

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 380 670**

51 Int. Cl.:
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05815745 .4**
96 Fecha de presentación: **14.12.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1831199**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.09.2007**

54 Título: **Inhibidores de MMP**

30 Prioridad:
17.12.2004 SE 0403085

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.05.2012

73 Titular/es:
AstraZeneca AB
151 85 Södertälje , SE

72 Inventor/es:
GABOS, Balint;
LUNDKVIST, Michael;
MUNCK AF ROSENSCHÖLD, Magnus;
SHAMOVSKY, Igor y
ZLATOIDSKY, Pavol

74 Agente/Representante:
de Elizaburu Márquez, Alberto

ES 2 380 670 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de MMP.

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

5 Las metaloproteinasas son una superfamilia de proteinasas (enzimas) cuyos números han aumentado drásticamente en los años recientes. Basándose en consideraciones estructurales y funcionales, estas enzimas se han clasificado en familias y subfamilias como se describe en N.M. Hooper (1994) FEBS Letters 354: 1-6. Los ejemplos de metaloproteinasas incluyen las metaloproteinasas de matriz (MMPs), tales como las colagenasas (MMP1, MMP8, MMP13), las gelatinasas (MMP2, MMP9), las estromelinas (MMP3, MMP10, MMP11), matrilisina (MMP7),
10 metaloelastasa (MMP12), enamelinina (MMP19), las MT-MMPs (MMP14, MMP15, MMP16, MMP17); la reprotolisina o adamalisinina o familia MDC que incluye las secretasas y las proteínas de desprendimiento de ectodermo (*sheddasas*) tales como las enzimas convertidoras 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 agrecanasa, la familia de enzimas convertidoras de endotelina y la familia de enzimas convertidoras de angiotensina.

15 Se cree que las metaloproteinasas son importantes en una plétora de procesos de enfermedades fisiológicas que implican 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 serie amplia 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
20 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 ál., (1997) Biochem J. 321: 265-279.

Las metaloproteinasas se han asociado a muchas enfermedades o afecciones. La inhibición de la actividad de una o más metaloproteinasas puede ser beneficiosa en estas enfermedades o afecciones, por ejemplo: diversas
25 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, eccema, 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
30 Paget); en enfermedades asociadas con angiogénesis aberrante; la remodelación aumentada de colágeno asociada con diabetes, enfermedad periodontal (tal como gingivitis), ulceración corneal, 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 reestenosis y
35 aterosclerosis; asma; rinitis; y enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC).

MMP12, también conocida como elastasa de macrófagos o metaloelastasa, fue clonada inicialmente en ratones por Shapiro et ál. [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 ál, 1993, Journal of Biological Chemistry, 268: 23824], así como en las
40 células espumosas en las lesiones ateroscleróticas [Matsumoto et ál, 1998, Am J Pathol : 153: 109]. Un modelo en ratón de EPOC 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 EPOC. El
45 papel de las MMPs tales como MMP12 en EPOC (enfisema y bronquitis) se discute en Anderson y Shinagawa, 1999, Current Opinion in Anti-inflammatory and Immunomodulatory Investigational Drugs 1(1): 29-38. Recientemente se ha descubierto 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 ál., Circulation 102:1836-39 : suplemento S, 31 de octubre, 2000].

50 MMP9 (Gelatinasa B; Colagenasa de tipo IV de 92 kDa; Gelatinasa de 92 kDa) es una proteína secretada que se purificó por primera vez, y después se clonó y se secuenció, en 1989 [S.M. Wilhelm et ál., (1989) J. Biol Chem. 264 (29): 17213-17221; errata publicada en J. Biol Chem. (1990) 265 (36): 22570]. Una revisión reciente de MMP9 proporciona una fuente excelente de información detallada y referencias sobre esta proteasa: T.H. Vu y Z. Werb (1998) (En : Matrix Metalloproteinasas, 1998, editado por W.C. Parks & R.P. Mecham, pp. 115 -148, Academic Press. ISBN 0-12-545090-7). Los siguientes puntos se extraen de lo revisado por T.H. Vu y Z. Werb (1998).
55

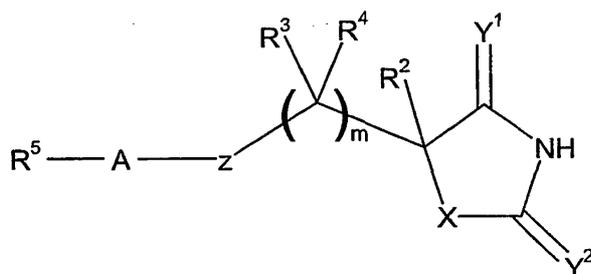
La expresión de MMP9 se limita normalmente a unos cuantos tipos de células, que incluyen trofoblastos, osteoclastos, neutrófilos y macrófagos. Sin embargo, su expresión se puede inducir en estas mismas células y en otros tipos de células con varios mediadores, que incluyen la exposición de las células a factores de crecimiento o citoquinas. Estos son los mismos mediadores implicados a menudo en la iniciación de una respuesta inflamatoria. Al igual que ocurre con otras MMP secretadas, MMP9 se libera en forma de una proenzima inactiva que se escinde posteriormente para formar la enzima activa enzimáticamente. No se conocen las proteasas necesarias para esta activación *in vivo*. El equilibrio de MMP9 activa frente a la enzima inactiva está regulado adicionalmente *in vivo* por la interacción con TIMP-1 (Inhibidor Tisular de Metaloproteinasas -1), una proteína que se da de forma natural. TIMP-1 se une a la región C-terminal de MMP9, lo que conduce a la inhibición del dominio catalítico de MMP9. El equilibrio de la expresión inducida de ProMMP9, la escisión de Pro-MMP9 hasta la MMP9 activa y la presencia de TIMP-1 se combinan para determinar la cantidad de MMP9 catalíticamente activa que está presente en un sitio local. La MMP9 proteolíticamente activa ataca sustratos que incluyen gelatina, elastina, y colágenos de tipo IV y tipo V nativos; no tiene actividad contra el colágeno de tipo I nativo, los proteoglicanos o las lamininas.

Existe un conjunto creciente de datos relacionados con el papel de MMP9 en diversos procesos fisiológicos y patológicos. El papel fisiológico incluye la invasión de los trofoblastos embrionarios a través del epitelio uterino en las etapas tempranas de la implantación embrionaria; cierto papel en el crecimiento y el desarrollo de los huesos y la migración de células inflamatorias desde la vasculatura hacia los tejidos.

La liberación de MMP9, medida mediante el uso de un inmunoensayo enzimático, se incrementó significativamente en líquidos y en sobrenadantes de MA de pacientes asmáticos sin tratar, en comparación con los de otras poblaciones [Am. J. Resp. Cell & Mol. Biol., noviembre de 1997, 17(5):583-591]. Además, se ha observado una expresión de MMP9 incrementada en ciertos otros estados patológicos, por lo que se ha asociado a MMP9 con procesos patológicos tales como EPOC, artritis, metástasis tumoral, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, y ruptura de placas en aterosclerosis, lo que conduce a patologías coronarias agudas tales como infarto de miocardio.

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 de Whittaker M. et ál., 1999, Chemical Reviews 99(9):2735-2776).

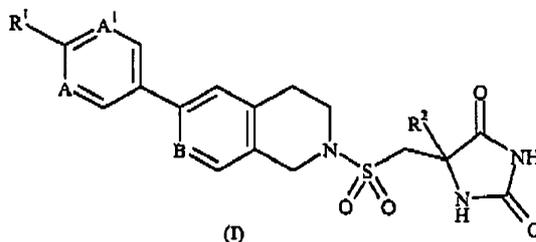
El documento de patente internacional WO 02/074767 divulga derivados de la hidantoína de fórmula



que son útiles como inhibidores de MMP, particularmente como potentes inhibidores de MMP12.

Se divulga ahora un grupo adicional de derivados de hidantoína que son inhibidores de metaloproteinasas y son de particular interés para inhibir MMP tales como MMP12 y MMP9. Los compuestos de la presente invención tienen potencia, selectividad y/o propiedades farmacocinéticas beneficiosas.

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



en los que

R¹ representa ciclobutilo o ciclopropilo; estando dicho grupo ciclopropilo opcionalmente sustituido adicionalmente con CH₃, CN o uno o dos átomos de fluro;

R² representa alquilo C1 a 3 o ciclopropilo; y

A, A¹ y B representan independientemente CH o N;

5 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

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.

10 Los compuestos de fórmula (I) pueden existir también en diversas formas tautómeras. Todas las formas tautómeras posibles y las mezclas de las mismas están incluidas dentro del alcance de la invención.

En una realización, R¹ representa ciclopropilo; estando dicho grupo ciclopropilo opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o dos átomos de fluro.

En una realización, R¹ representa ciclopropilo.

En una realización, R² representa metilo o etilo. En una realización, R² representa metilo.

15 En una realización, A y A¹ representan cada uno N. En otra realización, A representa N y A¹ representa CH.

En una realización, B representa N. En otra realización, B representa CH.

En una realización, R¹ representa ciclopropilo; R² representa metilo o etilo; A y A¹ representan cada uno N; y B representa CH.

20 En una realización, R¹ representa ciclopropilo; R² representa metilo o etilo; A y A¹ representan cada uno N; y B representa N.

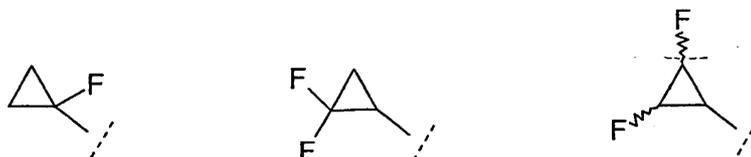
En una realización, R¹ representa ciclopropilo; R² representa metilo o etilo; A representa N y A¹ representa CH; y B representa N.

En una realización, R¹ representa ciclopropilo; R² representa metilo o etilo; A representa N y A¹ representa CH; y B representa CH.

25 En una realización, R¹ representa ciclopropilo; estando dicho grupo ciclopropilo opcionalmente sustituido adicionalmente con CH₃, CN o uno o dos átomos de fluro; R² representa alquilo C1 a C3; y A, A¹ y B representan independientemente CH o N.

30 A menos que se indique otra cosa, el término "alquilo C1 a C3" referido en este documento significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 3 átomos de carbono. Ejemplos de dichos grupos incluyen grupos metilo, etilo, n-propilo e i-propilo.

Ejemplos de un anillo ciclopropilo opcionalmente adicionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor incluyen 1-fluro-1-ciclopropilo, 2,2-difluoro-1-ciclopropilo y 2,3-difluoro-1-ciclopropilo:



Los ejemplos de compuestos de la invención incluyen:

35 (5S)-5-({[6-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonyl}metil)-5-metilimidazolidin-2,4-diona;

(5S)-5-({[6-(6-ciclopropilpirimidin-3-il)-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-il]sulfonyl}metil)-5-metilimidazolidin-2,4-diona;

(5S)-5-({[6-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-il]sulfonil}metil)-5-metilimidazolidin-2,4-diona;

(5S)-5-({[6-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-il]sulfonil}metil)-5-etilimidazolidin-2,4-diona;

(5S)-5-({[6-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonil}metil)-5-etilimidazolidin-2,4-diona;

(5S)-5-({[6-(2-ciclobutilpirimidin-5-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonil}metil)-5-metilimidazolidin-2,4-diona;

5 (5S)-5-metil-5-({[6-[2-(1-metilciclopropil)pirimidin-5-il]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonil}metil)imidazolidin-2,4-diona;

(5S)-5-ciclopropil-5-({[6-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)jetinil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonil}metil)imidazolidin-2,4-diona;

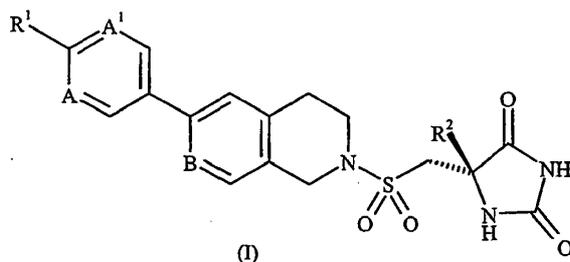
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

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

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas enantiómeras. Por lo tanto, 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 Cuando existen isómeros ópticos 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 Preferiblemente los compuestos de fórmula (I) tienen estereoquímica (5S) como se muestra a continuación:



25 Cuando existen tautómeros de los compuestos de la invención, se describen todas las formas tautómeras individuales y las combinaciones de éstas como realizaciones específicas individuales de la invención.

