedimientos para añadir y eliminar dichos grupos en 'Protective Groups in Organic Chemistry', editado por J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) y 'Protective Groups in Organic Synthesis', 3ª edición, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999).
- 10 Se describen procedimientos específicos para la preparación de compuestos de Fórmula (I) en la sección de Ejemplos de la presente memoria. Dichos procedimientos forman un aspecto de la presente invención.
- Los materiales de partida necesarios están o bien disponibles comercialmente, o se conocen en la bibliografía o pueden prepararse usando técnicas conocidas. Se describen procedimientos específicos para la preparación de ciertos materiales de partida claves en la sección de Ejemplos de la presente memoria y dichos procedimientos forman un aspecto de la presente invención.
- 15 Ciertos nuevos intermedios se describen en la sección de Ejemplos de la presente memoria.
- Nuevas aminas de fórmula (III) y sales de las mismas, en donde R^1 y R^2 son como se definen anteriormente, se describen como intermedios útiles en la preparación de compuestos de fórmula (I).
- Los compuestos de fórmula (I) pueden convertirse en otros compuestos de fórmula (I) usando procedimientos estándar.
- 20 Los compuestos de la invención y los intermedios se pueden aislar a partir de sus mezclas de reacción, y, si es necesario, se pueden purificar posteriormente mediante el uso de técnicas estándar.
- Los compuestos de la invención también pueden administrarse junto con otros compuestos usados para el tratamiento de los procesos anteriores.
- 25 Así, la invención se refiere además a terapias de combinación en las que un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición o formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, se administra al mismo tiempo o sucesivamente o como un preparado combinado con otro agente o agentes terapéuticos, para el tratamiento de uno o más de los procesos enumerados.
- En particular, para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias tales como (aunque no restringidas a) artritis reumatoide, osteoartritis, asma, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), psoriasis y enfermedad inflamatoria del intestino, los compuestos de la invención pueden combinarse con agentes enumerados a continuación.
- 30 Agentes anti-inflamatorios no esteroideos (en adelante NSAIDs) que incluyen inhibidores no selectivos de la ciclo-oxigenasa COX-1 / COX-2, ya sean aplicados por vía tópica o sistémica (tales como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos tales como naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, cetoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindac, azapropazona, pirazonas tales como fenilbutazona, salicilatos tales como aspirina); inhibidores selectivos de COX-2 (tales como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumarocoxib, parecoxib y etoricoxib); dadores de óxido nítrico que inhiben la ciclo-oxigenasa (CINODs); glucocorticosteroides (ya sean administrados por rutas tópica, oral, intramuscular, intravenosa o intra-articular); metotrexato; leflunomida; hidroxicloroquina; d-penicilamina; auranofina u otros preparados de oro parenterales u orales; analgésicos; diacereina; terapias intra-articulares tales como derivados del ácido hialurónico; y suplementos nutricionales tales como glucosamina.
- 35 Se describe la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con una citoquina o agonista o antagonista de la función de citoquina, (que incluye agentes que actúan en las rutas de señalización de la citoquina tales como los moduladores del sistema SOCS) incluyendo alfa-, beta- y gamma-interferones; factor de crecimiento semejante a la insulina de tipo I (IGF-1); interleuquinas (IL), que incluyen IL1 a 23, y antagonistas de interleuquinas o inhibidores tales como anakinra; inhibidores del factor alfa de necrosis tumoral (TNF- α) tales como anticuerpos monoclonales anti-TNF (por ejemplo infliximab; adalimumab y CDP-870) y antago-
- 45

nistas del receptor TNF, que incluyen moléculas de inmunoglobulina (tales como etanercept) y agentes de bajo peso molecular tales como pentoxifilina.

Además, la invención se refiere a una combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un anticuerpo monoclonal que se dirige a linfocitos B (tales como CD20 (rituximab), MRA-alL16R y linfocitos T, CTLA4-Ig, HuMax 11-15).

Se describe la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un modulador de la función del receptor de quemoquina tal como un antagonista de CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia C-C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (para la familia C-X-C) y CX₃CR1 para la familia C-X₃-C.

Se describe la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de la biosíntesis de leucotrieno, inhibidor de la 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonista de la proteína de activación de la 5-lipoxigenasa (FLAP) tal como; zileuton; ABT-761; fenleuton; tepoxalina; Abbott-79175; Abbott-85761; una N-(5-sustituido)-tiofeno-2-alkilsulfonamida; 2,6-di-terc-butilfenolhidrazonas; unos metoxitetrahidropiranos tal como Zeneca ZD-2138; el compuesto SB-210661; un compuesto de piridinil-sustituido 2-cianonaftaleno tal como L-739.010; un compuesto de 2-cianoquinolina tal como L-746.530; o un compuesto de indol o quinolina tal como MK-591, MK-886, y BAY x 1005.

Se describe la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un antagonista receptor para leucotrienos (LT) B₄, LTC₄, LTD₄ y LTE₄, seleccionado del grupo que consiste en el fenotiazin-3-1s tal como L-651.392; compuestos de amidino tales como CGS-25019c; benzoxalaminas tales como ontazolast; bencenocarboximidamidas tales como BILL 284/260; y compuestos tales como zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A), y BAY x 7195.

Se describe la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de fosfodiesterasa (PDE) tal como una metilxantanina que incluye teofilina y aminofilina; un inhibidor selectivo de isoenzimas de la PDE, que incluye un inhibidor de la PDE4, un inhibidor de la isoforma PDE4D, o un inhibidor de PDE5.

Se describe la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un antagonista del receptor tipo 1 de histamina tal como cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, acrivastina, terfenadina, astemizol, azelastina, levocabastina, clorfeniramina, prometazina, ciclizina o mizolastina; aplicada por vía oral, tópica o parenteral.

Se describe la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de bomba de protones (tal como omeprazol) o un antagonista receptor tipo 2 de histamina gastroprotectora.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un antagonista del receptor de la histamina tipo 4.

Se describe la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente simpatomimético vasoconstrictor agonista alfa-1/alfa-2 adrenoceptor, tal como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina, hidrocloreuro de nafazolina, hidrocloreuro de oximetazolina, hidrocloreuro de tetrahidrozolina, hidrocloreuro de xilometazolina, hidrocloreuro de tramazolina o hidrocloreuro de etilnorepinefrina.

Se describe la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y unos agentes anticolinérgicos que incluyen el antagonista (M1, M2 y M3) del receptor muscarínico tal como atropina, hioscina, glucopirrolato, bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, pirenzepina o telenzepina.

Se describe la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agonista beta-adrenoceptor (que incluye los subtipos 1-4 de beta receptor) tal como isoprenalina, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol o pirbuterol, o un enantiómero quiral de los mismos.

Se describe la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una cromona, tal como cromoglicato sódico o nedocromil de sodio.

