



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

09-46407

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO **"DERIVADOS DE HIDANTOÍNA USADOS
COMO INHIBIDORES DE MMP"**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07D 403/12**

71. SOLICITANTE **ASTRAZENECA AB**

DOMICILIO **SÖDERTÄLJE, SUECIA**

74. REPRESENTANTE LEGAL **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. **7-1-2009**

(FORMA P 10)

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-046407- -00000-0000

Fecha: 2009-05-07 16:38:06 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 66

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: **ASTRAZENECA AB**

Dirección: SE-151 85 Södertälje, Suecia.

Nacionalidad o Domicilio: Södertälje,
Suecia.

Lugar de Constitución: Suecia.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLOREDARICAURTE**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: CHAPMAN, David; GABOS, Balint y MUNCK AF ROSENSCHOLD,
Magnus.

Dirección: AstraZeneca R & D Lund, S-SE-221 87 Lund.

Nacionalidad o Domicilio: Suecia.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/GB2007/004556

Fecha: 28/11/07

Publicación Internacional No. WO 2008/065393 A1

Fecha: 05/06/08

⑥

Título (54)

"DERIVADOS DE HIDANTOÍNA USADOS COMO INHIBIDORES DE MMP"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 403/12

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

29/11/06

(31) Número de Solicitud

60/867,606

⑨

Comprobante de Pago No. 09-25,792

Fecha: 1 de Abril de 2009

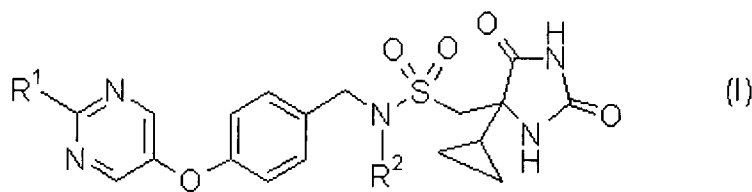
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: reporte de búsqueda internacional y publicación.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

[Handwritten signature]

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 25,792
FECHA : ABRIL 1 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-046407- -00000-0000

Fecha: 2009-05-07 16:38:06 Dep. 2020 NUECREACION!
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 66

**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLANADA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	79464066	01/04/2009	36,635,000.00

**** CONCEPTO ****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
	TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESEÑABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE.

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-08-09-397 de un documento escrito en Inglés, la cual para efectos del presente lleva el sello personal de **Martha Lucia Arciniegas M.**, Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a: ALICIA LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ otorgado por **AstraZeneca AB**

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

Certificación Notarial

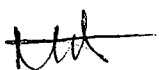
Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público,
John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra




MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento público
2. ha sido firmado por **John Haig Erkserdjian**
3. actuando como **Notario Público**
4. y lleva el sello/estampilla **del Mencionado Notario Público**

Certificado

5. en Londres
6. el 2 de agosto del 2004
7. Por el Secretario Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. No. **G479981**
9. Timbre/Sello
Aparece el Sello de la Oficina
de Asuntos Exteriores y del Commonwealth
10. Firma
E.M. Fitzgerald

Según mi leal saber y entender, ésta es una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias.



Los abajo firmados, AstraZeneca AB, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al párrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes y los registros, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y adicionalmente quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir, conciliar y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado el 22 de Julio de 2004 en Macclesfield, Inglaterra



The undersigned, AstraZeneca AB, a corporation organized and existing under the laws of Sweden,

domiciled at

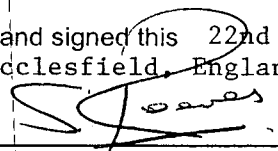
SE-15185 Sodertalje
Sweden

hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications and registrations, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and additionally we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to conciliate, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and or any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 22nd day of July 2004 at Macclesfield, England


SIMON RICHARD REEVES
Duly Authorised Signatory

46716

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

{ss

Hoy 26 de Julio de 2004, compareció
Simon Richard Reeves, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es firmante autorizado

de, **AstraZeneca AB**,
la compañía nombrada en el documento que
antecede, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes de Suecia

, domiciliada en la
ciudad de Vastra Malarehamnen 9, SE-151
85 Sodertalje, Suecia,
legalmente constituida para un período de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social
conforme a las leyes de Suecia

que el declarante está autorizado por dicha
Compañía para conferir este poder; que el sello
estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro
del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en Stockholm
, con fecha Oct. 31/1913
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

{ss

On this 26th day of July, 2004,
personally Simon Richard Reeves
came

to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the a

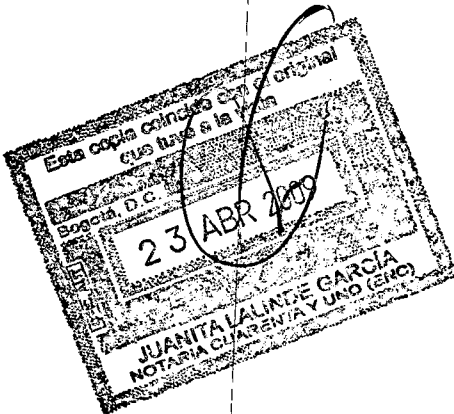
duly authorised signatory of, **AstraZeneca AB**,
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of Sweden

, domiciled at
Vastra-Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertalje,
Sweden
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of Sweden

that the deponent is authorized by said Company to
confer this power of attorney; that the seal affixed
hereunto by the deponent in the name and on behalf
of said Corporation is the corporate seal thereof; and
that the purpose for which this instrument is granted
is included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
STOCKHOLM
under date of 31 October 1913
and hereby certifies that under the laws of said State
the foregoing acknowledgment is sufficient proof that
the facts therein contained are true, which he attests.