La presente invención incluye compuestos de fórmula (I) en forma de sales. Las sales adecuadas incluyen aquellas formadas con ácidos orgánicos o inorgánicos o con bases orgánicas o inorgánicas. Tales 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. Tales sales incluyen las sales de adición de ácido tales como las sales de hidrócloruro, hidrobromuro, citrato, tosilato y maleato, y las 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.

30 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.

35 Los compuestos de fórmula (I) son útiles porque poseen actividad farmacológica en animales, y así son 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 afecciones mediadas por MMP12 y/o MMP9 tales como asma, rinitis, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC), artritis (tal como artritis reumatoide y osteoartritis), aterosclerosis y reestenosis, cáncer, invasión y metástasis, enfermedades que implican la destrucción de tejido, aflojamiento de artroplastias de cadera, enfermedad periodontal, enfermedad fibrótica, infarto y cardiopatía, fibrosis hepática y renal, endometriosis, enfermedades relacionadas con el debilitamiento de la

40

matriz extracelular, insuficiencia cardiaca, aneurismas aórticos, enfermedades relacionadas con el SNC tales como enfermedad de Alzheimer y esclerosis múltiple (EM), y trastornos hematológicos.

5 En general, los compuestos de la presente invención son inhibidores potentes de MMP9 y MMP12. Los compuestos de la presente invención muestran también selectividad buena en relación a una falta relativa de inhibición de otras MMP variadas tales como MMP8, MMP14 y MMP19.

Por lo tanto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se definió anteriormente en esta solicitud, para el uso en terapia.

10 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se definió anteriormente en esta solicitud, en la fabricación de un medicamento para el uso en terapia.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se definió anteriormente en esta solicitud, en la fabricación de un medicamento para el uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones en las que es beneficiosa la inhibición de MMP12 y/o MMP9.

15 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se definió anteriormente en esta solicitud, en la fabricación de un medicamento para el uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria.

20 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se definió anteriormente en esta solicitud, en la fabricación de un medicamento para el uso en el tratamiento de una enfermedad obstructiva de las vías respiratorias tal como asma o EPOC.

25 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se definió anteriormente en esta solicitud, en la fabricación de un medicamento para el uso en el tratamiento de artritis reumatoide, osteoartritis, aterosclerosis, cáncer o esclerosis múltiple.

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

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

35 Se divulga un método para tratar una enfermedad o afección en la que la inhibición de MMP12 y/o MMP9 es beneficiosa, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según se definió anteriormente en la presente solicitud.

Se divulga un método para tratar una enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, por ejemplo, asma o EPOC, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según se definió anteriormente en la presente solicitud.

40 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/solvato (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. Esta dosis diaria puede aportarse en dosis divididas según sea necesario. Típicamente, las formas de dosificación unitarias contendrán aproximadamente de 1 mg a 500 mg de un compuesto de esta invención.

45 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar por sí mismos pero generalmente se administrarán en forma de una composición farmacéutica en la que el compuesto de fórmula (I) /sal (ingrediente activo) está en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo, farmacéuticamente aceptables. Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferiblemente de 0,05 a 99%p (por ciento en peso), más preferiblemente de 0,10 a 70%p, de ingrediente activo, y de 1 a 99,95%p, más preferiblemente de 30 a 99,90%p, de un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, y todos los

porcentajes en peso se basan en 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.

5 Así, la presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se definió anteriormente en esta solicitud, conjuntamente con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables.

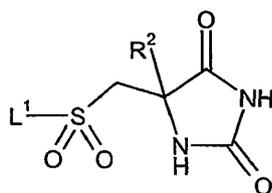
10 La invención proporciona además un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica de la invención que comprende mezclar un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como se definió anteriormente en esta solicitud con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar 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 o aceitosas, suspensiones, emulsiones, cremas, ungüentos, geles, pulverizadores nasales, supositorios, polvos finamente divididos o aerosoles para inhalación y disoluciones o suspensiones estériles acuosas o aceitosas o emulsiones estériles para uso parenteral (incluyendo intravenoso, intramuscular o infusión).

20 Además de los compuestos de la presente invención, la composición farmacéutica de esta invención puede contener también, o coadministrarse (de forma simultánea o secuencial) con, uno o más agentes farmacológicos útiles en el tratamiento de una o más enfermedades o afecciones mencionadas anteriormente, tal como el producto "Symbicort" (marca comercial).

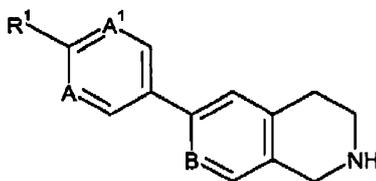
La presente invención proporciona además un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable como se definió anteriormente, que comprende:

a) la reacción de un compuesto de fórmula (II)



25 (II)

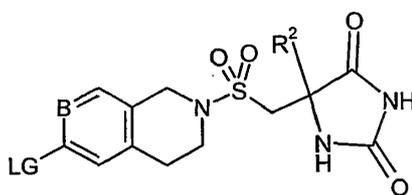
en el que R^2 es como se definió en la fórmula (I) y L^1 representa un grupo saliente, con un compuesto de la fórmula (III) (o una sal del mismo)



(III)

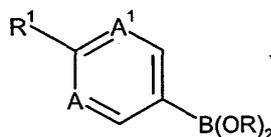
en el que R^1 , A, A^1 y B son como se definen en la fórmula (I); o

30 b) la reacción de un compuesto de fórmula (V)



(V)

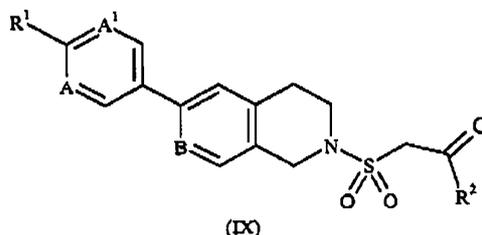
en el que R^2 y B son como se definen en la fórmula (I) y LG es un grupo saliente; con un derivado de ácido borónico de fórmula (XII)



(XII)

5 en el que R^1 , A y A^1 son como se definen en la fórmula (I); o

c) la reacción de un compuesto de fórmula (IX)



(IX)

en el que R^1 , R^2 , A, A^1 y B son como se definen en la fórmula (I); con carbonato amónico y cianuro potásico;

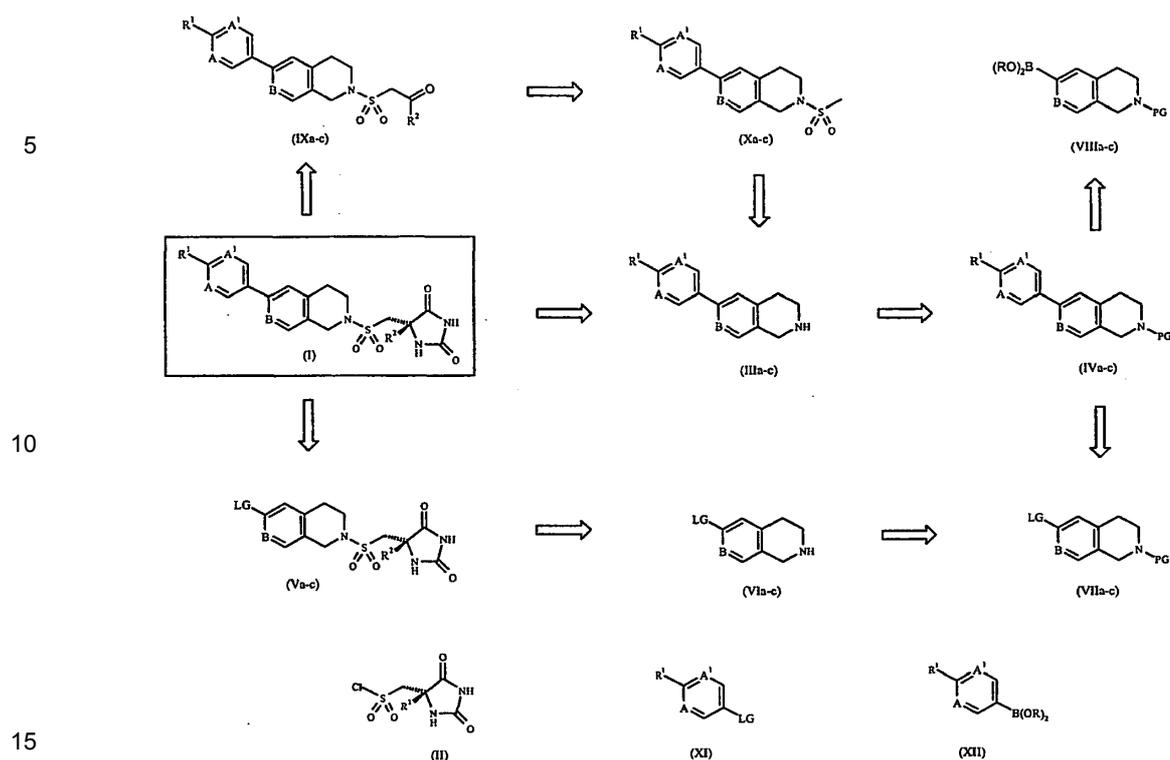
y opcionalmente después de ello formar una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 En el proceso anterior (a), los grupos salientes adecuados L^1 incluyen halógeno, particularmente cloro, o trifluorometilsulfonato. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente adecuado, opcionalmente en presencia de una base añadida durante un periodo de tiempo adecuado, típicamente de 0,5 a 16 h, a una temperatura desde la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo. Típicamente, se usan disolventes tales como N,N-dimetilformamida, piridina, tetrahidrofurano, acetonitrilo, N-metilpirrolidina o diclorometano. Cuando se
 15 usa, la base añadida puede ser una base orgánica tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina o piridina, o una base inorgánica tal como un carbonato de metal alcalino. La reacción se lleva a cabo generalmente 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 en la bibliografía, y las variaciones de las condiciones de
 20 reacción serán evidentes para los expertos en la técnica.

Cloruros de sulfonilo de fórmula (II) en la que L^1 representa cloro y R^2 representa Me se divulgan en el documento WO 02/074767 y las referencias citadas en el mismo. Compuestos correspondientes en los que R^2 representa alquilo C1 a 3 pueden prepararse usando métodos análogos.

25 Procedimientos adecuados para la preparación de compuestos de fórmula (I) se describen de un modo retrosintético en el Esquema 1.