Se describe la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un glucocorticoide, tal como flunisolida, acetona de triamcinolona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, ciclesonida o furoato de mometasona.

Se describe la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un agente que modula un receptor hormonal nuclear tal como los PPAR.

- 5 Se describe la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con una inmunoglobulina (Ig) o preparado de Ig o un antagonista o anticuerpo que modula la función de Ig tal como anti-IgE (por ejemplo omalizumab). Se describe la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro agente anti-inflamatorio aplicado por vía tópica o sistémica, tal como talidomida o un derivado de la misma, un retinoide, ditranol o calcipotriol.
- 10 Se describe la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y combinaciones de aminosalicilatos y sulfapiridina tal como sulfasalazina, mesalazina, balsalazida y olsalazina; y agentes inmunomodulatorios tales como las tiopurinas, y corticosteroides tales como budesonida.
- 15 Se describe la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un agente antibacteriano tal como un derivado de penicilina, una tetraciclina, un macrólido, una beta-lactama, una fluoroquinolona, metronidazol, un aminoglicósido inhalado; un agente antivírico que incluye aciclovir, famciclovir, valaciclovir, ganciclovir, cidofovir, amantadina, rimantadina, ribavirin, zanamavir y oseltamavir; un inhibidor de proteasas tal como indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir; un inhibidor nucleósido de transcriptasa inversa tal como didanosina, lamivudina, stavudina, zalcitabina o zidovudina; o un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa tal como nevirapina o efavirenz.
- 20 Se describe la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente cardiovascular tal como un bloqueador del canal de calcio, un bloqueador beta-adrenoceptor, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), un antagonista del receptor de angiotensina-2; un agente reductor de lípidos tal como una estatina o un fibrato; un modulador de la morfología de las células sanguíneas, tal como pentoxifilina; un trombolítico, o un anticoagulante tal como un inhibidor de la agregación plaquetaria.
- 25 Se describe la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y de un agente para el SNC tal como un antidepresivo (tal como sertralina), un fármaco anti-parkinsoniano (tal como deprenil, L-dopa, ropinirol, pramipexol, un inhibidor de MAOB tal como selegina y rasagilina, un inhibidor de comP tal como tasmar, un inhibidor de A-2, un inhibidor de reabsorción de dopamina, un antagonista del NMDA, un agonista de nicotina, un agonista de dopamina o un inhibidor de óxido nítrico sintasa neuronal) o un fármaco contra el Alzheimer tal como donepezil, rivastigmina, tacrina, un inhibidor de COX-2, propentofilina o metrifonato. Se describe la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente para el tratamiento del dolor agudo o crónico, tal como un analgésico de actuación central o periférica (por ejemplo un opiáceo o derivado del mismo), carbamazepina, fenitoína, valproato sódico, amitriptilina u otros agentes antidepresivos, paracetamol, o un agente anti-inflamatorio no esteroideo.
- 30 Se describe la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un agente anestésico local aplicado por vía parenteral o tópica (que incluye inhalado) tal como lignocaína o un derivado de la misma.
- 35 Un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también se puede usar en combinación con un agente anti-osteoporosis, que incluye un agente hormonal tal como raloxifena, o un bifosfonato tal como alendronato.
- 40 Se describe la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un: (i) inhibidor de la triptasa; (ii) antagonista del factor activador de las plaquetas (PAF); (iii) inhibidor de las enzimas convertidoras de las interleuquinas (ICE); (iv) inhibidor de la IMPDH; (v) inhibidores moleculares de la adhesión, que incluyen un antagonista del VLA-4; (vi) catepsina; (vii) inhibidor de las quininas, tal como un inhibidor de la tirosina quinasa (tal como Btk, Itk, Jak3 o MAP, por ejemplo Gefitinib o mesilato de Imatinib), una serina/treonina quinasa (tal como un inhibidor de una MAP quinasa tal como p38, JNK, proteína quinasa A, B o C, o IKK), o una quinasa implicada en la regulación del ciclo celular (tal como una quinasa dependiente de cilina); (viii) inhibidor de la glucosa-6 fosfato deshidrogenasa; (ix) antagonistas de los receptores de quininas B.sub1 - o B.sub2. ; (x) agente antigota, por ejemplo colchicina; (xi) inhibidor de la xantina oxidasa, por ejemplo alopurinol; (xii) agente uricosúrico, por ejemplo probenecid, sulfipirazona o benzbromarona; (xiii) secretagogo de la hormona del crecimiento; (xiv) factor de crecimiento transformante (TGFβ); (xv) factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF); (xvi) factor de crecimiento de fibroblastos, por ejemplo factor básico de crecimiento de fibroblastos (bFGF); (xvii) factor estimulante de la colonia de granulocitos-macrófagos (GM-CSF); (xviii) crema de capsaicina; (xix) un antagonista del receptor de taquicinina NK.sub1 o NK.sub3, tal como NKP-608C, SB-233412 (talnetant) o D-4418; (xx) inhibidor de la elastasa tal como UT-77 o ZD-0892; (xxi) inhibidor de la enzima convertidora del TNF-alfa (TACE); (xxii) inhibidor de la óxido nítrico sintasa inducida (iNOS); (xxiii) molécula homóloga a receptor quimioatrayente expresada en células TH2, (tal como un antagonista de CRTH2); (xxiv) inhibidor de P38; (xxv) agente que modula la función de receptores semejantes a Toll (TLR); (xxvi) agente que modula la actividad de receptores purinérgicos, tales como P2X7; o (xxvii) inhibidor de la activación del factor de transcripción tal como NFκB, API o STATS.
- 55 Un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también se puede usar en combinación con un agente terapéutico existente para el tratamiento del cáncer, por ejemplo los agentes adecuados incluyen:

- 5 (i) un fármaco antiproliferativo/antineoplásico o una combinación de los mismos, como se usa en oncología médica, tal como un agente de alquilación (por ejemplo cis-platino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalano, clorambucil, busulfano o una nitrosourea); un antimetabolito (por ejemplo un antifolato tal como una fluoropirimidina como 5-fluorouracilo o tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina, hidroxiurea, gemcitabina o paclitaxel); un antibiótico antitumoral (por ejemplo una antraciclina tal como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina o mitramicina); un agente antimetabólico (por ejemplo un alcaloide de la vinca tal como vincristina, vinblastina, vindesina o vinorelbina, o un taxoide tal como taxol o taxotere); o un inhibidor de la topoisomerasa (por ejemplo una epípodofilotoxina tal como etopósido, tenipósido, amsacrina, topotecan o una camptotecina);
- 10 (ii) un agente citostático tal como un antiestrógeno (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno o yodoxifeno), un regulador en descenso de receptores de estrógenos (por ejemplo fulvestrant), un antiandrógeno (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida o acetato de ciproterona), un antagonista de LHRH o agonista de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina o buserelina), un progestógeno (por ejemplo acetato de megestrol), un inhibidor de aromatasas (por ejemplo como anastrozol, letrozol, vorazol o exemestano) o un inhibidor de 5 α -reductasa tal como finasterida;
- 15 (iii) un agente que inhibe la invasión de células cancerosas (por ejemplo un inhibidor de metaloproteinasas como marimastat o un inhibidor de la función del receptor activador del plasminógeno tipo uroquinasa);
- 20 (iv) un inhibidor de la función del factor de crecimiento, por ejemplo: un anticuerpo del factor de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab, o el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [C225]), un inhibidor de farnesil transferasa, un inhibidor de tirosina quinasa o un inhibidor de serina/treonina quinasa, un inhibidor de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo el inhibidor de tirosina quinasa de la familia EGFR tal como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) o 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), un inhibidor de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas, o un inhibidor de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos;
- 25 (v) un agente antiangiogénico tal como el que inhibe los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo, el anticuerpo del factor de crecimiento de células endoteliales antivascuales bevacizumab, un compuesto descrito en los documentos WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) o un compuesto que funciona por otro mecanismo (por ejemplo linomida, un inhibidor de la función $\alpha\beta$ 3 de integrina o una angiostatina);
- 30 (vi) un agente de lesión vascular, tal como combretastatina A4, o un compuesto descrito en los documentos WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 o WO 02/08213;
- (vii) un agente usado en terapia antisentido, por ejemplo uno dirigido a una de las dianas enumeradas anteriormente, tal como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;
- 35 (viii) un agente usado en una aproximación de terapia génica, por ejemplo aproximaciones para reemplazar genes aberrantes tales como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrantes, aproximaciones GDEPT (terapia de profármacos enzimáticos dirigida a genes), tales como los que usan citosina desaminasa, timidina quinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana, y aproximaciones para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o la radioterapia, tales como terapia génica de resistencia a multifármacos; o
- 40 (ix) un agente utilizado en una aproximación inmunoterapéutica, por ejemplo aproximaciones *ex-vivo* e *in-vivo* para incrementar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, tal como la transfección con citoquinas, tales como interleuquina 2, interleuquina 4 o factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos, aproximaciones para disminuir la anergia de linfocitos T, aproximaciones que utilizan células inmunitarias transfectadas, tales como dendrocitos transfectados con citoquinas, aproximaciones que utilizan líneas celulares tumorales transfectadas con citoquinas, y aproximaciones que utilizan anticuerpos anti-idiotípicos.
- 45

En un aspecto, la invención proporciona un producto farmacéutico que comprende, en combinación, dos o más ingredientes activos que incluyen un primer ingrediente activo que es un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente, y uno o más ingredientes activos adicionales que se seleccionan de;

- un inhibidor de fosfodiesterasa;
 - un agonista de β 2-adrenoceptor;
- 50

- un modulador de la función del receptor de chemoquina;
 - un inhibidor de la función quinasa;
 - un inhibidor de proteasa;
 - un glucocorticoide;
- 5
- un agente anticolinérgico; y
 - un agonista de receptor de glucocorticoides no esteroideal.

10 Ejemplos de un inhibidor de fosfodiesterasa son un inhibidor de PDE4, que incluye un inhibidor de la isoforma PDE4D, o un inhibidor de PDE5; ejemplos de un agonista de β 2-adrenoceptor selectivo incluyen metaprotorenol, isoproterenol, isoprenalina, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol, pirbuterol o indacaterol; ejemplos de un antagonista del receptor muscarínico son un antagonista M1, M2 o M3, tal como un antagonista M3 selectivo tal como bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, pirenzepina o telenzepina; ejemplos de un modulador de la función del receptor de chemoquina son un antagonista del receptor CCR1; ejemplos de un inhibidor quinasa son un inhibidor de la función p38 o IKK2; ejemplos de un inhibidor de proteasa son un inhibidor de elastasa neutrófila; ejemplos de un glucocorticoide incluye flunisolida, acetona de triamcinolona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de flucicasona, ciclesonida o furoato de mometasona.

15

La presente invención se explicará adicionalmente a continuación mediante referencia a los siguientes ejemplos ilustrativos.

Métodos generales

20 Los espectros de ^1H RMN se registraron en un instrumento Varian *Inova* de 400 MHz o Varian *Mercury-VX* de 300 MHz. Se usaron los picos centrales de disolvente central de cloroformo-*d* (δ_{H} 7,27 ppm), dimetilsulfóxido-*d*₆ (δ_{H} 2,50 ppm) o metanol-*d*₄ (δ_{H} 3,31 ppm) como referencias internas. Se han usado las siguientes abreviaturas: s, singlete; br a, singlete ancho; d, duplete; dd, doble duplete; ddd, doble doble duplete; t, triplete; dt, doble triplete; q, cuadruplete; m, multiplete. Para multipletes, el valor del desplazamiento químico se da o bien para el centro de la señal o como un intervalo. Se llevó a cabo una cromatografía analítica en capa fina en placas de gel de sílice 60 (Merck) con indicador fluorescente. La cromatografía en columna se llevó a cabo en gel de sílice (0,040-0,063 mm, Merck) con una ligera sobre-presión (0,2-0,4 bar) aplicada a la columna. Para HPLC preparativo se usaron una columna Kromasil KR-100-5-C₁₈ (250 x 20 mm, Akzo Nobel) y mezclas de acetonitrilo y agua (con 0,1% en volumen de ácido trifluoroacético añadido donde se indicó) a un caudal de 10 mL por minuto. Se combinaron fracciones que contenían el compuesto deseado, se concentraron por evaporación rotatoria y finalmente se secaron por congelación. A menos que se afirme otra cosa, los materiales de partida estaban comercialmente disponibles. Todos los disolventes y los reactivos comerciales fueron de grado laboratorio y se usaron como se recibieron. Las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, es decir, en el intervalo 17 a 25 °C y bajo una atmósfera de un gas inerte tal como argón a no ser que se afirme otra cosa. Los tiempos de reacción pueden ser más cortos o más largos que los indicados para completar las reacciones en los Ejemplos. Las fases orgánicas a partir de las extracciones se secaron en sulfato sódico anhidro si no se afirma otra cosa, y se concentraron por evaporación rotatoria. Los rendimientos no se optimizaron.

25

30

35

El siguiente método se usó para el análisis LC-MS:

40 Instrumento *Agilent 1100*; Columna *Symmetry 2,1 x 30 mm* de Waters; Masa por APCI; Caudal 0,7 ml/min; Longitud de onda de 254 o 220 nm; Disolvente A: agua + 0,1% de TFA; Disolvente B: acetonitrilo + 0,1% de TFA; Gradiente 15-95%/B 2,7 min, 95% de B 0,3 min.