J. H. Hsiao
Notary Public
Wilkesbarre
Cheshire
England



UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **John Haig Ekserdjian**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres

Certified/Attesté
6. the/le **02 August 2004**

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G479981**

9. Stamp:
timbre:

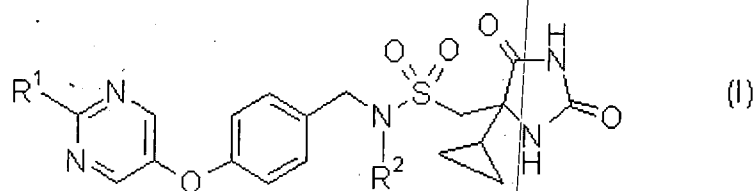
10. Signature: **E. M. Fitzgerald**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.





ASTRAZENECA A3

SOLICITUD DE PATENTE PCT

SOLICITUD INTERNACIONAL No. PCT/GB2007/004556

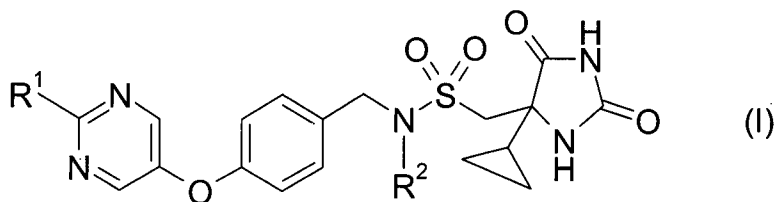
ARTE FINAL (1)

(21) N° de solicitud:				(51) Int Cl: C07D 403/12	
(22) Fecha de solicitud: 07-05-09				(71) Solicitante(s): ASTRAZENECA AB	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 60/867,606	(32) Fecha 29-11-06	(33) País US	(72) Inventor(es): CHAPMAN, David; GABOS, Balint y MUNCK AF ROSENSCHOLD, Magnus.	
				(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85)	Fecha límite inicio fase nacional: 29-06-09			(87) Publicación internacional	
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT			Fecha: 05-06-08	
	Fecha de presentación de la solicitud: 28-11-07			N° publicación: WO 2008/065393 A1	
	No. de solicitud: PCT/GB2007/004556				
(54) Título:				DERIVADOS DE HIDANTOÍNA USADOS COMO INHIBIDORES DE MMP	

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este



donde

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

R² representa H o CH₃.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 07-05-09

(51) Clasificación Internacional: C07D 403/12

(71) Solicitante(s): **ASTRAZENECA AB**

(72) Inventor(es): CHAPMAN, David; GABOS, Balint y MUNCK AF ROSENSCHOLD, Magnus.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad

(31)

No. Prioridad

(32)

Fecha

(33)

País

60/867,606

29-11-06

US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 29-06-09

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: **05-06-08**

Fecha de presentación de la solicitud: 28-11-07

N° publicación: **WO 2008/065393 A1**

No. de solicitud: **PCT/GB2007/004556**

(54) Título: **DERIVADOS DE HIDANTOÍNA USADOS COMO INHIBIDORES DE MMP**

AD

PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

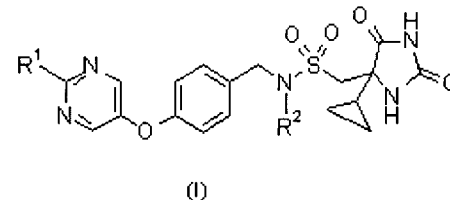
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 07-05-09
(51) Clasificación Internacional: C07D 403/12
(71) Solicitante(s): **ASTRAZENECA AB**
(72) Inventor(es): CHAPMAN, David; GABOS, Balint y MUNCK AF ROSENSCHOLD, Magnus.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad (31) **No. Prioridad** (32) **Fecha** (33) **País**
60/867,606 29-11-06 US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 29-06-09
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 28-11-07
No. de solicitud: **PCT/GB2007/004556**

(87) Publicación internacional:
Fecha: **05-06-08**
No. Publicación : **WO 2008/065393 A1**



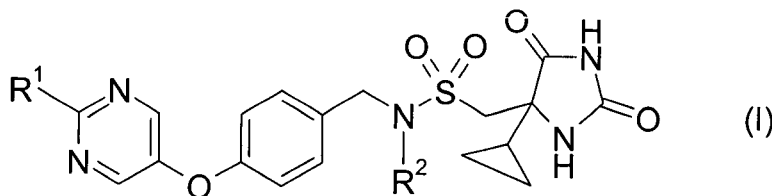
(54) Título:

DERIVADOS DE HIDANTOÍNA USADOS COMO INHIBIDORES DE MMP

(57) Resumen:

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este



donde

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

R² representa H o CH₃.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2007/004556

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. C07D403/12	C07D239/34	A61K31/506 A61P11/00 A61P11/06
A61P19/00	A61P19/02	
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/074751 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ERIKSSON ANDERS [SE]; LEPISTOE MATTI [SE]; LUNDKV) 26 September 2002 (2002-09-26) cited in the application Last compound on page 84 page 9, line 18 - page 10, line 1; claim 1	1-18
A	WO 2004/024721 A (ASTRAZENECA AB [SE]; ASTRAZENECA UK LTD [GB]; BURROWS JEREMY NICHOLAS) 25 March 2004 (2004-03-25) page 1, line 3 - line 4; claim 1	1-18
A	WO 2005/075429 A (ASTRAZENECA AB [SE]; DAVID LAURENT [SE]; GUSTAFSSON JOERGEN [SE]; LAWI) 18 August 2005 (2005-08-18) page 69, line 4 - line 6; claims 1,18; example 122	1-12
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		
E earlier document but published on or after the international filing date		
L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		
O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention		
X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone		
Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.		
G document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 30 January 2008		Date of mailing of the international search report 06/02/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Gettins, Marc

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2007/004556

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 16-17 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search reportcovers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2007/004556

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02074751	A	26-09-2002	AT 333454 T 15-08-2006
			BR 0207983 A 15-06-2004
			BR 0207984 A 15-06-2004
			BR 0208104 A 02-03-2004
			CA 2440473 A1 26-09-2002
			CA 2440630 A1 26-09-2002
			CA 2440631 A1 26-09-2002
			CN 1509272 A 30-06-2004
			CN 1509286 A 30-06-2004
			CN 1509276 A 30-06-2004
			CN 1962641 A 16-05-2007
			CZ 20032497 A3 18-02-2004
			CZ 20032499 A3 17-03-2004
			CZ 20032500 A3 18-02-2004
			DE 60213216 T2 12-07-2007
			DK 1370556 T3 30-10-2006
			EE 200300445 A 15-12-2003
			EE 200300449 A 15-12-2003
			EE 200300451 A 15-12-2003
			EP 1370556 A1 17-12-2003
			EP 1370534 A1 17-12-2003
			EP 1370537 A1 17-12-2003
			ES 2267986 T3 16-03-2007
			HK 1059932 A1 22-12-2006
			HU 0400194 A2 28-07-2004
			HU 0400202 A2 30-08-2004
			HU 0400327 A2 28-01-2005
			IS 6942 A 09-09-2003
			IS 6943 A 09-09-2003
			IS 6946 A 10-09-2003
			JP 2004523581 T 05-08-2004
			JP 2004523583 T 05-08-2004
			JP 2004527515 T 09-09-2004
			MX PA03008177 A 12-12-2003
			MX PA03008181 A 12-12-2003
			MX PA03008191 A 29-01-2004
			NO 20034042 A 10-11-2003
			NO 20034044 A 10-11-2003
			NO 20034045 A 10-11-2003
			NZ 528106 A 24-03-2005
			NZ 528107 A 24-06-2005
			NZ 528140 A 25-02-2005
			PL 364706 A1 13-12-2004
			PL 364707 A1 13-12-2004
			PL 365099 A1 27-12-2004
			RU 2285695 C2 20-10-2006
			RU 2288228 C2 27-11-2006
			RU 2293729 C2 20-02-2007
			WO 02074767 A1 26-09-2002
WO 2004024721	A	25-03-2004	AU 2003263345 A1 30-04-2004
			AU 2003263347 A1 30-04-2004
			BR 0314275 A 09-08-2005
			CA 2497571 A1 25-03-2004
			CN 1681804 A 12-10-2005
			EP 1539740 A1 15-06-2005
			EP 1551826 A1 13-07-2005
			WO 2004024715 A1 25-03-2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2007/004556

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004024721 A		IS 7792 A	11-04-2005
		JP 2006503829 T	02-02-2006
		JP 2006507248 T	02-03-2006
		KR 20050042499 A	09-05-2005
		MX PA05002602 A	05-05-2005
		US 2006063818 A1	23-03-2006
		US 2005256176 A1	17-11-2005
		UY 27972 A1	30-04-2004
		ZA 200501677 A	12-09-2005
WO 2005075429 A	18-08-2005	AR 047609 A1	25-01-2006
		CN 1942445 A	04-04-2007
		EP 1718615 A1	08-11-2006
		JP 2007522210 T	09-08-2007
		UY 28745 A1	30-09-2005

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
5 June 2008 (05.06.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/065393 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 403/12 (2006.01) A61P 11/06 (2006.01)
C07D 239/34 (2006.01) A61P 19/00 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) A61P 19/02 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

S-SE-221 87 Lund (SE). MUNCK AF ROSENSCHOLD,
Magnus [SE/SE]; AstraZeneca R & D Lund, S-SE-221 87
Lund (SE).