Esquema 1



En el Esquema 1, los grupos protectores (PG) pueden ser bien carbamatos (p. ej. *tert*-butoxicarbamato), bien amidas (p. ej. trifluoroacetilo) o bien alquilo (p. ej. *tert*-butilo o bencilo). Los grupos salientes (LG) pueden ser bien cloruro, bien bromuro, bien yoduro o bien trifluorometilsulfonato. En los acoplamientos de Suzuki catalizados con paladio, se pueden usar bien ácidos borónicos o bien pinacolboronatos. El producto intermedio (IVa-c) se puede preparar mediante acoplamiento de Suzuki estándar (Chem. Rev. 1995, 95, 2457) entre un electrófilo (VIIa-c) y un reactivo de boro (XII), o a la inversa, entre un electrófilo (XI) y un reactivo de boro (VIIIa-c). El último se puede obtener a partir de (VIIa-c) usando condiciones de Miyaura estándar (J. Org. Chem. 1995, 60, 7508-7510). La desprotección de (IVa-c) bien mediante cloruro de hidrógeno en metanol (PG = *tert*-butoxicarbonilo) o bien cloroformiato de 1-cloroetilo a reflujo/metanol a reflujo (PG = *tert*-butilo o bencilo) (Synlett. 1993, 195-196) da una amina (IIIa-c) como una sal de hidrocloreto. La base libre puede obtenerse mediante tratamiento de (IIIa-c) con base y extracción con un disolvente orgánico tal como acetato de etilo o tolueno. Hacer reaccionar (IIIa-c) bien como una sal o bien como una base en un disolvente adecuado (p. ej. acetonitrilo, tetrahidrofurano, *N*-metilpirrolidina o *N,N*-dimetilformamida) con el cloruro de sulfonilo (II) en presencia de una amina terciaria (p. ej. trietilamina, piridina o *N,N*-diisopropiletilamina) durante 0,5 a 16 horas produce compuestos de fórmula (I).

Una ruta alternativa para compuestos de fórmula (I) a partir del producto intermedio (IIIa-c) a través de metanosulfonamida (Xa-c) y cetona (IXa-c) se ha descrito previamente (documento WO 02/074767). Brevemente, el tratamiento de (IIIa-c) con cloruro de metanosulfonilo y una amina terciaria (p. ej. trietilamina, piridina o *N,N*-diisopropiletilamina) en un disolvente adecuado (p. ej. diclorometano o tetrahidrofurano) produce la metanosulfonamida (Xa-c) que a su vez se puede transformar en la cetona (IXa-c) usando procedimientos estándar. Calentar la cetona (IXa-c) con carbonato amónico y cianuro potásico en etanol acuoso al 50% en un vial cerrado herméticamente a 80-90°C durante 1 a 5 horas da una hidantoína racémica que se puede resolver mediante cromatografía quiral (p. ej. sobre OD-H con etanol al 100%).

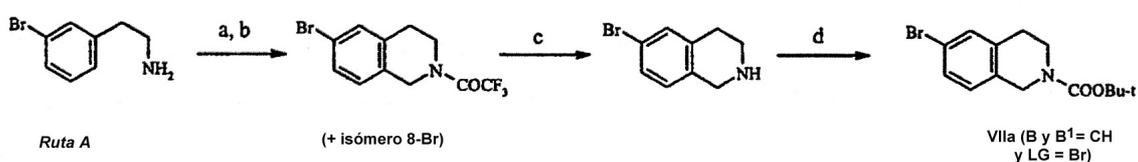
En una tercera ruta, el producto intermedio (VIIa-c) se desprotege según se describió anteriormente para dar la amina (VIa-c) como una sal de hidrocloreto. La base libre puede aislarse mediante tratamiento con base y extracción con un disolvente orgánico, p. ej. acetato de etilo o tolueno. Hacer reaccionar (VIa-c) bien como una sal o bien como una base en un disolvente adecuado (p. ej. acetonitrilo, tetrahidrofurano, *N*-metilpirrolidina o *N,N*-dimetilformamida) con el cloruro de sulfonilo (II) en presencia de una amina terciaria (p. ej. trietilamina, piridina o *N,N*-diisopropiletilamina) durante 0,5 a 16 horas produce la sulfonamida quiral (Va-c). La última puede acoplarse con reactivo de boro (XII) usando condiciones de Suzuki estándar para dar el compuesto de fórmula (I).

Los productos intermedios (VIIa-b) se preparan convenientemente usando los siguientes métodos.

El producto intermedio 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (VIIa)

Los métodos para la síntesis de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas son bien conocidos en la bibliografía. La ruta clásica es la reacción de Pomeranz-Fritz de benzaldehídos con un aminoacetaldehído protegido con diacetal (*Org. React.* 1951, 6, 191) que produce el núcleo de isoquinolina que durante la reducción catalítica da 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas. Otra ruta es la reacción de Bischler-Napieralski (*Org. React.* 1951, 6, 74) de un carbamato de 2-feniletanaminas con cloruro de fosforilo en toluenos o xilenos a reflujo. La reducción de la benzamida cíclica resultante con hidruro de litio y aluminio en tetrahydrofurano (*J. Med. Chem.* 1987, 30(12), 2208-2216) o diborano en tetrahydrofurano (*J. Med. Chem.* 1980, 23(5), 506-511) proporciona la 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina. Una variación de la reacción de Bischler-Napieralski es la síntesis de Pictet-Spengler (*Org. React.* 1951, 6, 151). En esta reacción, amidas, carbamatos o sulfonamidas de 2-feniletanaminas se calientan con paraformaldehído y ácidos protonados fuertes (p. ej. ácido trifluoroacético, ácido sulfúrico) o ácidos de Lewis en un disolvente (p. ej. diclorometano, tolueno, ácido fórmico) para dar la 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina en una sola etapa (*Tetrahedron* 2002, 58(8), 1471-1478).

Esquema 2



15 Reactivos:
 a) $(CF_3CO)_2O$, Et_3N ; $+4^\circ C$. b) $(HCHO)_n$, H_2SO_4 , HOAc; TA. c) $NaBH_4$, EtOH; TA o NH_3 (conc.), EtOH, calor
 d) $(t-BuOCO)_2O$, Et_3N , DCM, TA.

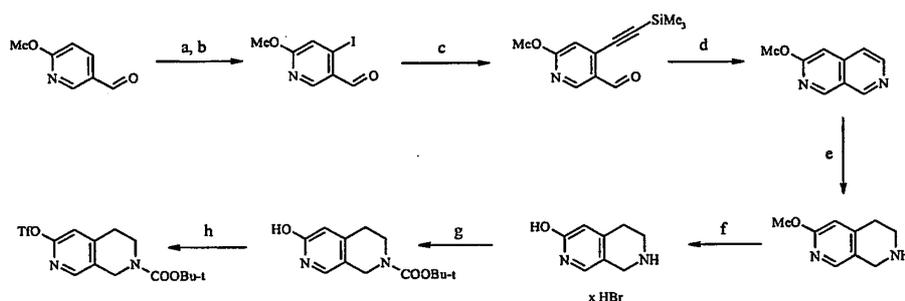
20 Preferiblemente, el producto intermedio de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (VIIa) se sintetiza mediante la Ruta A mostrada en el Esquema 2. Esta ruta es una reacción de tipo Friedel-Craft de *N*-[2-(3-bromofenil)etil]-2,2,2-trifluoroacetamida con formaldehído y ácido sulfúrico en ácido acético (*Tetrahedron Lett.* 1996, 37(31), 5453-5456) dando una mezcla del isómero bromado en 6 y bromado en 8 en una relación de 3 a 1. La sustitución del grupo trifluoroacetamida por un grupo BOC da (VIIa). Los regioisómeros no se separan convenientemente en esta fase.

El producto intermedio 1,2,3,4-tetrahidro-2,7-naftiridina (VIIb)

25 En contraste con las 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas, existen bastantes pocos ejemplos de métodos sintéticos para 1,2,3,4-tetrahidro-2,7-naftiridinas en la bibliografía. Un método importante para preparar 1,2,3,4-tetrahidro-2,7-naftiridina es la reducción catalítica regioselectiva de 2,7-naftiridina (*Eur. J. Med. Chem. Ther.* 1996, 31(11), 875-888). La síntesis de 2,7-naftiridina y algunos de sus derivados se ha descrito en la bibliografía. Una ruta clásica implica varias etapas y comienza con la condensación catalizada con ácido de malonitrilo con 1,3-acetondicarboxilato de dietilo (*J. Chem. Soc.* 1960, 3513-3515; véase además *J. Heterocycl. Chem.*, 1970, 7, 419-421). Una ruta ligeramente diferente para la 2,7-naftiridina implica la oxidación de 4-formil-2,7-naftiridina para dar ácido 2,7-naftiridin-4-carboxílico seguido por descarboxilación (*Synthesis* 1973, 46-47). Un método completamente diferente se basa en la reacción de Diels-Alder interna de *N*-(etoxicarbonil)-*N*-(but-3-inil)amino-metilpirazina y da una mezcla de 1,2,3,4-tetrahidro-2,7-naftiridina y 5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridina después de la hidrólisis del grupo carbamato (documento WO 02/064574).

Esquema 3

Ruta B



Reactivos:

a) $\text{LiCH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_3)_2$, THF, -70°C . b) $n\text{-BuLi}$ en hexanos, -70°C , a continuación I2. c) TMS-acetileno, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, CuI, Et_3N , THF, 60°C . d) NH_3 7 M, EtOH, 80°C . e) H_2 , PtO_2 , HOAc. f) HBr al 48% (ac.), 120°C . g) $(\text{BOC})_2\text{O}$, Et_3N , H_2O , THF. h) TF_2O , PhMe, K_3PO_4 al 30%.

5

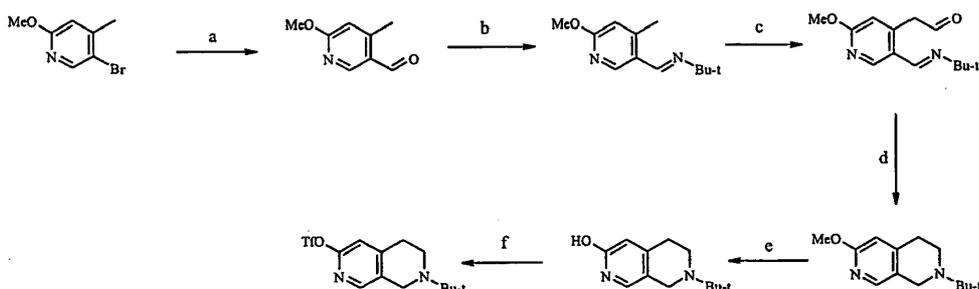
Preferiblemente, el producto intermedio 1,2,3,4-tetrahidro-2,7-naftiridina (VIIb) puede sintetizarse según se muestra en los Esquemas 3 y 4. En la Ruta B, 6-metoxinicotinaldehído disponible comercialmente se trata sucesivamente con la sal de litio de *N,N,N'*-trimetiletilendiamina, a continuación $n\text{-BuLi}$ en hexanos y finalmente yodo para proporcionar el 4-yodo-6-metoxinicotinaldehído (cfr. Tetrahedron Lett. 1993, 34(39), 6173-6176). El compuesto yodado se acopla con trimetilsililacetileno bajo condiciones de Sonagashira-Hagihara habituales (Synthesis 1980, 627-630) y el 6-metoxi-4-[(trimetilsilil)etnil]nicotinaldehído resultante se condensa con etanol para dar 3-metoxi-2,7-naftiridina (Synthesis 1999, 2, 306-311). La reducción catalítica regioselectiva (cfr. Eur. J. Med. Chem. Ther. 1996, 31(11), 875-888) proporciona 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2,7-naftiridina. La desmetilación y la protección de N con anhídrido de BOC y finalmente el tratamiento del 6-hidroxi-3,4-dihidro-2,7-naftiridina-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo resultante con anhídrido triflico en un sistema bifásico da (VIIb).