El siguiente método se usó para el análisis LC-MS:

Instrumento *Hewlett Packard 5890 Series II*; Columna *Agilent HP-5* (30 m x 0,32 mm DI); Detector selectivo de masa *Hewlett Packard 5971 Series*; Presión 55 kPa de He; Programa del horno de 100 °C (3 min) a 300 °C, 25 °C/ min.

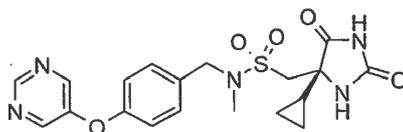
45 Abreviaturas:

DIPEA *N,N*-diisopropiletilamina
 DMF *N,N*-dimetilformamida
 DMSO dimetilsulfóxido

	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
	GC-MS	cromatografía de gases - espectrometría de masas
	HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
5	LC-MS	cromatografía líquida - espectroscopia de masas
	MeCN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
	NMP	<i>N</i> -metilpirrolidinona
	Tr	tiempo de retención
10	THF	tetrahidrofurano
	TBME	<i>tert</i> -butilmetiléter
	TFA	Ácido trifluoroacético

Ejemplo 1

15 Sal de ácido 1-[(4S)-4-ciclopropil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il]-*N*-metil-*N*-{[4-(pirimidin-5-iloxi)fenil]metil}metanosulfonamida-trifluoroacético



20 Se agitó *N*-metil-*N*-{[4-(pirimidin-5-iloxi)fenil]metil}amina (0,043 g, 0,20 mmoles) en NMP (1,0 mL). La mezcla se enfrió usando un baño de agua fría y se añadió DIPEA (36 μ L, 0,22 mmoles), seguido por la adición en porciones de cloruro de (4S)-(4-ciclopropil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)metanosulfonilo (documento WO 2006/065215; 0,051 g, 0,20 mmoles) durante 5 minutos. Después de 10 minutos se añadió agua y el producto se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El producto se purificó por HPLC preparativo (0,1% de TFA en eluyente) para dar 0,057 g (66%) del compuesto del título como la sal de ácido trifluoroacético.

APCI-MS *m/z*: 432 (*M*+1).

25 ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 0,12 - 0,26 (m, 1H), 0,35 - 0,58 (m, 3H), 1,12 - 1,22 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 3,60 (d, 2H), 4,25 (q, 2H), 7,28 (q, 4H), 7,97 (d, 1H), 8,63 (s, 2H), 9,01 (s, 1H), 10,74 (s, 1H) ppm.

Los materiales de partida se prepararon como sigue:

a) 5-(Metiloxi)pirimidina

Preparada como en Chem. Eur. J. 2003, 9, 4997-5010 en una escala de 31 mmoles con un rendimiento del 47% después de la purificación.

30 ^1H RMN (CDCl₃): δ 3,93 (s, 3H), 8,42 (s, 2H), 8,86 (s, 1H) ppm.

b) Pirimidin-5-ol

Preparado como en Chem. Eur. J. 2003, 9, 4997-5010 en una escala de 15 mmoles con un rendimiento del 27% después de la purificación.

^1H RMN (DMSO- d_6): δ 8,33 (s, 2H), 8,66 (s, 1H), 10,45 (s, 1H) ppm.

35 c) 4-(Pirimidin-5-iloxi)benzaldehído

A una disolución agitada de pirimidin-5-ol (0,384 g, 4,0 mmoles) en DMF (4,0 mL) se añadieron 4-fluorobenzaldehído (0,429 g, 4,0 mmoles), metanosulfonato sódico (0,118 g, 1,0 mmoles) y carbonato de potasio (0,828 g, 6,0 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se trató con agua y se extrajo tres veces con TBME. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. La cromatografía en columna dio 0,523 g (43%) del compuesto del subtítulo.

APCI-MS m/z: 201 (M+1).

¹H RMN (CDCl₃): δ 7,15 (dd, 2H), 7,93 (dt, 2H), 8,58 (s, 2H), 9,13 (s, 1H), 9,98 (s, 1H) ppm.

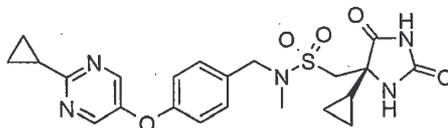
d) N-Metil-N-[[4-(pirimidin-5-iloxi)fenil]metil]amina

Se agitó 4-(pirimidin-5-iloxi)benzaldehído (0,344 g, 1,7 mmoles) con metilamina al 33% en EtOH (30 mL) a reflujo durante 3 horas y después se concentró. El residuo se disolvió en MeOH y se trató con borohidruro sódico (0,195 g, 5,2 mmoles) durante 1 hora y se agitó durante 1 hora adicional. Se añadió agua y el producto se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron para dar 0,267 g (100%) de producto que se usó sin purificación adicional. APCI-MS m/z: 216 (M+1).

¹H RMN (CDCl₃): δ 2,38 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 6,94 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 8,38 (d, 2H), 8,87 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 2

1-[(4S)-4-ciclopropil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il]-N-[(4-[(2-ciclopropilpirimidin-5-il)oxi]fenil]metil)-N-metilmetanosulfonamida



Se disolvió dihidrocloruro de {4-[(2-ciclopropilpirimidin-5-il)oxi]bencil}metilamina en bruto (0,115 g, 0,35 mmoles) en NMP (2,0 mL), THF (2,0 mL) y DIPEA (0,30 mL, 1,8 mmoles) para formar una disolución amarilla. Se añadió cloruro de (4S)-4-ciclopropil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)metanosulfonilo (documento WO 2006/065215; 0,070 g, 0,28 mmoles) en porciones durante 5 minutos y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. El disolvente se eliminó por evaporación y el residuo se diluyó con agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y se concentraron. El producto en bruto se purificó por HPLC, usando un gradiente de 35 minutos de 20% a 90% de MeCN en agua para dar 0,081 g (61% de rendimiento) del compuesto del título como un polvo incoloro. APCI-MS m/z 472,1 (M+1); Tr=1,93 min.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,14-0,24 (m, 1H), 0,33-0,57 (m, 3H), 0,96 (m, 2H), 1,03 (m, 2H), 1,15 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 3,44 (d, 1H), 3,75 (d, 1H), 4,23 (q, 2H), 7,09 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,45 (s, 2H), 10,74 (s, 1H) ppm.