(21) International Application Number:
PCT/GB2007/004556

(74) Agent: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY; As-
traZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).

(22) International Filing Date:
28 November 2007 (28.11.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/867,606 29 November 2006 (29.11.2006) US

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL,
PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA,
ZM, ZW.

(71) Applicant (for all designated States except MG, US): AS-
TRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

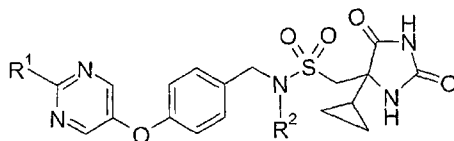
(71) Applicant (for MG only): ASTRAZENECA UK LIM-
ITED [GB/GB]; 15 Stanhope Gate, London Greater Lon-
don W1K 1LN (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): CHAPMAN, David
[GB/SE]; AstraZeneca R & D Lund, S-SE-221 87 Lund
(SE). GABOS, Balint [SI/SI]; AstraZeneca R & D Lund,

Published:
— with international search report

(54) Title: HYDANTOIN DERIVATIVES USED AS MMP INHIBITORS



(I)

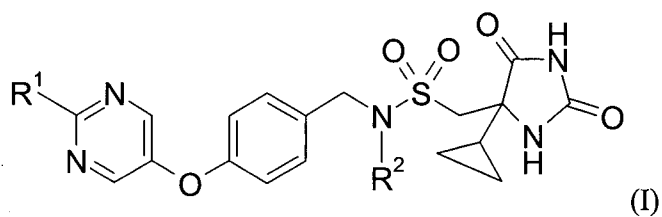
(57) Abstract: The invention provides compounds of formula (I): wherein R¹ and R² are as defined in the specification; processes for their preparation; pharmaceutical compositions containing them; a process for preparing the pharmaceutical compositions; and their use in therapy. The compounds are useful as MMP inhibitors.

WO 2008/065393 A1

16

DERIVADOS DE HIDANTOÍNA USADOS COMO INHIBIDORES DE MMP**RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION**

5 La invención provee compuestos de fórmula (I):



10 donde R^1 y R^2 son como están definidos en la descripción; procesos para su preparación; composiciones farmacéuticas que los contienen; un proceso para preparar las composiciones farmacéuticas; y su uso en terapia. Los compuestos son usados como inhibidores de MMP.

DERIVADOS DE HIDANTOÍNA USADOS COMO INHIBIDORES DE MMPCampo de la invención

La presente invención se relaciona con nuevos derivados de hidantoína, procesos para su
5 preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapia.

Antecedentes de la invención

Las metaloproteinasas son una superfamilia de proteinasas (enzimas) cuyos números en los
años recientes han aumentado dramáticamente. Basado en consideraciones estructurales y
10 funcionales estas enzimas han sido clasificadas en familias y subfamilias como es descrito
en N.M. Hooper (1994) FEBS Letters 354:1-6. Los ejemplos de metaloproteinasas
incluyen las metaloproteinasas de la matriz (MMP) tales como las colagenasas (MMP1,
MMP8, MMP13), las gelatinasas (MMP2, MMP9), las estromelinas (MMP3, MMP10,
MMP11), matrilisina (MMP7), metaloelastasa (MMP12), enamelisina (MMP19), las MT-
15 MMP (MMP14, MMP15, MMP16, MMP17); la reprotisina o adamalisina o la familia
MDC la cual incluye las secretasas y sheddases tales como las enzimas de conversión de
TNF (ADAM10 y TACE); la familia astacina la cual incluye enzimas tales como la
proteínasa de procesamiento del procolágeno (PCP); y otras metaloproteinasas tales como
la agrecanasa, la familia de la enzima de conversión de la endotelina y la familia de la
20 enzima de conversión de la angiotensina.

Se cree que las metaloproteinasas son importantes en una plétora de procesos de
enfermedades fisiológicas que incluyen la remodelación del tejido, tales como desarrollo
embrionario, formación de los huesos y remodelación uterina durante la menstruación. Esto
25 se basa en la capacidad de las metaloproteinasas de dividir un amplio rango de sustratos de
la matriz tales como colágeno, proteoglicano y fibronectina. Se cree también que las
metaloproteinasas son importantes en el procesamiento, o secreción, de mediadores
celulares biológicos importantes, tales como el factor de necrosis del tumor (TNF); y el
procesamiento de proteólisis postraducciona, o mudar, de proteínas de membrana
30 biológicamente importantes, tales como el receptor IgE de baja afinidad CD23 (para una
lista más completa véase N. M. Hooper y otros, (1997) Biochem. J. 321:265-279).