10

15

Esquema 4

Ruta C



Reactivos:

a) $n\text{-BuLi}$, THF, -70°C y a continuación DMF, -70°C a TA. b) $t\text{-BuNH}_2$, DCM, tamices mol. de 3 Å. c) Li-TMP, -20°C y a continuación DMF, -20°C a -10°C . d) NaBH_3CN , MeOH, HOAc, TA. e) HBr al 48% (ac.), reflujo; tratamiento con K_2CO_3 (ac.). f) TF_2O , piridina $+4^\circ\text{C}$.

20

25

En la Ruta C, 5-bromo-2-metoxi-4-metilpiridina disponible comercialmente en tetrahidrofurano anhidro se metala con $n\text{-BuLi}$ y a continuación se trata con *N,N*-dimetilformamida para proporcionar 6-metoxi-4-metilnicotinaldehído. Este se convirtió en la *terc*-butilimina con *terc*-butilamina en diclorometano. La metalación con 2,2,6,6-tetrametilpiperidina de litio (Li-TMP) (cfr. J. Org. Chem. 1993, 58, 2463-2467) y la adición de *N,N*-dimetilformamida proporciona el iminoacetaldheído que se reduce con cianoborohidruro sódico en metanol para dar 2-*terc*-butil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2,7-naftiridina. La escisión del grupo metilo con ácido bromhídrico al 48% a reflujo y el tratamiento con anhídrido triflico en presencia de base da (VIIb) protegido como la *terc*-butilamina.

30

Los expertos en la técnica apreciarán que, en los procesos de la presente invención, puede ser necesario proteger mediante grupos protectores adecuados ciertos grupos funcionales potencialmente reactivos, tales como los grupos

hidroxilo o amino de los reactivos de partida o de 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.

Los grupos protectores adecuados y los detalles de los procesos para añadir y eliminar tales grupos se describen 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).

Los compuestos de la invención y los productos 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.

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

10 Métodos generales

Los espectros ^1H NMR y ^{13}C NMR fueron registrados en un instrumento *Inova* 400 MHz de Varian o *Mercury-VX* 300 MHz de Varian. Los picos centrales de cloroformo- d (δ_{H} 7,27 ppm), dimetilsulfóxido- d_6 (δ_{H} 2,50 ppm), acetonitrilo- d_3 (δ_{H} 1,95 ppm) o metanol- d_4 (δ_{H} 3,31 ppm) fueron usados como referencias internas. Se llevó a cabo cromatografía en columna usando gel de sílice (0,040-0,063 mm, Merck) con una ligera sobrepresión (0,2-0,4 bares) aplicada a la columna. Para la HPLC preparativa se usó una columna Kromasil KR-100-5- C_{18} (250 x 20 mm, Akzo Nobel) y mezclas de acetonitrilo/agua con TFA al 0,1% a un caudal de 10 ml/min. A menos que se establezca de otra manera, los materiales de partida eran comercialmente disponibles. Todos los disolventes y reactivos comerciales fueron de grado laboratorio y se usaron como se recibieron. Las fases orgánicas procedentes de las extracciones se secaron sobre sulfato sódico anhidro si no se indica otra cosa. Las fases o soluciones orgánicas se concentraron mediante evaporación giratoria. Los rendimientos no se optimizaron.

El siguiente método fue usado para el análisis LC-MS:

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 ó 220 nm; Disolvente A: agua + 0,1% de TFA; Disolvente B: acetonitrilo + 0,1% de TFA; Gradiente 15-95%/B 2,7 min, 95% B 0,3 min.

25 El siguiente método fue usado para el análisis GC-MS:

Instrumento Hewlett Packard 5890 Serie II; Columna Agilent HP-5 (30 m x 0.32 mm de DI); Detector de masa selectivo Hewlett Packard 5971 Series; Presión 55 kPa de He; Programa del horno 100°C (3 min) hasta 300°C, 25°C/min.

Abreviaturas:

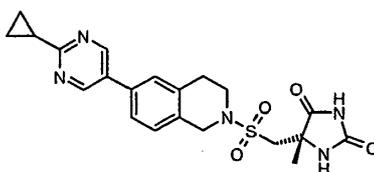
Anhídrido de BOC	dicarbonato de di- <i>terc</i> -butilo
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butil-litio
DCM	diclorometano
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol

(continuación)

GC-MS	cromatografía de gases - espectrometría de masas
LDA	diisopropilamida de litio
MeOH	metanol
LC-MS	cromatografía líquida - espectroscopía de masas
PdCl ₂ x dppf	dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)
TA	temperatura ambiente, normalmente 20 a 22°C.
TEA	triethylamina
THF	tetrahidrofurano
TBME	<i>tert</i> -butil-metil-éter
TFA	ácido trifluoroacético
Anhídrido triflico	anhídrido trifluorometanosulfónico (Tf ₂ O)

Ejemplos

5 **Ejemplo 1** (5S)-5-({[6-(2-Ciclopropilpirimidin-5-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonil}metil-5-metilimidazolidin-2,4-diona



10 Cloruro de [(4S)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il]metanosulfonilo (0,020 g, 0,087 mmol) en THF anhidro (0,40 ml) se añadió gota a gota a una solución agitada de 6-[2-(ciclopropil)pirimidin-5-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (0,023 g, 0,091 mmol), DIPEA (0,022 ml, 0,13 mmol) y THF seco (0,50 ml) a TA. Después de que la adición fuera completa, la solución se agitó a TA durante 2 h y a continuación se recogió en agua-salmuera y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron para dar un producto en bruto. La purificación mediante HPLC preparativa producía 0,021 g (50%) del compuesto del epígrafe como un sólido blanco.

LC-MS *m/z* 442 (M+1);

15 ¹H NMR (CD₃CN) δ 8,97 (s, 2H), 8,62 (s an., 1H), 7,52 (s, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,40 (s an., 1H), 4,48 (s, 2H), 3,54 (t, 2H), 3,51 (d, 1H), 3,42 (d, 1H), 3,01 (t, 2H), 2,38 (m, 1H), 1,48 (s, 3H) y 1,23 (m, 4H) ppm.

Los materiales de partida se prepararon de la siguiente manera:

6-[2-(Ciclopropil)pirimidin-5-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

6-[2-(Ciclopropil)pirimidin-5-il]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (0,034 g, 0,13 mmol) se agitó en TFA (1,0 ml) y DCM (1,0 ml) a TA durante la noche, a continuación se concentró dos veces, la segunda vez con tolueno añadido (5 ml), para proporcionar el trifluoroacetato del producto del epígrafe.

- 5 $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 8,87 (s, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,55 (t, 2H), 3,21 (t, 2H), 2,27 (m, 1H), y 1,14 (m, 4H) ppm.

El producto en bruto se recogió en solución de carbonato 1M (10 ml) y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se filtraron y se concentraron para dar 0,023 g (94%) del producto del epígrafe como un sólido blanco.

- 10 LC-MS m/z 252 (M+1).

5-Bromo-2-ciclopropilpirimidina

El compuesto del epígrafe se preparó de acuerdo con Hickey et ál. (documento WO 00/066566).

LC-MS m/z 199/201 (M+1);

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,61 (s, 2H), 2,30-2,18 (m, 1H) y 1,15-1,10 (m, 4H) ppm.

- 15 6-[2-(Ciclopropil)pirimidin-5-il]-3,4-dihidroisoquinolino-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo

Una mezcla 4:1 (0,097 g, 0,27 mmol) de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo y 8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo, 5-bromo-2-ciclopropilpirimidina (0,054 g, 0,27 mmol), $\text{PdCl}_2 \times \text{dppf}$ (0,0045 g), carbonato sódico 2M (1,0 ml), tolueno (4,0 ml) y EtOH (1,0 ml) se purgó con argón seco durante diez minutos, a continuación se calentó en un vial cerrado herméticamente a 81°C durante 6 h. La solución negra se filtró a través de lana de vidrio, se recogió en agua-salmuera y se lavó dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron con sílice (5 g). La cromatografía en columna con EtOAc-heptanos (1:5 hasta 1:2) daba 0,034 g (36%) del producto del epígrafe como un sólido blanco.

- 20 LC-MS m/z 352 (M+1);

- 25 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,74 (s, 2H), 7,35 (dd, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,68 (t, 2H), 2,90 (t, 2H), 2,30 (m, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,18 (m, 2H) y 1,11 (m, 2H) ppm.

6-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo

Una mezcla 3:1 (0,49 g, 1,6 mmol) de 6-bromo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo y 8-bromo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo, bis(pinacolato)diborano (0,45 g, 1,8 mmol), $\text{PdCl}_2 \times \text{dppf}$ (0,039 g, 0,048 mmol), acetato potásico (0,48 g, 4,8 mmol) y DMF (8,0 ml) se calentó a 81°C durante la noche. El disolvente se evaporó, el residuo se recogió en agua-salmuera y se lavó dos veces con EtOAc. La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró. La cromatografía en columna con EtOAc-heptanos (1:10 hasta 1:4) daba 0,24 g de una mezcla 4:1 del producto del epígrafe y 8-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo.

- 35 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,62 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,13 (d, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,64 (t, 2H), 2,85 (t, 2H), 1,50 (s, 9H) y 1,35 (s, 12H) ppm (isómero 6).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,69 (d, 1H), 7,24-7,14 (m's, 2H), 4,88 (s, 2H), 3,64 (t, 2H), 2,85 (t, 2H), 1,50 (s, 9H) y 1,35 (s, 12H) ppm (isómero 8).

6-Bromo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo

- 40 Se preparó 6-bromo-2-(trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina en dos etapas a partir de [2-(3-bromofenil)etil]amina (4,0 g, 20 mmol) siguiendo el procedimiento de Stokker (Tetrahedron Lett. 1996, 37(31), 5453-5456). La cromatografía en columna con EtOAc-heptanos (1:10 hasta 1:6) daba 2,3 g (7,5 mmol) de una mezcla 3:1 de 6-bromo-2-(trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y 8-bromo-2-(trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,62 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,13 (d, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,64 (t, 2H), 2,85 (t, 2H) y 1,50 (s, 9H) y 1,35 (s, 12H) ppm (isómero 6).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,69 (d, 1H), 7,24-7,14 (m, 2H), 4,88 (s, 2H), 3,64 (t, 2H), 2,85 (t, 2H) y 1,50 (s, 9H) y 1,35 (s, 12H) ppm (isómero 8).

- 5 Esta mezcla se agitó con EtOH absoluto (100 ml) e hidróxido amónico al 25% (10 ml) a 60°C durante 4 h. Se añadió más hidróxido amónico al 25% (15 ml) y la agitación continuó a TA durante la noche. Las materias volátiles se evaporaron para dejar la amina en bruto como un sólido blanco.

LC-MS m/z 212/214 (M+1).

- 10 Se añadieron THF seco (50 ml) y DIPEA (1,3 ml, 7,5 mmol) seguido por anhídrido de BOC (1,8 g, 8,2 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a TA. Las materias volátiles se evaporaron y el residuo se recogió en agua. El pH se ajustó hasta 2 con ácido fosfórico 1M y el producto se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera ligeramente alcalinizada con bicarbonato sódico saturado, se secaron, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna con EtOAc-heptanos (1:50 hasta 1:20) para dar 2,24 g (96%) de una mezcla 3:1 del producto del epígrafe y 8-bromo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo.

LC-MS m/z 256/258 (M-56);

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,31 (dd, 1H), 7,30 (s an., 1H), 6,98 (d, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,63 (t, 2H), 2,81 (t, 2H) y 1,50 (s, 9H) ppm (isómero 6).

- 20 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,42 (dd, 1H), 7,12-7,01 (m's, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,64 (t, 2H), 2,84 (t, 2H) y 1,51 (s, 9H) ppm (isómero 8).