Los materiales de partida se prepararon como sigue:

a) 5-(Benciloxi)-2-ciclopropilpirimidina

El compuesto del subtítulo se sintetizó usando el método descrito en el documento US 4.558.039, comenzando a partir de hidrocloreto de ciclopropilcarbamidina

LC-APCI-MS m/z 227,0 (M+1); Tr = 2,36 min.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,86-0,99 (m, 4H), 2,14 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 7,31-7,47 (m, 5H), 8,44 (s, 2H) ppm.

b) 2-Ciclopropilpirimidin-5-ol

Se disolvió 5-(benciloxi)-2-ciclopropilpirimidina (4,0 g, 18 mmoles) en MeOH (100 mL) y se añadió paladio en carbono al 10% (0,170 g). La mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente y a 1,013 bar de presión toda la noche. La filtración y concentración dio un producto en bruto que se filtró a través de una corta columna de gel de sílice usando de MeOH-EtOAc al 5% como eluyente. La evaporación del disolvente dio 1,3 g (54% de rendimiento) del compuesto del subtítulo como un sólido incoloro.

5

GC-MS m/z 136,0 M⁺ (41% de intensidad relativa) 135,0 (100% de intensidad relativa); Tr = 7,36 min.

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,80-0,96 (m, 4H), 2,09 (m, 1H), 8,17 (s, 2H), 10,02 (s, 1H) ppm.

c) 4-[(2-Ciclopropilpirimidin-5-il)oxi]benzaldehído

Se calentaron 2-ciclopropilpirimidin-5-ol (0,272 g, 2,0 mmoles), 4-fluorobenzaldehído (0,22 mL, 2,1 mmoles) y carbonato de potasio (0,414 g, 3,0 mmoles) en DMF seco (2,0 mL) a 120°C en un tubo sellado durante 3 horas. La suspensión se diluyó con agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron tres veces con agua y salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron para dar un aceite amarillo. La purificación por cromatografía de columna usando 20 g de sílice y un gradiente de 0% a 50% de EtOAc-heptanos como eluyente dio 0,478 g (99% de rendimiento) del compuesto del subtítulo como un aceite incoloro.

10

15 LC-APCI-MS m/z 241,1 (M+1); Tr = 1,98 min.

¹H-RMN (CDCl₃): δ 1,04-1,17 (m, 4H), 2,30 (m, 1H), 7,07 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 8,40 (s, 2H), 9,94 (s, 1H) ppm.

d) Dihidrocloruro de {4-[(2-ciclopropilpirimidin-5-il)oxi]bencil}metilamina

A una disolución de 4-[(2-ciclopropilpirimidin-5-il)oxi]benzaldehído (0,240 g, 1,0 mmol) en MeCN (0,50 mL) se añadió metilamina 2M en THF (2,0 mL, 4,0 mmoles) seguido por borohidruro sódico (0,120 g, 3,2 mmoles) y MeCN (0,50 mL). La suspensión se agitó durante 30 minutos. Los disolventes se eliminaron por evaporación, se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera y se evaporó en gel de sílice. Este gel se aplicó en una columna de gel de sílice de 20 g. La cromatografía de columna que usa gradiente de 10% a 60% de EtOAc en heptanos eluyó las impurezas. La elución con MeOH al 10% en EtOAc (100 mL) seguido por NH₃ concentrado al 5% en MeOH (100 mL) dio el producto en las fracciones básicas. Estas fracciones se combinaron, se concentraron y se volvieron a disolver en agua. El pH se ajustó a 13 a 14 usando disolución de hidróxido sódico y la mezcla se extrajo varias veces con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron en carbonato de potasio, se filtraron y se concentraron para dar un residuo oleoso. Este aceite se disolvió en EtOAc y se añadió un exceso de una disolución 1,5M de cloruro de hidrógeno en EtOAc. El disolvente se eliminó por evaporación para dar 0,186 g (56% de rendimiento) del compuesto del subtítulo en bruto. La sal obtenida fue pura al 93,9% y se usó sin purificación adicional.

20

25

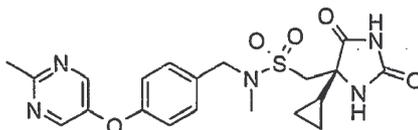
30

LC-APCI-MS m/z 256,1 (M+1- 2 HCl); Tr = 1,49 min.

¹H-RMN (CD₃OD): δ 1,21-1,44 (m, 4H), 2,36 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 4,22 (s, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 8,72 (s, 2H) ppm.

35 **Ejemplo 3**

1-[(4S)-4-ciclopropil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il]-N-metil-N-({4-[(2-metilpirimidin-5-il)oxi]fenil}metil)metanosulfonamida



40

Preparada como en el Ejemplo 1 pero comenzando a partir de N-metil-1-{4-[(2-metilpirimidin-5-il)oxi]fenil}metanamina en una escala de 0,50 mmoles con un rendimiento de 61% después de la purificación. APCI-MS m/z 446 (M+1).

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,13 - 0,24 (m, 1H), 0,33 - 0,57 (m, 3H), 1,15 (ddd, 1H), 2,61 (d, 3H), 2,66 (s, 3H), 3,60 (dd, 2H), 4,23 (dd, 2H), 7,11 (dd, 2H), 7,35 (dd, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,52 (s, 2H), 10,74 (s, 1H) ppm.

Los materiales de partida se prepararon como sigue:

a) 2-Metil-5-[(fenilmetil)oxi]pirimidina

Preparada como en el Ejemplo 2(a) en una escala de 15 mmoles con un rendimiento del 73% después de la purificación. APCI-MS m/z: 201 (M+1).

^1H RMN (CDCl_3): δ 2,67 (s, 3H), 5,13 (s, 2H), 7,31 - 7,50 (m, 5H), 8,37 (s, 2H) ppm.

5 b) 2-Metilpirimidin-5-ol

Preparado como en el Ejemplo 2(b) en una escala de 11 mmoles con un rendimiento de 100% y usado sin purificación adicional.

^1H RMN (DMSO-d_6): δ 8,10 (s, 2H), 2,50 (s, 3H) ppm.

c) 4-[(2-Metilpirimidin-5-il)oxi]benzaldehído

10 Preparado como en el Ejemplo 1(c) en una escala de 11 mmoles con un rendimiento del 22% después de la purificación. APCI-MS m/z 214 (M+1).

^1H RMN (CDCl_3): δ 2,78 (s, 3H), 7,11 (dd, 2H), 7,91 (dd, 2H), 8,49 (s, 2H), 9,97 (s, 1H) ppm.

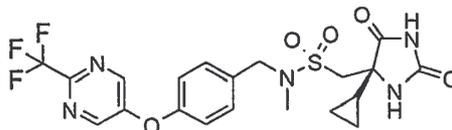
d) N-Metil-1-{4-[(2-metilpirimidin-5-il)oxi]fenil}metanamina

15 Preparado como en el Ejemplo 1(d) en una escala de 2,4 mmoles con un rendimiento del 82% después de la purificación. APCI-MS m/z 228 (M+1).

^1H RMN (CDCl_3): δ 2,46 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 6,98 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 8,38 (s, 2H) ppm.