Las metaloproteinasas han sido asociadas con muchas enfermedades o afecciones. La inhibición de la actividad de una o más metaloproteinasas puede ser de beneficio en estas enfermedades o afecciones, por ejemplo: varias 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 ulcerativa y gastritis), inflamación de la piel (especialmente soriasis, eczema, dermatitis); en metástasis o invasión del tumor; en la enfermedad asociada con la degradación incontrolada de la matriz extracelular tal como la osteoartritis; en la enfermedad resortiva de los huesos (tal como la osteoporosis y la enfermedad de Paget); en enfermedades asociadas con la angiogénesis aberrante; la remodelación realzada de colágeno asociada con la diabetes, enfermedad periodontal (tal como gingivitis), ulceración de la córnea, ulceración de la piel, afecciones postoperatorias (tales como anastomosis colónica) y cicatrización de heridas dérmicas; enfermedades desmielinizantes de los sistemas nerviosos central y periférico (tales como la esclerosis múltiple); enfermedad de Alzheimer; remodelación de la matriz extracelular observada en enfermedades cardiovasculares tales como restenosis y aterosclerosis; asma; rinitis; y enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (COPD).

La MMP12, también conocida como macrófago elastasa o metaloelastasa, fue inicialmente clonada en el ratón por Shapiro y otros [1992, *Journal of Biological Chemistry* 267: 4664] y en el hombre por el mismo grupo en 1995. La MMP12 es preferentemente expresada en macrófagos activados, y se ha demostrado que es secretada a partir de macrófagos alveolares de fumadores [Shapiro y otros, 1993, *Journal of Biological Chemistry*, 268: 23824] así como en células esponjosas en lesiones ateroscleróticas [Matsumoto y otros, 1998, *Am. J. Pathol.* 153: 109]. Un modelo de ratón de COPD está basado en el desafío de los ratones con humo de cigarrillo durante seis meses, dos cigarrillos al día, seis días a la semana. Los ratones tipo salvaje desarrollaron enfisema pulmonar después de este tratamiento. Cuando los ratones knock-out con MMP12 fueron probados en este modelo no desarrollaron enfisema significativo, lo que indicó fuertemente que la MMP12 es una enzima clave en la patogénesis de la COPD. La función de las MMP tales como la MMP12 en la COPD (enfisema y bronquitis) es discutida en Anderson y Shinagawa, 1999, *Current Opinion in Anti-inflammatory and Immunomodulatory Investigational Drugs* 1(1): 29-38. Fue recientemente descubierto que fumar aumenta la

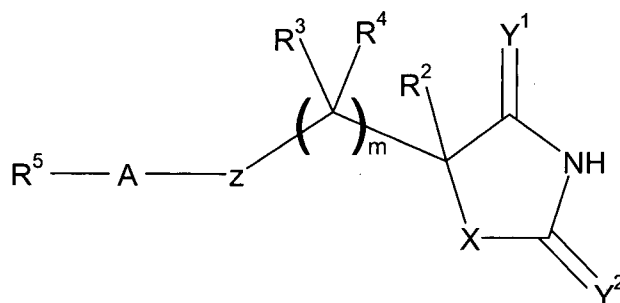
infiltración de macrófagos y la expresión de la MMP-12 derivada de macrófagos en placas de la arteria carótida humana Kangavari [Matetzky S, Fishbein MC y otros, *Circulation* 102:(18), 36-39 Suppl. S, 31 de octubre de 2000].

5 Estudios clínicos con inhibidores de la metaloproteinasa de la matriz han revelado en varias ocasiones efectos secundarios adversos conocidos como el síndrome musculoesquelético. Tales efectos secundarios han prevenido el desarrollo posterior de algunos candidatos a fármacos inhibidores de la metaloproteinasa de la matriz. Muchas hipótesis basadas en la pérdida de selectividad para estos candidatos a fármacos entre las
10 diferentes metaloproteinasas de la matriz han sido propuestas para explicar el síndrome musculoesquelético (véase, por ejemplo, J. Thomas Peterson, *Cardiovascular Research*, 69 (2006): 677-687). Para reducir al mínimo cualquier posible efecto secundario musculoesquelético, existe una clara razón para desarrollar inhibidores de la MMP-12 selectivos para el tratamiento de una enfermedad human mediada por la MMP-12.

15 Un número de inhibidores de la metaloproteinasa es conocido (véanse, por ejemplo, las revisiones de inhibidores de la MMP de Beckett R.P. y Whittaker M., 1998, *Exp. Opin. Ther. Patents*, 8(3):259-282; y de Whittaker M. y otros, 1999, *Chemical Reviews* 99(9):2735-2776).

20

WO 02/074751 divulga derivados de hidantoína de la fórmula



que son útiles como inhibidores de la MMP.

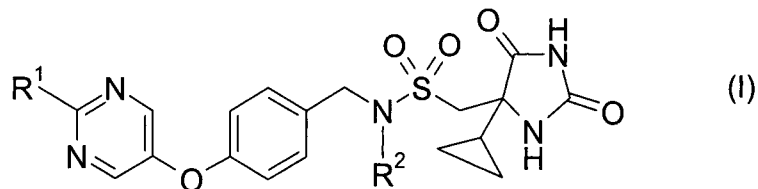
25

Hemos descrito un grupo adicional de derivados de hidantoína que son inhibidores de las metaloproteinasas y son de particular interés como inhibidores potentes y selectivos de la

MMP12. Los compuestos de la presente invención tienen propiedades beneficiosas de potencia, selectividad y/o farmacocinéticas.