Alternativamente, se puede preparar 6-(2-ciclopropil-pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolina como sigue:

a) Hidrobromuro de 1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-ol

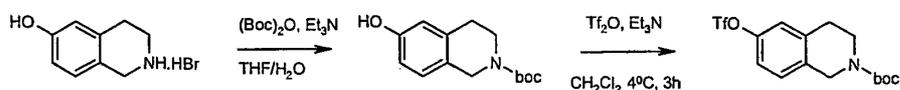
- 25 Hidrocloruro de 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolina, preparado como en el documento WO 2004/26305, (18,9 g, 94 mmol) en ácido bromhídrico acuoso al 48% se calentó a 100°C durante 12 h y a continuación se enfrió hasta 0°C. El sólido se separó por filtración, se lavó con *t*-butil-metil-éter y se secó.

Rendimiento = 17,1 g (79%)

APCI-MS m/z : 150 [M+H⁺];

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,91 (t, 2H), 3,27 - 3,35 (m, 2H), 4,13 (t, 2H), 4,52 (s, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,66 (dd, 1H), 7,00 (d, 1H), 9,07 (s, 2H) ppm.

- 30 b) Éster *tert*-butílico de ácido 6-trifluorometanosulfonilo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico



Las dos etapas anteriores se realizaron según se describe en Synthetic Communications, 25(20), 3255-3261, (1995).

c) Éster *tert*-butílico de ácido 6-(2-ciclopropil-pirimidin-5-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico

- 35 Éster *tert*-butílico de ácido 6-trifluorometanosulfonilo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (11,51 g, 30 mmol) se disolvió en DMF (250 ml) y la solución amarilla se purgó al burbujear argón (g) a través de la solución. Se añadieron acetato potásico (8,83 g, 90 mmol), bis(pinacolato)diboro (8,38 g, 33 mmol), PdCl₂dppf (1,22 g, 1,5 mmol) y dppf (0,83 g, 1,5 mmol) y la mezcla se purgó de nuevo con argón. La mezcla se calentó a continuación hasta 90°C durante 2 h. Se añadió monohidrato de fosfato tripotásico (18 g, 78 mmol) seguido por 2-ciclopropil-5-bromo-pirimidina (7,76 g, 39 mmol) y la agitación se continuó durante 5 h a 90°C. La mezcla de reacción se vertió sobre solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo varias veces con acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se secó sobre sulfato magnésico, el agente secante se separó por filtración y el

filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido eluyendo con acetato de etilo:heptano (1:3) para dar 8,1 g (76%) del compuesto del epígrafe como un sólido incoloro.

APCI-MS m/z : 352 $[M+H]^+$;

5 RMN de 1H ($CDCl_3$): δ 8,77 (2H, s), 7,36 (1H, d), 7,31 (1H, s an.), 7,24 (1H, d), 4,63 (2H, s), 3,70 (2H, t an.), 2,92 (2H, t an.), 2,35 (1H, m), 1,51 (9H, s), 1,24-1,10 (4H, m) ppm.

d) 6-(2-Ciclopropil-pirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina

10 Éster *tert*-butílico de ácido 6-(2-ciclopropil-pirimidin-5-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (9,49 g, 27 mmol) se disolvió en acetato de etilo (100 ml) a 50°C, y a esta solución caliente se añadió cloruro de hidrógeno 1,5M en acetato de etilo (200 ml). Después de 1 h, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y el sólido se separó por filtración y se secó.

APCI-MS m/z : 252 $[M+H]^+$;

1H -RMN (CD_3OD): δ 9,35 (2H, s), 7,76-7,70 (2H, s an.+dd an.), 7,46 (1H, d), 4,47 (2H, s), 3,57 (2H, t), 3,25 (2H, t), 2,46 (1H, m), 1,51-1,45 (4H, m) ppm.

15 ^{13}C -NMR(CD_3OD): δ 168,39, 155,82, 134,34, 132,65, 132,52, 131,32, 129,22, 128,74, 126,69, 45,56, 42,69, 26,17, 16,51, 14,11 ppm.

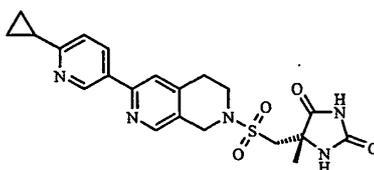
La sal de dihidrocloruro (8,82 g, 27 mmol) se suspendió en agua (100 ml) y se añadió NaOH 2M (300 ml). A continuación, la mezcla se extrajo con acetato de etilo/éter dietílico 4:1 (4 x 300 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre carbonato potásico anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto del epígrafe como la base libre (6,65 g).

20 APCI-MS m/z : 252 $[M+H]^+$;

1H -RMN (CD_3OD): δ 8,81 (2H, s), 7,43-7,38 (2H, d+s), 7,18 (1H, d), 3,99 (2H, s), 3,10 (2H, t), 2,90 (2H, t), 2,25 (1H, m), 1,18-1,06 (4H, m) ppm.

^{13}C -NMR(CD_3OD): δ 171,53, 155,83, 137,05, 137,01, 133,50, 132,32, 128,51, 128,36, 125,20, 48,35, 44,28, 29,49, 18,38, 11,16 ppm.

25 **Ejemplo 2** (5S)-5-({[6-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-il]sulfonil}metil)-5-metilimidazolidin-2,4-diona



30 El compuesto del epígrafe se preparó a partir de hidrocloreto de 6-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2,7-naftiridina (0,63 mmol) y cloruro de [(4S)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il]metanosulfonilo (0,70 mmol) siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 1. La cromatografía en columna con EtOAc puro y EtOAc-MeOH (9:1) como eluyentes daba 0,060 g de producto casi puro. La recristalización en EtOH al 99% daba 0,019 g (7,0 %) del compuesto del epígrafe como un sólido blanco.

LC-MS m/z 442 (M+1);

35 1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 10,8 (s, 1H), 9,06 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,26 (dd, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,61 (d, 1H), 3,48 (d, 1H), 3,46 (m, 2H), 2,97 (m, 2H), 2,16 (m, 1H), 1,34 (s, 3H) y 1,02-0,94 (m, 4H) ppm.

Los materiales de partida se prepararon de la siguiente manera:

Hidrocioruro de 6-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2,7-naftiridina

5 6-[[Trifluorometil]sulfonil]oxi}-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (0,34 g, 0,90 mmol), 2-ciclopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (0,20 g, 0,82 mmol), PdCl₂ x dppf (0,050 g), carbonato sódico saturado (2 ml), EtOH (4 ml) y tolueno (4 ml) se agitaron a 80°C durante 2 h. La solución se enfrió hasta TA, se recogió en agua (15 ml) y se extrajo tres veces con EtOAc-Et₂O. Las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en columna con EtOAc-heptanos (1:1 hasta 3:1) y EtOAc-MeOH (9:1) como eluyente daba 0,22 g (70%) de 6-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo como un sólido blanco.

LC-MS *m/z* 352 (M+1).

10 Este material se disolvió en EtOAc (5 ml) y se agitó con cloruro de hidrógeno 1,5M en EtOAc (5 ml) a 50°C durante 4 h. El disolvente se evaporó para dejar el compuesto del epígrafe en bruto (0,63 mmol) con rendimiento cuantitativo.

2-Ciclopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina

15 Cloruro de zinc 0,5M en THF (5,5 ml, 2,8 mmol) se añadió a una solución de bromuro de ciclopropilmagnesio 0,5M en THF (5,5 ml, 2,8 mmol) bajo argón. La solución se agitó a TA durante 2 h, momento en el cual se había formado una suspensión. A esta suspensión se añadieron en una porción 2,5-dibromopiridina (0,65 g, 2,8 mmol) y PdCl₂ x dppf (0,041 g, 0,050 mmol). Después de unos pocos minutos se observaba una exoterma y la suspensión se volvía más espesa, la exoterma disminuía y la suspensión se agitaba a TA durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con éter. La fase etérea se secó, se filtró y se concentró, a continuación se redisolvió en DCM y se aplicó a un bloque corto de gel de sílice. El gel se lavó con DCM y los lavados se concentraron. El residuo se recogió en éter y se lavó con ácido clorhídrico 1,0M. La fase acuosa ácida se basificó con hidróxido sódico 2,0M y el producto se extrajo de nuevo en éter. Las fases etéreas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron para dar 0,28 g (50%) de 5-bromo-2-ciclopropilpiridina como un aceite amarillo.

LC-MS *m/z* 197,9/199,9 (M+1);

25 ¹H-NMR(CDCl₃) δ 8,48 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,04 (d, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,03-0,98 (m, 4H) ppm.

30 5-Bromo-2-ciclopropilpiridina (0,21 g, 1,1 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,31 g, 1,2 mmol) y acetato potásico (0,32 g, 3,2 mmol) se suspendieron en dioxano (10 ml). La suspensión se degasificó con argón durante 10 minutos y a continuación se añadió PdCl₂ x dppf (0,026 g). La mezcla de reacción se calentó hasta 80°C durante 15 h y a continuación, después de enfriar hasta TA, se filtró a través de un bloque de Celite. El filtrado se concentró para dar un aceite negro que se disolvió y se extrajo cuatro veces con hidróxido sódico 1,0M. Las fases acuosas amarillas combinadas se enfriaron hasta 10°C, se acidificaron con ácido clorhídrico 2,5M hasta pH 6,5 y a continuación se extrajeron repetidamente con éter. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, se filtraron y se concentraron para dar 0,27 g (103%) del producto del epígrafe como un aceite amarillo que se solidificaba lentamente. La ¹H-NMR sugería una pureza de aproximadamente 60-65% del producto requerido, siendo el principal contaminante el pinacolborano. El material en bruto se usó sin purificación adicional.

GC-MS *m/z* 245,2 (M+), 244,2 (M-1);

¹H-NMR(CDCl₃) δ 8,78 (s an., 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,34 (s, 12H), 1,10-1,00 (m, 4H) ppm.

6-[[Trifluorometil]sulfonil]oxi}-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo

40 3-Metoxi-2,7-naftiridina en bruto (preparada a partir de 4,4 mmol de 6-metoxi-4-[[trimetilsilil]etnil]nicotinaldehído) se hidrogenó [2,07 bar (30 psi) de presión] a TA sobre PtO₂ (aprox. 0,1 g) en HOAc (25 ml) durante 2,5 h. La solución se filtró a través de un bloque de Celite y el filtrado transparente se concentró mediante liofilización para dar 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2,7-naftiridina en bruto como el acetato.

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

45 Este material se sometió a reflujo en ácido clorhídrico al 48% durante 10 h. Las materias volátiles se evaporaron y el residuo se secó bajo vacío a 45°C para dar hidrobromuro de 5,6,7,8-tetrahidro-2,7-naftiridin-3-ol (aproximadamente 0,70 g).

LC-MS *m/z* 151 (M+1).

5 Este material (alrededor de 4,8 mmol) se disolvió en agua (13 ml) y se trató con THF (33 ml), Et₃N (0,85 ml, 6,0 mmol) y anhídrido de BOC (1,6 g, 7,3 mmol) a TA. Después de agitar a la misma temperatura durante 6 h la solución se concentró hasta un tercio de su volumen original y el residuo se recogió en agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron para dar 0,80 g (67% de rendimiento en bruto) de 6-hidroxi-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo como un sólido blanco.

LC-MS *m/z* 251 (M+1), 195 (M-55).