Ejemplo 4

20 1-[(4S)-4-ciclopropil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il]-N-metil-N-[(4-[[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]oxi]fenil)metil]metanosulfonamida



Preparada como en el Ejemplo 1 pero comenzando a partir de N-metil-N-[(4-[[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]oxi]fenil)metil]amina en una escala de 0,60 mmoles con un rendimiento de 7,5% después de la purificación.

APCI-MS m/z 500 (M+1).

25 ^1H RMN (DMSO-d_6): δ 0,14 - 0,25 (m, 1H), 0,46 (m, 3H), 1,16 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 3,47 (d, 3H), 3,77 (d, 1H), 4,28 (m, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,98 (br s, 1H), 8,81 (s, 2H), 10,75 (br s, 1H) ppm.

Los materiales de partida se prepararon como sigue:

a) Hidrocloreto de 2-(trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidropirimidin-5-ol

30 La base libre se preparó como se describe en el documento US 5.175.166 en una escala de 114 mmoles. El producto en bruto se disolvió en propan-2-ol, se trató con cloruro de hidrógeno 6M en propan-2-ol y el producto se filtró como cristales blancos en un rendimiento de 86%.

APCI-MS m/z 169 (M+1).

^1H RMN (DMSO-d_6): δ 3,39 (d, 2H), 3,51 (d, 2H), 4,25 (q, 1H), 6,32 (s, 1H), 12,11 (s, 1H) ppm.

b) 2-(Trifluorometil)pirimidin-5-ol

5 Se agitó 2-(trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidropirimidin-5-ol (4,20 g, 25 mmoles) en nitrobenzeno a 90 °C. Se disolvió metóxido sódico (5,4 g, 100 mmoles) en metanol (75 ml) y se añadió en porciones a la mezcla de reacción, permitiendo al metanol destilarse antes de la siguiente adición. La mezcla de reacción se calentó entonces a 121 °C durante una hora, se enfrió se agitó con agua (150 ml), la fase orgánica se separó y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo (2 x 100 ml). La fase acuosa se ajustó a pH 4,0 con ácido clorhídrico 6M acuoso, se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml), se secó y se evaporó para dar 2,53 g (61,7%) de producto coloreado en naranja que se usó sin purificación adicional.

APCI-MS m/z 165 (M+1).

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 8,54 (s, 2H), 11,48 (s, 1H) ppm.

10 c) 4-[[2-(Trifluorometil)pirimidin-5-il]oxi]benzaldehído

Preparado como en el Ejemplo 1(c) en una escala de 5,0 mmoles con un rendimiento del 74%.

GC-MS m/z = 268 (M⁺).

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 7,44 (d, 2H), 7,99 (d, 2H), 8,95 (s, 2H), 9,97 (d, 1H) ppm.

d) N-Metil-N-[(4-[[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]oxi]fenil)metil]amina

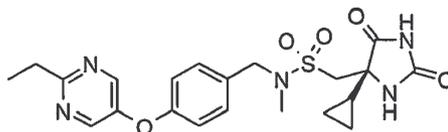
15 Se agitó 4-[[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]oxi]benzaldehído con metilamina al 33% en etanol al 95% (30 mL) a reflujo durante 1 hora y después se concentró. El residuo se volvió a disolver en etanol al 95%, se añadió paladio/carbono al 10%, y la mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente a presión atmosférica durante 30 minutos. La reacción se llevó a cabo en una escala de 5,0 mmoles con un rendimiento de 95%.

APCI-MS m/z 284 (M+1).

20 ¹H RMN (CDCl₃): δ 2,49 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 5,30 (s, 1H), 7,08 (dd, 2H), 7,43 (dd, 2H), 8,53 (s, 2H) ppm.

Ejemplo 5

1-[(4S)-4-ciclopropil-2,5-dioximidazolidin-4-il]-N-[(4-[[2-etilpirimidin-5-il]oxi]fenil)metil]-N-metilmetanosulfonamida



25 Preparada como en el Ejemplo 1 pero comenzando a partir de [4-(2-etilpirimidin-5-iloxi)bencil]metilamina en una escala de 1,6 mmoles con un rendimiento de 37% después de la purificación.

APCI-MS m/z 460 (M+1).

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,12 - 0,28 (m, 1H), 0,35 - 0,58 (m, 3H), 1,08 - 1,20 (m, 1H), 1,28 (t, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,90 (q, 2H), 3,44 (d, 1H), 3,75 (d, 1H), 4,23 (dd, 2H), 7,14 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,55 (s, 2H), 10,74 (s, 1H) ppm.

Los materiales de partida se prepararon como sigue:

30 a) 2-Etilpirimidin-5-ol

Preparado como en el Ejemplo 2(a) y 2(b) en una escala de 11 mmoles con un rendimiento total de 69% y usado sin purificación adicional.

APCI-MS m/z 125 (M+1).

¹H RMN (CDCl₃): δ 1,25 (t, 3H), 2,8 (q, 2H), 8,28 (s, 2H), 11,3 (br s, 1H) ppm.

35 b) 4-(2-Etilpirimidin-5-iloxi)benzaldehído

Preparado como en el Ejemplo 1(c) en una escala de 2,0 mmoles con un rendimiento del 83% después de la purificación.

APCI-MS m/z 229,1 (M+1).

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,31 (t, 3H), 2,94 (q, 2H), 7,24 (dd, 2H), 7,96 (d, 2H), 8,70 (s, 2H), 9,96 (s, 1H) ppm.

c) [4-(2-Etilpirimidin-5-iloxi)-bencil]metilamina

5 Preparada como en el Ejemplo 1(d) en una escala de 1,6 mmoles con un rendimiento del 83% después de la purificación.

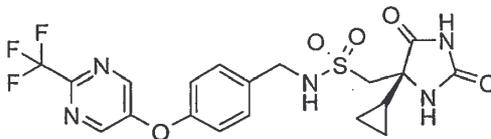
APCI-MS m/z: 244,1 (M+1).

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1,25 (t, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,86 (q, 2H), 3,58 (s, 2H), 7,01 (dd, 2H), 7,31 (d, 2H), 8,48 (s, 2H) ppm.

10

Ejemplo 6

1-[(4S)-4-ciclopropil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il]-N-[(4-[[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]oxi]bencil)]metanosulfonamida



15

Preparada como en el Ejemplo 1 pero comenzando a partir de (4-[[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]oxi]fenil)metil]amina en una escala de 0,26 mmoles con un rendimiento de 75% después de la purificación.

APCI-MS m/z 486,1 (M+1).

20 ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 0,14 - 0,25 (m, 1H), 0,46 (m, 3H), 1,16 (m, 1H), 3,25 (d, 1H), 3,62 (d, 1H), 4,28 (m, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,76 (t, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,81 (s, 2H), 10,75 (br s, 1H) ppm.