Divulgación de la invención

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



donde

R^1 representa H, CH_3 , CH_3CH_2 , CF_3 o ciclopropil; y

10 R^2 representa H o CH_3 ;

y sales farmacéuticamente aceptables de estos.

En una realización, R^2 representa CH_3 .

15 En una realización, R^1 representa ciclopropil o CF_3 .

En una realización, R^1 representa ciclopropil y R^2 representa CH_3 .

En una realización, R^1 representa CF_3 y R^2 representa CH_3 .

20

Los ejemplos de los compuestos de la invención incluyen:

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

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

25 1-[(4S)-4-ciclopropil-2,5-dioximidazolidin-4-il]-N-metil-N-(4-[(2-metilpirimidin-5-il)oxi]fenil)metil)metanosulfonamida;

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

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

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

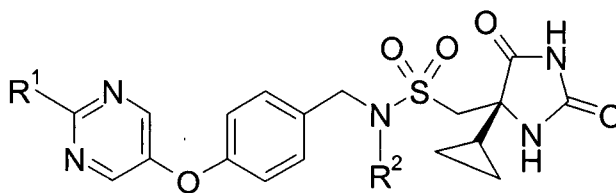
y sales farmacéuticamente aceptables de estos.

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

Los compuestos de la fórmula (I) pueden existir en formas enantioméricas. Debe entenderse que todos los enantiómeros, diastereómeros, racematos y mezclas de estos están incluidos dentro del alcance de la invención. Los diferentes isómeros ópticos pueden ser aislados por
15 separación de una mezcla racémica de los compuestos usando técnicas convencionales, por ejemplo, cristalización fraccional o HPLC. Como alternativa los isómeros ópticos pueden ser obtenidos por síntesis asimétrica, o por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos.

20 Donde existan isómeros ópticamente activos en los compuestos de la invención, hemos divulgado todas las formas ópticamente activas individuales y combinaciones de estas como realizaciones específicas individuales de la invención, así como sus racematos correspondientes.

25 En una realización, los compuestos de la fórmula (I) tienen estereoquímica (4S) como es mostrado a continuación:



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

En una realización, el compuesto de la fórmula (I) es ópticamente puro. En el contexto de la presente especificación, el término ópticamente puro es definido en términos de exceso enantiomérico (e.e.), el cual es calculado a partir de la relación de la diferencia entre las cantidades de los respectivos enantiómeros presentes y la suma de estas cantidades, expresadas como un porcentaje. Para ilustrar, una preparación que contiene 95% de un enantiómero y 5% de otro enantiómero tiene un exceso enantiomérico de 90% [es decir $(95-5)/(95+5) \times 100$]. Un compuesto ópticamente puro de acuerdo con la presente invención tiene un e.e. de al menos 90%. En una realización, un compuesto ópticamente puro de acuerdo con la presente invención tiene un e.e. de al menos 95%. En una realización adicional, un compuesto ópticamente puro de acuerdo con la presente invención tiene un e.e. de al menos 98%.

Donde existan tautómeros para los compuestos de la invención, hemos divulgado todas las formas tautoméricas individuales y combinaciones de estas como realizaciones específicas individuales de la invención.

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

Las sales de los compuestos de la fórmula (I) pueden ser formadas mediante la reacción de la base libre u otra sal de esta con uno o más equivalentes de un ácido o base apropiado.

Los compuestos de la fórmula (I) son útiles debido a que poseen actividad farmacológica en animales, particularmente humanos, y son así potencialmente útiles como productos farmacéuticos. En particular, los compuestos de la invención son inhibidores de la metaloproteinasa y así pueden ser usados en el tratamiento de enfermedades o afecciones humanas mediadas por la MMP12 tales como asma, rinitis, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (COPD), artritis (tal como artritis reumatoide y osteoartritis), aterosclerosis y restenosis, cáncer, invasión y metástasis, enfermedades que involucran la destrucción del tejido, aflojamiento de las prótesis articulares de cadera, enfermedad periodontal, enfermedad fibrótica, enfermedad del corazón e infarto, fibrosis renal y del hígado, endometriosis, enfermedades relacionadas con el debilitamiento de la matriz extracelular, insuficiencia cardíaca, aneurisma aórtico, enfermedades relacionadas con el CNS tales como enfermedad de Alzheimer y esclerosis múltiple (MS), y trastornos hematológicos.

En general, los compuestos de la presente invención son inhibidores potentes y selectivos de la MMP12 humana (hMMP12). Los compuestos de la presente invención también muestran una buena selectividad con respecto a la pérdida de inhibición relativa de otras varias hMMP tales como hMMP2, hMMP8, hMMP9, hMMP14 y hMMP19.