10 Este material (alrededor de 5,4 mmol) se disolvió en un sistema bifásico de tolueno (20 ml) y ortofosfato tripotásico acuoso al 30% (20 ml), y se trató con anhídrido triflico (1,6 ml, 6,8 mmol) a 4°C [Org. Lett. 2002, 4(26), 4717-4718]. El baño de hielo se retiró, la agitación continuó durante 2 h a TA, después de lo cual las dos fases se separaron. La fase acuosa se lavó una vez con tolueno. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en columna con EtOAc-heptanos (2:1) como eluyente daba 0,45 g (17% de rendimiento) del producto del epígrafe.

LC-MS *m/z* 383 (M+1), 283 (M-99).

3-Metoxi-2,7-naftiridina

15 A una solución agitada de *N,N,N'*-trimetiletilendiamina (1,9 ml, 15 mmol) en THF anhidro (65 ml) bajo argón a -70°C se añadió lentamente *n*-BuLi 1,6M en hexanos (9,0 ml, 14 mmol). Después de agitar a -70°C durante 15 minutos, se añadió gota a gota 6-metoxi-nicotinaldehído (1,3 g, 9,8 mmol). Después de que se completara la adición, la agitación se continuó a -70°C durante otros 15 minutos. A continuación, se añadió gota a gota *n*-BuLi 1,6M en hexanos (10 ml, 16 mmol) y la agitación continuó a -45°C durante 4 h. La solución se enfrió hasta -70°C y a continuación se añadió
20 gota a gota una solución de yodo (3,0 g, 12 mmol) en THF anhidro (25 ml). Cuando se completaba la adición, la agitación se continuó a -70°C durante 30 minutos y a continuación a TA durante 3 h. El producto en bruto se recogió en éter (40 ml) y se lavó sucesivamente con cloruro amónico saturado (2 x 40 ml) y tiosulfato sódico al 5% (2 x 20 ml). La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna con EtOAc-heptanos (1:1) como eluyente daba 0,41 g (15% de rendimiento) de 4-yodo-6-metoxinicotinaldehído.

25 LC-MS *m/z* 264 (M+1);

¹H NMR (CDCl₃) δ 9,95 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,32 (s, 1H) y 3,98 (s, 3H) ppm.

30 4-Yodo-6-metoxinicotinaldehído (0,41 g, 1,6 mmol), trimetilsililacetileno (0,35 ml, 2,8 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (cantidad catalítica), CuI (cantidad catalítica), trietilamina (2 ml) y THF (10 ml) se agitaron a 60°C durante 2 h. Las materias volátiles se evaporaron y el residuo se recogió en agua y se extrajo con éter. La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna con EtOAc-heptanos (1:3) como eluyente daba 0,25 g (68% de rendimiento) de 6-metoxi-4-[(trimetilsilil)etnil]nicotinaldehído.

LC-MS *m/z* 234 (M+1);

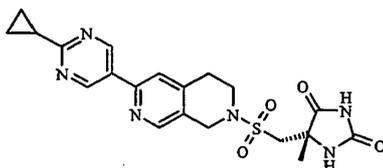
¹H NMR (CDCl₃) δ 10,4 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,03 (s, 3H) y 0,30 (s, 9H) ppm.

35 6-Metoxi-4-[(trimetilsilil)etnil]-nicotinaldehído (0,25 g, 1,1 mmol) y amoníaco 7M en MeOH (5 ml) se agitaron en un vial cerrado herméticamente a 80°C durante la noche. La solución se concentró, se recogió en carbonato sódico saturado y se extrajo con éter. La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró para dar 0,20 g del producto del epígrafe.

GC-MS *m/z* 160 (M⁺);

¹H NMR (CDCl₃) δ 9,41 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,03 (s, 1H) y 4,12 (s, 3H) ppm.

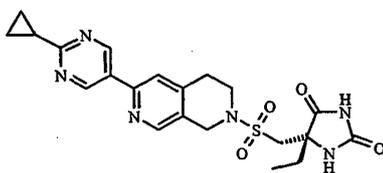
40

Ejemplo 3 (5S)-5-([6-(2-Ciclopropilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-il]sulfonyl)metil)-5-metilimidazolidin-2,4-diona

5 A una solución agitada de hidrocloreto de 6-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2,7-naftiridina (0,12 g, 0,42 mmol) en DCM (10 ml) se añadió TEA (0,12 ml, 0,84 mmol) seguido por la adición gota a gota de cloruro de [(4S)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il]metanosulfonylo (0,090 g, 0,40 mmol) en THF (10 ml) a -10°C. La mezcla se agitó a TA durante la noche, se concentró, se recogió en agua (10 ml) y se extrajo cuatro veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron. La purificación mediante HPLC preparativa daba 0,12 g (64%) del compuesto del epígrafe como un sólido blanco.

10 LC-MS m/z 442,9 (M+1);

^1H NMR (CD₃OD) δ 9,05 (s, 2H), 8,43 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,40 (t, 2H), 3,38(q, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,40 (s, 3H) y 1,05 (m, 4H) ppm.

Ejemplo 4 (5S)-5-([6-(2-Ciclopropilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-il]sulfonyl)metil)-5-etilimidazolidin-2,4-diona

15 El compuesto del epígrafe se preparó mediante el método general del Ejemplo 3 pero usando cloruro de [(4S)-4-etil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il]metanosulfonylo.

LC-MS m/z 457 (M+1).

Los materiales de partida se prepararon de la siguiente manera:

20 Hidrocloreto de 6-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2,7-naftiridina

25 Una mezcla de 2-*terc*-butil-6-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2,7-naftiridina (0,12 g, 0,39 mmol), cloroformiato de 1-cloroetilo (1,0 ml, 5,8 mmol) y tolueno (10 ml) se sometió a reflujo durante 4 h bajo protección de la humedad (tubo de cloruro cálcico). Después de la concentración hasta sequedad, el residuo oscuro se recogió en MeOH (10 ml) y se sometió a reflujo durante 3 h más. Se añadió carbón vegetal (1 g) y el reflujo continuó durante 20 minutos. A continuación, la mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado transparente se concentró para dar el compuesto del epígrafe (0,12 g) como un sólido.

LC-MS m/z 253 (M+1);

^1H NMR(CDCl₃) δ 9,22 (s, 2H), 8,57(s, 1H), 7,98 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,45 (t, 2H), 2,44 (m, 2H), 2,32 (m, 1H) y 1,21 (m, 4H) ppm.

30 2-*terc*-Butil-6-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidro-2,7-naftiridina

35 A una solución agitada y fría (4°C) de 2-*terc*-butil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-2,7-naftiridina (0,15 g, 0,73 mmol) en piridina (5,0 ml) se añadió lentamente anhídrido triflico (0,14 ml, 0,80 mmol). Cuando se completaba la adición, la mezcla se agitaba a 4°C durante 30 minutos, se extinguía con solución de carbonato potásico al 5% (10 ml) y se extraía cuatro veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron para dar un producto en bruto. La cromatografía en columna con EtOH-TBME (1:9) como eluyente daba 0,30 g del triflato en bruto como un aceite.

LC-MS m/z 339,2 (M+1).

5 El triflato se disolvió en dioxano (10 ml) y se añadieron acetato potásico anhidro (0,43 g, 4,5 mmol), ácido 2-ciclopropilpirimidin-4-borónico (0,14 g, 0,89 mmol) y PdCl₂ x dppf (0,0050 g). La mezcla se desgasificó con argón, se cerró herméticamente y se agitó a 90°C durante la noche. Después de enfriar, la solución se recogió en agua (20 ml) y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna EtOH-TBME (1:9) y TBME-EtOH-TEA (20:2:1) daba 0,12 g (53% a partir de dos etapas) del compuesto del epígrafe como un sólido pardo claro. LC-MS m/z 309 (M+1);

¹H NMR (CDCl₃) 9,05 (s, 2H), 8,45 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 3,97 (m, 2H), 2,95 (m, 4H), 2,00 (m, 1H), 1,21 (s, 9H), 1,11 (dt, 2H) y 1,09 (dt, 2H) ppm.

10 2-terc-Butil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-2,7-naftiridina

15 Una solución de 2-terc-butil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2,7-naftiridina (5,1 g, 23 mmol) y ácido bromhídrico al 45% en ácido acético (70 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 100°C durante 1 h, se enfrió hasta TA y se concentró. El residuo se disolvió cuidadosamente en solución acuosa de carbonato potásico al 20% (100 ml) y se extrajo cuatro veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron. La recristalización en TBME-hexanos daba 3,7 g (77%) del compuesto del epígrafe como un sólido blanco.

LC-MS m/z 207 (M+1);

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,21 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,77 (m, 2H), 4,11 (m's, 4H) y 1,31 (s, 9H) ppm.

Ácido 2-ciclopropilpirimidin-4-borónico

20 El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 4-bromo-2-ciclopropilpirimidina (documento WO 00/066566) con un rendimiento de 90% (escala de 25 mmol) siguiendo el procedimiento de Li et ál. (J. Org. Chem. 2002, 67, 5394-5397). LC-MS sugería que el producto estaba compuesto por el ácido borónico y el anhídrido trimero (*sim*-boroxina).

LC-MS m/z 165 (M+1) y 439 (M+1).

2-terc-Butil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-2,7-naftiridina

25 A una solución agitada de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (9,0 ml, 60 mmol) en THF seco (300 ml) bajo argón a -20°C se añadió lentamente *n*-BuLi 1,6M en hexanos (40 ml, 60 mmol) mientras la temperatura se mantenía a -20°C. Después de que se completara la adición, la agitación se continuó a -20°C durante 40 min. A continuación, una solución de *terc*-butil-[(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)metilén]amina (6,3 g, 30 mmol) en THF seco (100 ml) se añadió gota a gota a -20°C. La mezcla se agitó a -15 a -10°C durante 1,5 h y a continuación se enfrió hasta -20°C. DMF anhidro (6,5 ml, 70 mmol) se añadió gota a gota a lo largo de cinco minutos y la agitación continuó a -10°C durante 1,5 h. A continuación, se añadió ácido acético glacial (60 ml) en MeOH (250 ml), seguido por la adición en porciones de cianoborohidruro sódico (2,3 g, 40 mmol) a lo largo de cinco minutos. Después de agitar durante la noche, el disolvente se evaporó y se añadió lentamente solución de carbonato potásico al 20% para elevar el pH hasta 9. La mezcla se extrajo cuatro veces con TBME. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron para dar un aceite en bruto. La destilación a vacío daba 5,2 g (77%) del compuesto del epígrafe como un aceite incoloro, p. e. 105-106°C/0,5 mm de Hg.

30

35

GC-MS m/z 220,1 (M⁺);

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,90 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,81 (m, 3H), 2,95-2,90 (m, 3H) y 1,11 (s, 9H) ppm.

terc-Butil-[(6-metoxi-4-metilpiridin-3-il)metilén]amina

40 2-Metoxi-4-metilnicotinaldehído (1,8 g, 12 mmol), *terc*-butilamina (15 ml), tamices moleculares de 3 Å (8 g) y DCM seco (10 ml) se mezclaron y se dejaron reposar a TA bajo protección de la humedad (tubo de cloruro cálcico). Después de dos días, la mezcla se filtró y los tamices moleculares se lavaron varias veces con DCM seco. Los lavados combinados se concentraron para dar 2,2 g (89%) del compuesto del epígrafe como un aceite en bruto que se usó inmediatamente en la siguiente etapa.

45 ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,55 (s an., 1H), 8,50 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,50 (s, 3H) y 1,30 (s, 9H) ppm.