Los materiales de partida se prepararon como sigue:

a) 4-[[2-(Trifluorometil)pirimidin-5-il]oxi]benzonitrilo

Preparado como en el Ejemplo 1(c) a partir de 2-ciclopropilpirimidin-5-ol y 4-fluoro-benzonitrilo en una escala de 6,1 mmoles con un rendimiento de 55%.

25 GC-MS m/z = 265,1 (M⁺).

b) Hidrocloruro de 4-[[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]oxi]bencilamina

El 4-[[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]oxi]benzonitrilo se hidrogenó en HOAc:EtOH 1:1 que contenía Pd/C al 10%. El producto en bruto se purificó por HPLC usando un gradiente de 25 minutos de 10% a 70% de MeCN-agua/TFA al 0,1% para dar el compuesto del subtítulo.

30 APCI-MS m/z 270,1 (M+1).

¹H RMN (DMSO-d₆): δ 4,8 (q, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 8,18 (b, 3H), 8,79 (s, 1H) ppm.

Ejemplo farmacológico

Ensayos de enzimas aisladas

MMP12

El dominio catalítico de la MMP 12 humana recombinante puede expresarse y purificarse como se describe por Parkar A.A. et al, (2000), Protein Expression and Purification, 20, 152. Se puede usar la enzima purificada para monitorizar inhibidores de la actividad como sigue: Se incuba MMP12 (50 ng/ml de concentración final) durante 60 minutos a temperatura ambiente con el sustrato sintético Mca-Pro-Cha-Gly-Nva-His-Ala-Dpa-NH₂ (10 μM) en tampón de ensayo (tampón "Tris-HCl" 0,1 M (marca comercial) , pH 7,3 que contiene NaCl 0,1 M, CaCl₂ 20 mM, ZnCl 0,020 mM y detergente "Brij 35" al 0,05% (p/v)(marca comercial)) en presencia (10 concentraciones) o ausencia de inhibidores. La actividad se determina midiendo la fluorescencia a λ_{ex} 320 nm y λ_{em} 405 nm. El porcentaje de inhibición se calcula como sigue:

5 El % de inhibición es igual a la $[Fluorescencia_{más\ inhibidor} - Fluorescencia_{fondo}]$ dividido por la $[Fluorescencia_{menos\ inhibidor} - Fluorescencia_{fondo}]$.

MMP8

El pro-MMP8 purificado se compró en Calbiochem. La enzima (a 10 μg/ml) se activa por acetato p-amino-fenil-mercúrico (APMA) a 1 mM durante 2,5 h, 35°C. La enzima activada puede utilizarse para monitorizar inhibidores de la actividad como sigue: se incuba MMP8 (200 ng/ml de concentración final) durante 90 minutos a 35°C (80% de H₂O) con el sustrato sintético Mca-Pro-Cha-Gly-Nva-His-Ala-Dpa-NH₂ (12,5 μM) en tampón de ensayo (tampón "Tris-HCl" 0,1 M (marca comercial), pH 7,5 que contiene NaCl 0,1 M, CaCl₂ 30 mM, ZnCl 0,040 mM y detergente "Brij 35" al 0,05% (p/v) (marca comercial)), en presencia (10 concentraciones) o ausencia de inhibidores. La actividad se determina midiendo la fluorescencia a λ_{ex} 320 nm y λ_{em} 405 nm. El porcentaje de inhibición se calcula como sigue:

10 El % de inhibición es igual a la $[Fluorescencia_{más\ inhibidor} - Fluorescencia_{fondo}]$ dividido por la $[Fluorescencia_{menos\ inhibidor} - Fluorescencia_{fondo}]$.

MMP9

El dominio catalítico de la MMP9 humana recombinante se expresó y después se purificó por cromatografía en columna de quelato de zinc seguido por cromatografía en columna de afinidad de hidroxamato. La enzima puede usarse para monitorizar inhibidores de la actividad como sigue: se incuba MMP9 (5 ng/ml de concentración final) durante 30 minutos a temperatura ambiente con el sustrato sintético Mca-Pro-Cha-Gly-Nva-His-Ala-Dpa-NH₂ (5 μM) en tampón de ensayo (tampón "Tris-HCl" 0,1 M (marca comercial) , pH 7,3 que contiene NaCl 0,1 M, CaCl₂ 20 mM, ZnCl 0,020 mM y detergente "Brij 35" al 0,05% (p/v) (marca comercial) en presencia (10 concentraciones) o ausencia de inhibidores. La actividad se determina midiendo la fluorescencia a λ_{ex} 320 nm y λ_{em} 405 nm. El porcentaje de inhibición se calcula como sigue:

15 El % de inhibición es igual a la $(Fluorescencia_{más\ inhibidor} - Fluorescencia_{fondo})$ dividido por la $[Fluorescencia_{menos\ inhibidor} - Fluorescencia_{fondo}]$.

MMP14

El dominio catalítico de la MMP14 humana recombinante puede expresarse y purificarse como se describe por Parkar A.A. et al, (2000), Protein Expression and Purification, 20, 152. Se puede usar la enzima purificada para monitorizar inhibidores de la actividad como sigue: se incuba MMP14 (10 ng/ml de concentración final) durante 60 minutos a temperatura ambiente con el sustrato sintético Mca-Pro-Cha-Gly-Nva-His-Ala-Dpa-NH₂ (10 μM) en tampón de ensayo (tampón "Tris-HCl" 0,1M (marca comercial), pH 7,5 que contiene NaCl 0,1M, CaCl₂ 20 mM; ZnCl 0,020 mM y detergente "Brij 35" al 0,05% (p/v) (marca comercial)) en presencia (5 concentraciones) o ausencia de inhibidores. La actividad se determina midiendo la fluorescencia a λ_{ex} 320 nm y λ_{em} 405 nm. El porcentaje de inhibición se calcula como sigue: El % de inhibición es igual a la $[Fluorescencia_{más\ inhibidor} - Fluorescencia_{fondo}]$ dividido por la $[Fluorescencia_{menos\ inhibidor} - Fluorescencia_{fondo}]$.

20 Se describe un protocolo para realizar ensayos con otras metaloproteinasas de matriz, que incluye MMP9, usando pro MMP expresada y purificada, por ejemplo, por C. Graham Knight et al., (1992) FEBS Lett., 296(3), 263-266.