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser usados en el tratamiento de enfermedades del tracto respiratorio tales como enfermedades obstructivas de las vías respiratorias incluyendo: asma, incluyendo bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca, inducida por ejercicios, inducida por fármacos (incluyendo aspirina e inducida por NSAID) y asma inducida por polvo, tanto intermitente como persistente y de todas las gravedades, y otras causas de hiperrespuesta de las vías respiratorias; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD); bronquitis, incluyendo bronquitis infecciosa y esinofílica; enfisema; broncoestasis; síndrome de dificultad respiratoria del adulto (ARDS); fibrosis quística; sarcoidosis; pulmón del granjero y enfermedades relacionadas; neumonitis por hipersensibilidad; fibrosis del pulmón, incluyendo alveolitis fibrosante criptogénica, neumonías intersticiales idiopáticas, fibrosis que complican la terapia antineoplásica e infección crónica, incluyendo tuberculosis y aspergilosis y otras infecciones fúngicas; complicaciones del trasplante de pulmón; trastornos vasculíticos y trombóticos de la vasculatura del pulmón, e hipertensión pulmonar; actividad antitumoral

incluyendo tratamiento de la tos crónica asociada con afecciones inflamatorias y secretorias de las vías respiratorias, y tos iatrogénica; rinitis aguda y crónica incluyendo rinitis medicamentosa, y rinitis vasomotora; rinitis alérgica perenne y estacional incluyendo rinitis nerviosa (fiebre del heno); poliposis nasal; infección viral aguda
5 incluyendo el resfriado común, e infección debida al virus sincitial respiratorio, influenza, coronavirus (incluyendo SARS) y adenovirus.

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden también ser usados en el tratamiento de enfermedades de los huesos y las articulaciones tales como
10 artritis asociada con o que incluye osteoartritis/osteoartrosis, tanto primaria como secundaria a, por ejemplo, displasia congénita de la cadera; espondilitis cervical y lumbar, y dolor de cuello y espalda; artritis reumatoide y enfermedad de still; espondiloartropatías seronegativas incluyendo espondilitis anquilosante, artritis soriásica, artritis reactiva y
espondartropatía no diferenciada; artritis séptica y otras artropatías relacionadas con
15 infección y trastornos óseos tales como tuberculosis, incluyendo enfermedad de Pott y síndrome de Poncet; sinovitis inducida por cristales aguda y crónica incluyendo gota urato, enfermedad por deposición de pirofosfato de calcio, y tendón relacionado con la apatita de calcio, inflamación bursal y sinovial; enfermedad de Behcet; síndrome de Sjogren primario y secundario; esclerosis sistémica y escleroderma limitada; lupus eritematoso sistémico,
20 enfermedad mixta del tejido conectivo y enfermedad del tejido conectivo no diferenciada; miopatías inflamatorias incluyendo dermatomiositis y polimiositis; polimialgia reumática; artritis juvenil incluyendo artritis inflamatoria idiopática de cualquier distribución articular y síndromes asociados, y fiebre reumática y sus complicaciones sistémicas; vasculitis incluyendo arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu, síndrome de Churg–Strauss,
25 poliarteritis nodosa, poliarteritis microscópica, y vasculitis asociada con infección viral, reacciones de hipersensibilidad, crioglobulinas, y paraproteínas; dolor de espalda; fiebre Mediterránea Familiar, síndrome de Muckle–Wells, y Fiebre Hiberniana Familiar, enfermedad de Kikuchi; artalgias inducidas por fármacos, tendinitis y miopatías.

30 Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden también ser usados en el tratamiento del dolor y la remodelación del tejido conectivo de los trastornos músculoesqueléticos debido a lesiones [por ejemplo, lesiones deportivas] o enfermedad: artritis (por ejemplo artritis reumatoide, osteoartritis, gota o artropatía por

cristales), otra enfermedad de las articulaciones (tal como la degeneración del disco intervertebral o la degeneración de las articulaciones temporomandibulares), enfermedad de remodelación ósea (tal como osteoporosis, enfermedad de Paget o osteonecrosis), policondritis, esclerodermia, enfermedad mixta del tejido conectivo, espondiloartropatías o enfermedad periodontal (tal como periodontitis).

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden también ser usados en el tratamiento de enfermedades de la piel tales como psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto u otras dermatosis eczematosas, y reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado; fito y fotodermatitis; dermatitis seborreica, dermatitis herpetiformis, liquen plano, liquen escleroso y atrófica, pioderma gangrenosa, sarcoide de la piel, lupus eritematoso discoide, pénfigos, penfigoide, epidermolisis bullosa, urticaria, angioedema, vasculitis, eritemas tóxicos, esinofilia cutánea, alopecia areata, calvicie de patrón masculino, síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian, eritema multiforme; celulitis, tanto infecciosa como no infecciosa; paniculitis; linfomas cutáneos, cáncer de piel no melanoma y otras lesiones displásicas; trastornos inducidos por fármacos incluyendo erupciones por fármacos fijos.