2-Metoxi-4-metilnicotinaldehído

5 A una solución agitada de 5-bromo-2-metoxi-4-metilpiridina (2,6 g, 13 mmol) en THF seco (40 ml) bajo argón a -70°C se añadió n-BuLi 1,6M en hexanos (8,1 ml, 14 mmol) a lo largo de diez minutos. La mezcla se agitó a -70°C durante 30 minutos y a continuación se añadió en porciones DMF anhidro (1,2 ml, 15 mmol) a una velocidad que mantenía la temperatura a -70°C. Cuando se completaba la adición, la mezcla se agitaba a -70°C durante 30 minutos y a continuación a TA durante la noche. La reacción se extinguió con ácido clorhídrico 1M (40 ml) y a continuación se extrajo tres veces con TBME. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna con TBME-éter de petróleo ligero (1:1) como eluyente daba 1,8 g (91%) del compuesto del epígrafe como un sólido amarillo claro.

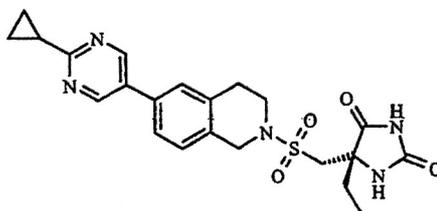
10 LC-MS m/z 152 (M+1);

^1H NMR (CDCl_3) δ 10,1 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,60 (s, 3H) ppm.

Cloruro de [(4S)-4-etil-2,5-dioximidazolidin-4-il]metanosulfonilo

Preparado como se describe en el documento WO 02/074767 para el cloruro de [(4S)-4-metil-2,5-dioximidazolidin-4-il]metanosulfonilo.

15 **Ejemplo 5** (5S)-5-([6-(2-Ciclopropilpirimidin-5-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonil)metil)-5-etilimidazolidin-2,4-diona



20 El compuesto del epígrafe se preparó mediante resolución cromatográfica quiral de (±)-5-([6-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonil)metil)-5-etilimidazolidin-2,4-diona usando el procedimiento descrito en el documento WO 02/074767.

Datos cromatográficos preparativos:

Columna Chiracel OD-H (L 25 cm, \varnothing 2 cm) Daicel Chemical Industries Ltd.

Eluyente: Flujo de EtOH al 100%: 15 ml/min. Detección UV 254 nm.

Datos cromatográficos analíticos

25 Columna Chiralcel OD-H (L 15 cm, \varnothing 0,46 cm) Daicel Chemical Industries Ltd.

Eluyente: Flujo de EtOH al 100%: 0,30 ml/min. Detección UV 254/220 nm.

Tiempo de retención (t_R) - véase posteriormente

enantiómero (S) (t_R 13,0 minutos)

30 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10,79 (s an., 1H), 8,94 (s, 2H), 7,97 (s an., 1H), 7,60 - 7,56 (m, 2H), 7,33 - 7,28 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,59 - 3,40 (m, 4H), 2,96 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,28 - 2,21 (m, 1H), 1,65 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,11 - 1,00 (m, 4H) y 0,78 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H) ppm.

enantiómero(R) (t_R 18,3 minutos)

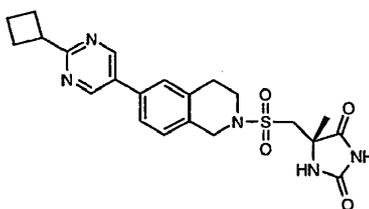
35 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10,79 (s an., 1H), 8,94 (s, 2H), 7,97 (s an., 1H), 7,60 - 7,56 (m, 2H), 7,32 - 7,28 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,58 - 3,40 (m, 4H), 2,96 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,28 - 2,21 (m, 1H), 1,65 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,11 - 1,00 (m, 4H) y 0,78 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H) ppm.

(±)-5-([6-(2-Ciclopropilpirimidin-5-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonil)metil)-5-etilimidazolidin-2,4-diona

El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 6-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento WO 02/074767.

LC-MS m/z 456 (M+1);

- 5 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10,78 (s an., 1H), 8,94 (s, 2H), 8,03 (s an., 1H), 7,61 - 7,56 (m, 2H), 7,30 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,60 - 3,40 (m, 4H), 2,96 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,26 - 2,20 (m, 1H), 1,65 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,10 - 1,01 (m, 4H) y 0,78 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H) ppm.

Ejemplo 6 (5S)-5-([6-(2-Ciclobutilpirimidin-5-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonil)metil)-5-metilimidazolidin-2,4-diona

10

El compuesto del epígrafe se preparó usando el método descrito para el Ejemplo 1.

LC-MS m/z 456 (M+1);

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,31 (s, 3H), 1,83 - 2,12 (m, 2H), 2,26 - 2,45 (m, 4H), 2,96 (s, 2H), 3,19 - 3,55 (m, 4H), 3,78 (q, 1H), 4,43 (s, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,60 (s, 2H), 9,04 (s, 2H), 10,81 (s, 1H) ppm.

- 15 Los materiales de partida requeridos también se prepararon usando los métodos generales descritos en el Ejemplo 1:

6-(2-Ciclobutilpirimidin-5-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

LC-MS m/z 366 (M+1);

- 20 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,81 (s, 2H), 7,13 - 7,37 (m, 3H), 4,55 (d, 2H), 3,64 (t, 2H), 2,82 - 2,90 (m, 2H), 2,30 - 2,50 (m, 6H), 1,84 - 2,14 (m, 1H), 1,45 (s, 9H) ppm.

Cloruro de 6-(2-ciclobutilpirimidin-5-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio

LC-MS m/z 266 (M+1);

Cloruro de ciclobutil(imino)metanaminio

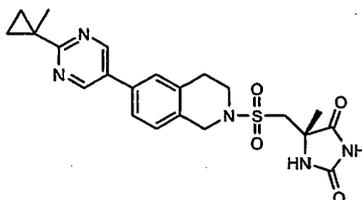
- 25 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,69 - 1,84 (m, 1H), 1,86 - 2,05 (m, 2H), 2,08 - 2,32 (m, 3H), 3,29 - 3,42 (m, 1H), 8,85 (s, 4H) ppm.

5-Bromo-2-ciclobutilpirimidina

GC-MS m/z 211/213 (M);

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,88 - 2,17 (m, 2H), 2,36 - 2,46 (m, 4H), 3,78 (td, 1H), 8,72 (s, 2H) ppm.

Ejemplo 7 (5S)-5-Metil-5-([6-[2-(1-metilciclopropil)pirimidin-5-il]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonil)metilimidazolidin-2,4-diona



5 El compuesto del epígrafe se preparó usando el método descrito para el Ejemplo 1.

LC-MS m/z 456 (M+1);

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,94 (q, 2H), 1,30 (d, 2H), 1,34 (s, 3H), 1,54 (s, 3H), 2,96 (t, 2H), 3,40 - 3,62 (m, 4H), 4,42 (s, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,58 (d, 2H), 8,06 (s, 1H), 8,97 (s, 2H), 10,77 (s, 1H) ppm.

10 Los materiales de partida requeridos también se prepararon usando los métodos generales descritos en el Ejemplo 1:

Cloruro de 6-[2-(1-metilciclopropil)pirimidin-5-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio

LC-MS m/z 266 (M+1);

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,94 (q, 2H), 1,30 (q, 2H), 1,53 (s, 3H), 2,96 - 3,14 (m, 2H), 3,29 - 3,42 (m, 2H), 4,18 - 4,32 (m, 2H), 5,81 (s, 1H), 7,15 - 7,27 (m, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,63 (d, 1H), 8,98 (s, 2H), 9,85 (s, 1H) ppm.

15 Cloruro de imino(1-metilciclopropil)metanaminio

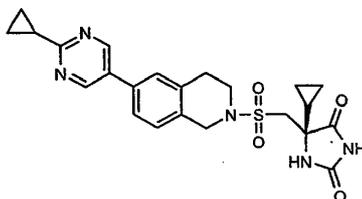
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,46 (dd, 2H), 0,91 (q, 2H), 1,21 (s, 3H), 7,35 (s, 4H) ppm.

5-Bromo-2-(1-metilciclopropil)pirimidina

LC-MS m/z 213/215 (M+1);

^1H NMR (399,988 MHz, CDCl_3) δ 0,93 (dd, 2H), 1,35 (dd, 2H), 1,54 (s, 3H), 8,59 (s, 2H) ppm.

20 **Ejemplo 8** (5S)-5-Ciclopropil-5-([6-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonil)metilimidazolidin-2,4-diona



El compuesto del epígrafe se preparó a partir de 6-[2-(ciclopropil)pirimidin-5-il]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y cloruro de (4S)-(4-ciclopropil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)metanosulfonilo usando el método general descrito en el Ejemplo 1.

25 LC-MS m/z 468 (M+1);

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,18 (q, 1H), 0,33 - 0,56 (m, 3H), 1,02 - 1,17 (m, 5H), 2,24 (dd, 1H), 2,96 (t, 2H), 3,40 - 3,82 (m, 4H), 4,43 (s, 2H), 7,31 (t, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,94 (s, 2H), 10,74 (s, 1H) ppm.

Los materiales de partida requeridos se prepararon como sigue:

2-Bencilsulfanil-1-ciclopropil-etanona

5 Bencil-mercaptano (15,6 ml, 0,133 mol) se agitó en DCM (100 ml), se añadió trietilamina (20,5 ml, 0,146 mol), la mezcla se enfrió en un baño de hielo/acetona y se añadió gota a gota 2-bromo-1-ciclopropil-etanona, preparada como en el documento WO 03/074495, (21,77 g, 0,133 mol) disuelta en DCM (100 ml). La mezcla se agitó durante 48 h, se lavó con agua, a continuación salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó.

GC-MS m/z 206 (M);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0,86 - 0,91 (m, 2H), 0,99 - 1,03 (m, 2H), 2,05 - 2,16 (m, 1H), 3,22 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 7,18 - 7,31 (m, 5H) ppm.

Este material se usó sin purificación adicional.

10 Bencilsulfanilmetil-5-ciclopropil-imidazolidin-2,4-diona

15 2-Bencilsulfanil-1-ciclopropil-etanona (27,55 g, 0,133 mol) se disolvió en etanol (250 ml) y se distribuyó en 20 viales de 40 ml. Cianuro sódico (6,52 g, 0,133 mol) y carbonato amónico (64 g, 0,667 mol) se disolvieron en agua (250 ml) y se dividieron en los viales, que a continuación se cerraron herméticamente y se calentaron a 90°C durante 5 h detrás de una pantalla de seguridad. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el contenido de los viales se combinó, se añadió TBME y la mezcla se lavó con agua (x 2), salmuera (x 1), y a continuación se secó sobre sulfato sódico. La evaporación daba entonces el producto en bruto (16,5 g, 45%). Este material se absorbió sobre sílice y se cromatografió (columna de sílice de 5 x 9,5 cm) eluyendo con iso-hexano hasta acetato de etilo al 50%:iso-hexano para dar el compuesto del epígrafe (11,81 g, 32,1%).

LC-MS m/z 277 (M+1);

20 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0,23 - 0,59 (m, 4H), 1,12 - 1,19 (m, 1H), 2,87 (dd, 2H), 3,67 - 3,74 (m, 2H), 6,06 (s, 1H), 7,15 - 7,33 (m, 5H), 8,66 (s, 1H) ppm.

Los isómeros se separaron en una columna semipreparativa Chiralpak AD.

Eluyente: Etanol al 65%/iso-hexano al 35%

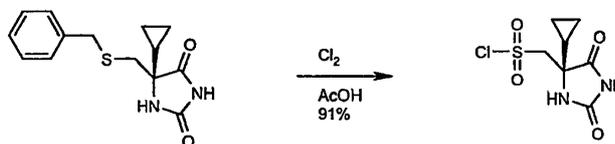
Concentración: 50 mg por ml

25 Volumen de inyección 2 ml

Tiempo de funcionamiento: 21 min

El análisis quiral en una columna Chiralpak AD de 25 x 0,46 cm, 0,7 ml/min daba tiempos de retención de 8,9 y 11,5 min. El isómero que avanzaba más rápidamente se usó para reacciones adicionales.