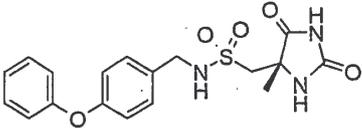
MMP19

El dominio catalítico de la MMP19 humana recombinante puede ser expresado y purificado como se describe por Parkar A.A. et al, (2000), Protein Expression and Purification, 20:152. Se puede usar la enzima purificada para monitorizar inhibidores de la actividad como sigue: se incuba MMP19 (40 ng/ml de concentración final) durante 120 minutos a 35°C con el sustrato sintético Mca-Pro-Leu-Ala-Nva-Dpa-Ala-Arg-NH₂ (5 μM) en tampón de ensayo (tampón "Tris-HCl" 0,1 M (marca comercial), pH 7,3 conteniendo NaCl 0,1 M, CaCl₂ 20 mM, ZnCl 0,020 mM y detergente "Brij

35" al 0,05% (p/v) (marca comercial)) en presencia (5 concentraciones) o ausencia de inhibidores. La actividad se determina midiendo la fluorescencia a λ_{ex} 320 nm y λ_{em} 405 nm. El porcentaje de inhibición se calcula como sigue: El % de inhibición es igual a la [Fluorescencia_{más inhibidor} - Fluorescencia_{fondo}] dividido por la [Fluorescencia_{menos inhibidor} - Fluorescencia_{fondo}].

- 5 La siguiente tabla muestra los datos para una selección representativa de los compuestos de la presente invención en comparación con el compuesto estructuralmente más cercano descrito en el documento WO 02/074751. La selectividad para la inhibición de hMMP12 sobre hMMPx se define como IC_{50} (MMPx) dividido por IC_{50} (MMP12).

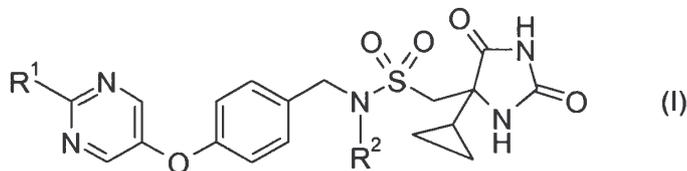
Tabla

Compuesto	hMMP12 IC_{50} (nM)	Selectividad para la inhibición de hMMP12 sobre:			
		hMMP9	hMMP8	hMMP14	hMMP19
Ejemplo 1	19	>525	320	>525	>525
Ejemplo 2	4,3	1440	2120	>2320	>2320
Ejemplo 3	14	857	>628	>7142	>2800
Ejemplo 4	8,3	>795	>1168	>3560	>2882
Ejemplo 5	17	523	417	>588	>588
Ejemplo 6	63,7	1530	657	-	-
	151	261	202	>330	>330

- 10 Como puede verse claramente a partir de los datos descritos en la Tabla, los compuestos de la presente invención son, cuando se comparan con 1-[(4S)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il]-N-[(4-fenoxi)fenil]metanosulfonamida, por un lado, muy significativamente más potentes como inhibidores de hMMP12; y por el otro lado, significativamente más selectivos con respecto a la inhibición de otros hMMPs, particularmente hMMP9.

REIVINDICACIONES

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

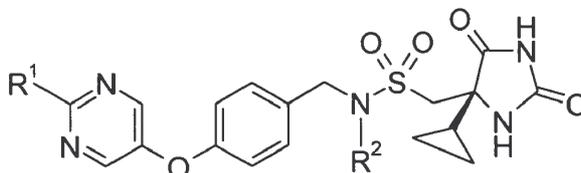


en donde

5 R¹ representa H, CH₃, CH₃CH₂, CF₃ o ciclopropilo; y

R² representa H o CH₃.

2. Un compuesto según la reivindicación 1 que tiene la (4S)-estereoquímica como se muestra debajo:



3. Un compuesto según la reivindicación 1 o 2, en donde R² representa metilo.

10 4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R¹ representa ciclopropilo o CF₃.

5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R¹ representa CF₃.

6. Un compuesto según la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en:

1-[(4S)-4-ciclopropil-2,5-dioximidazolidin-4-il]-N-metil-N-[(4-(pirimidin-5-iloxi)fenil)metil]metanosulfonamida;

15 1-[(4S)-4-ciclopropil-2,5-dioximidazolidin-4-il]-N-({4-[(2-ciclopropilpirimidin-5-il)oxi]fenil}metil)-N-metilmetanosulfonamida;

1-[(4S)-4-ciclopropil-2,5-dioximidazolidin-4-il]-N-metil-N-({4-[(2-metilpirimidin-5-il)oxi]fenil}metil)metanosulfonamida;

1-[(4S)-4-ciclopropil-2,5-dioximidazolidin-4-il]-N-({4-[(2-etilpirimidin-5-il)oxi]fenil}metil)-N-metilmetanosulfonamida;

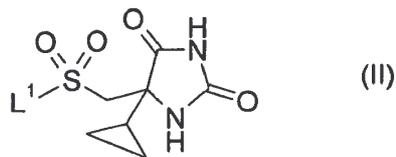
20 1-[(4S)-4-ciclopropil-2,5-dioximidazolidin-4-il]-N-({4-[[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]oxi]bencil})metanosulfonamida;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

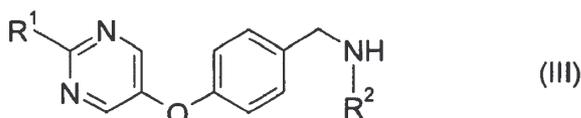
25 7. Un compuesto según la reivindicación 2 y seleccionado a partir de 1-[(4S)-4-ciclopropil-2,5-dioximidazolidin-4-il]-N-metil-N-[(4-[[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]oxi]fenil)metil]metanosulfonamida, y sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

8. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), como se define en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende:

la reacción de un compuesto de fórmula (II)



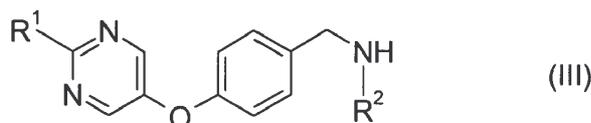
en donde L^1 representa un grupo saliente, con un compuesto de fórmula (III) (o una sal del mismo)



en donde R^1 y R^2 son como se definen en la fórmula (I);

5 y opcionalmente formar después una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Un compuesto de fórmula (III) o una sal del mismo



en donde R^1 y R^2 son como se definen según la reivindicación 1, para usar como un intermedio en la preparación de compuestos de fórmula (I).

10 **10.** Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, junto con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

11. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para usar en terapia.

15 **12.** El uso de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de una enfermedad obstructiva de las vías respiratorias.

13. El uso según la reivindicación 12, en donde la enfermedad obstructiva de las vías respiratorias es asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

20 **14.** El uso de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de artritis reumatoide, osteoartritis, aterosclerosis, enfermedad periodontal o esclerosis múltiple.

25 **15.** Un producto farmacéutico que comprende, en combinación, dos o más ingredientes activos que incluyen un primer ingrediente activo que es un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, y uno o más ingredientes activos adicionales que se seleccionan de;

- un inhibidor de fosfodiesterasa,
- un agonista de $\beta 2$ -adrenoceptor;
- un modulador de la función del receptor de quemoquina;

- un inhibidor de la función quinasa;
 - un inhibidor de proteasa;
 - un glucocorticoide;
 - un agente anticolinérgico; y
- 5 - un agonista de receptor de glucocorticoides no esteroidal.