30 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0,19 - 0,58 (m, 4H), 1,10 - 1,24 (m, 1H), 2,86 (dd, 2H), 3,62 - 3,78 (m, 2H), 5,87 (s, 1H), 7,16 - 7,34 (m, 5H), 8,51 (s, 1H) ppm.

Cloruro de (4S)-(4-ciclopropil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)metanosulfonilo

35 (5S)-Bencilsulfanilmetil-5-ciclopropil-imidazolidin-2,4-diona (770 mg, 2,78 mmol) se disolvió en ácido acético al 90% (100 ml) y se enfrió en un baño de agua de hielo mientras se burbujeaba cloro gaseoso a su través durante 10 minutos. La mezcla de reacción se liofilizó para dar el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (640 mg, 91%).

^1H NMR (400 MHz, THF) δ 0,37 - 0,65 (m, 4H), 1,25 - 1,33 (m, 1H), 4,62 (dd, 2H), 7,39 (s, 1H), 9,86 (s, 1H) ppm.

Ejemplo farmacológicoEnsayos de enzimas aisladas**MMP12**

5 El dominio catalítico de MMP12 humana recombinante puede expresarse y purificarse como describió Parkar A.A. et ál., (2000), Protein Expression and Purification, 20, 152. Se puede usar la enzima purificada para monitorizar inhibidores de la actividad de la siguiente manera: MMP12 (50 ng/ml concentración final) se incuba 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" (marca comercial) 0,1 M, pH 7,3 que contiene NaCl 0,1 M, CaCl₂ 20 mM, ZnCl 0,020 mM y 0,05% (p/v) de detergente "Brij 35" (marca comercial)) en presencia (10 concentraciones) o ausencia de
10 inhibidores. La actividad se determina midiendo la fluorescencia a λ_{ex} 320 nm y λ_{em} 405 nm. El porcentaje de inhibición se calcula de la siguiente manera:

% de Inhibición es igual a la [Fluorescencia_{más inhibidor}-Fluorescencia_{fondo}] dividida por la [Fluorescencia_{menos inhibidor}-Fluorescencia_{fondo}].

MMP8

15 Pro-MMP8 purificada se adquiere de Calbiochem. La enzima (en 10 μg/ml) se activa mediante acetato p-amino-fenil-mercúrico (APMA) en 1 mM durante 2,5 h, 35°C. La enzima activada puede utilizarse para monitorizar inhibidores de la actividad como se describe a continuación: MMP8 (concentración final 200 ng/ml) se incuba durante 90 minutos a 35°C (H₂O al 80%) con el sustrato sintético Mca-Pro-Cha-Gly-Nva-His-Ala-Dpa-NH₂ (12,5 μM) en tampón de ensayo (tampón de "Tris-HCl" (marca comercial) 0,1M), pH 7,5, que contiene NaCl 0,1M, CaCl₂ 30 mM, ZnCl 0,040 mM y 0,05% (p/v) de detergente "Brij 35" (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 de la siguiente manera:

25 **% de Inhibición es igual a la [Fluorescencia_{más inhibidor}-Fluorescencia_{fondo}] dividida por la [Fluorescencia_{menos inhibidor}-Fluorescencia_{fondo}].**

MMP9

30 El dominio catalítico de MMP9 humana recombinante se expresó y a continuación se purificó mediante cromatografía en columna de quelato de Zn seguido por cromatografía en columna de afinidad de hidroxamato. La enzima puede usarse para monitorizar inhibidores de la actividad como se describe a continuación: MMP9 (concentración final 5 ng/ml) se incuba 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" (marca comercial) 0,1 M, pH 7,3 que contiene NaCl 0,1 M, 20 mM CaCl₂, ZnCl 0,020 mM y 0,05% (p/v) de detergente "Brij 35" (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 de la siguiente manera: % de Inhibición es igual a la
35

[Fluorescencia_{más inhibidor}-Fluorescencia_{fondo}] dividida por la [Fluorescencia_{menos inhibidor}-Fluorescencia_{fondo}].

MMP14

40 El dominio catalítico de MMP14 humana recombinante se puede expresar y purificar como describió Parkar A.A. et ál., (2000), Protein Expression and Purification, 20, 152. Se puede usar la enzima purificada para monitorizar inhibidores de la actividad de la siguiente manera: MMP14 (concentración final 10 ng/ml) se incuba 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" (marca comercial) 0,1M, pH 7,5, que contiene NaCl 0,1 M, CaCl₂ 20 mM, ZnCl 0,020 mM y 0,05% (p/v) de detergente "Brij 35" (marca comercial)) en presencia (5 concentraciones) o ausencia de
45 inhibidores. La actividad se determina midiendo la fluorescencia a λ_{ex} 320 nm y λ_{em} 405 nm. El porcentaje de inhibición se calcula de la siguiente manera: % de inhibición es igual a la

[Fluorescencia_{más inhibidor}-Fluorescencia_{fondo}] dividida por la [Fluorescencia_{menos inhibidor}-Fluorescencia_{fondo}].

5 Se describe un protocolo para realizar ensayos con otras metaloproteinasas de matriz, lo que incluye MMP9, mediante el uso de pro MMP expresada y purificada, por ejemplo, en C. Graham Knight et ál., (1992) FEBS Lett., 296(3), 263-266.

MMP19

10 El dominio catalítico de la MMP19 humana recombinante puede ser expresado y purificado como se describe por Parkar A.A. et ál, (2000), Protein Expression and Purification, 20:152. Se puede usar la enzima purificada para monitorizar inhibidores de la actividad de la siguiente manera: MMP19 (concentración final 40 ng/ml) se incuba 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 de "Tris-HCl" (marca comercial) 0,1M, pH 7,3, que contiene NaCl 0,1M, CaCl₂ 20 mM, ZnCl 0,020 mM y 0,05% (p/v) de detergente "Brij 35" (marca comercial)) en presencia (5 concentraciones) o ausencia de
15 inhibidores. La actividad se determina midiendo la fluorescencia a λex 320 nm y λem 405 nm. El porcentaje de inhibición se calcula de la siguiente manera: % de inhibición es igual a

[Fluorescencia_{más inhibidor}-Fluorescencia_{fondo}] dividida por la [Fluorescencia_{menos inhibidor}-Fluorescencia_{fondo}].

La siguiente tabla muestra datos para una selección representativa de los compuestos de la presente invención.

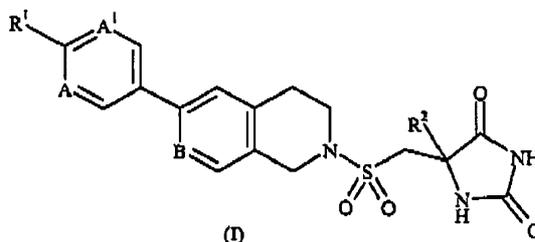
20

Tabla

Compuesto	hMMP12 IC ₅₀ (nM)	hMMP9 IC ₅₀ (nM)	HUMP8 IC ₅₀ (nM)	hMMP14 IC ₅₀ (nM)	hMMP19 IC ₅₀ (nM)
Ejemplo 1	8,78	10,1	3050	>10000	>10000
Ejemplo 2	26,6	21,5	2470	>10000	>10000
Ejemplo 5	6,9	3,8	1310	8810	3760

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



en el que

- 5 R^1 representa ciclobutilo o ciclopropilo; estando dicho grupo ciclopropilo opcionalmente sustituido adicionalmente con CH_3 , CN o uno o dos átomos de fluro;
- R^2 representa alquilo C1 a 3 o ciclopropilo; y
- A, A^1 y B representan independientemente CH o N.
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 representa ciclopropilo.
- 10 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R^2 representa metilo o etilo.
4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que B representa CH.
5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que A y A^1 representan cada uno N.
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es:
- 15 (5S)-5-({[6-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonil}metil)-5-metilimidazolidin-2,4-diona, y sus sales farmacéuticamente aceptables.
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es:
- (5S)-5-({[6-(6-ciclopropilpiridin-3-il)-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-il]sulfonil}metil)-5-metilimidazolidin-2,4-diona, y sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 20 8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es
- (5S)-5-({[6-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-il]sulfonil}metil)-5-metilimidazolidin-2,4-diona, y sus sales farmacéuticamente aceptables.
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es:
- 25 (5S)-5-({[6-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)-3,4-dihidro-2,7-naftiridin-2(1H)-il]sulfonil}metil)-5-etilimidazolidin-2,4-diona, y sus sales farmacéuticamente aceptables.
10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es:
- (5S)-5-({[6-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonil}metil)-5-etilimidazolidin-2,4-diona, y sus sales farmacéuticamente aceptables.
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es:
- 30 (5S)-5-({[6-(2-ciclobutilpirimidin-5-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonil}metil)-5-metilimidazolidin-2,4-diona, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es:

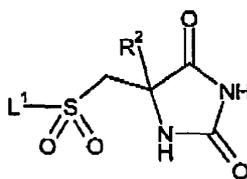
(5S)-5-metil-5-({[6-[2-(1-metilciclopropil)pirimidin-5-il]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonil}metil)imidazolidin-2,4-diona, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es:

5 (5S)-5-ciclopropil-5-({[6-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]sulfonil}metil)imidazolidin-2,4-diona, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

14. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que comprende:

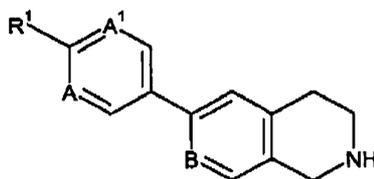
a) la reacción de un compuesto de fórmula (II):



(II)

10

en la que R^2 es como se define en la fórmula (I) y L^1 representa un grupo saliente, con un compuesto de fórmula (III) (o una de sus sales)

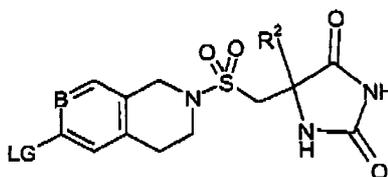


(III)

en la que R^1 , A, A^1 y B son como se definen en la fórmula (I); o

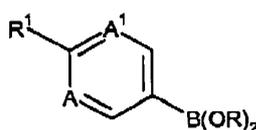
15

b) la reacción de un compuesto de fórmula (V)



(V)

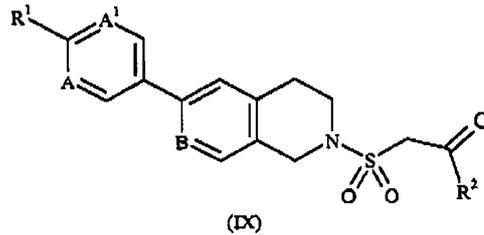
en la que R^2 y B son como se definen en la fórmula (I) y LG es un grupo saliente; con un derivado de ácido borónico de fórmula (XII)



(XII)

en la que R^1 , A y A^1 son como se definen en la fórmula (I); o

c) la reacción de un compuesto de fórmula (IX)



en la que R^1 , R^2 , A, A^1 y B son como se definen en la fórmula (I); con carbonato amónico y cianuro potásico;

5 y opcionalmente después de ello formar una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, conjuntamente con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 16. Un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para usar en terapia.

17. Uso de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de una enfermedad obstructiva de las vías respiratorias.

15 18. Uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la enfermedad obstructiva de las vías respiratorias es asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

19. Uso de un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de artritis reumatoide, osteoartritis, aterosclerosis, cáncer o esclerosis múltiple.