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden también ser usados en el tratamiento de enfermedades de los ojos tales como blefaritis; conjuntivitis, incluyendo conjuntivitis alérgica perenne y vernal; iritis; uveítis anterior y posterior; coroiditis; autoinmune; trastornos degenerativos o inflamatorios que afectan la retina; oftalmatitis incluyendo oftalmatitis simpática; sarcoidosis; infecciones incluyendo las virales, fúngicas y bacterianas.

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden también ser usados en el tratamiento de enfermedades del tracto gastrointestinal tales como glositis, gingivitis, periodontitis; esofagitis, incluyendo reflujo; gastroenteritis esinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis incluyendo colitis ulcerativa, proctitis, pruritis anal; enfermedad celíaca, síndrome del intestino irritable, diarrea no inflamatoria y alergias relacionadas con alimentos las cuales pueden tener efectos distantes del intestino (por ejemplo, migraña, rinitis o eczema).

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden también ser usados en el tratamiento de enfermedades del sistema cardiovascular tales como aterosclerosis, que afecta la circulación coronaria y periférica; pericarditis; miocarditis, cardiomiopatías inflamatorias y autoinmunes incluyendo sarcoide miocardial; lesiones por
5 reperfusión isquémica; endocarditis, valvulitis y aortitis incluyendo la infecciosa (por ejemplo sifilítica); vasculitis; trastornos de las venas proximales y periféricas incluyendo flebitis y trombosis, incluyendo trombosis de las venas profundas y complicaciones de las venas varicosas.

10 Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden también ser usados en oncología como, por ejemplo, en el tratamiento de cánceres comunes incluyendo tumores y cánceres de próstata, mama, pulmón, ovario, páncreas, intestino y colon, estómago, piel y cerebro que afectan la médula ósea (incluyendo las leucemias) y sistemas linfoproliferativos, tales como el linfoma de Hodgkin y no Hodgkin; incluyendo
15 la prevención y tratamiento de la enfermedad metastásica y recidiva tumoral, y síndromes paraneoplásicos.

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

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

30 En otro aspecto, los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser usados en el tratamiento o profilaxis de enfermedades o afecciones respiratorias inflamatorias.

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

5 Aún más particularmente, los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser usados en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

10 En consecuencia, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se definió aquí anteriormente para su uso en terapia.

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

20 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se definió aquí anteriormente en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones humanas en las cuales la inhibición de la MMP12 es beneficiosa.

25 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se definió aquí anteriormente en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria.

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

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se definió aquí anteriormente en la

fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la artritis reumatoide, osteoartritis, aterosclerosis, enfermedad periodontal o esclerosis múltiple.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se definió aquí anteriormente para el tratamiento de enfermedades o afecciones en las cuales la inhibición de la MMP12 es beneficiosa.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se definió aquí anteriormente para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se definió aquí anteriormente para el tratamiento de una enfermedad obstructiva de las vías respiratorias tal como asma o COPD.

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

En el contexto de la presente especificación, el término "terapia" también incluye "profilaxis" a menos que se indique específicamente lo contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" deben ser interpretados en consecuencia.

La profilaxis se espera que sea particularmente aplicable para el tratamiento de personas que han sufrido un episodio previo, o que se considera que corren un riesgo mayor de padecer la enfermedad o afección en cuestión. Las personas con riesgo de desarrollar una enfermedad o afección particular generalmente incluyen aquellas que tienen una historia familiar de la enfermedad o afección, o aquellas que han sido identificadas por análisis o pruebas genéticas como particularmente susceptibles de desarrollar la enfermedad o afección.

La invención proporciona adicionalmente un método de tratar, o reducir el riesgo de, una enfermedad o afección en la cual la inhibición de la MMP12 es beneficiosa, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este como se definió aquí anteriormente.

La invención proporciona adicionalmente un método de tratar, o reducir el riesgo de, una enfermedad o afección inflamatoria que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este como se definió aquí anteriormente.

La invención también proporciona un método de tratar, o reducir el riesgo de, una enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, por ejemplo, asma o COPD, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este como se definió aquí anteriormente.

Para los usos terapéuticos mencionados anteriormente las dosificaciones administradas variarán, por supuesto, con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el trastorno a ser tratado. La dosificación diaria del compuesto de la fórmula (I)/sal (ingrediente activo) puede estar en el rango de 0.001 mg/kg a 75 mg/kg, en particular de 0.5 mg/kg a 30 mg/kg. Esta dosis diaria puede ser dada en dosis divididas según sea necesario. Típicamente las formas de dosificación unitarias contendrán alrededor de 1 mg a 500 mg de un compuesto de esta invención.

Los compuestos de la fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de estos pueden ser usados solos, pero generalmente serán administrados en forma de una composición farmacéutica en la cual el compuesto de la fórmula (I)/sal (ingrediente activo) está en asociación con un portador, diluyente o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica preferiblemente comprenderá de 0.05 a 99 % p (porcentaje 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 portador, diluyente o adyuvante farmacéuticamente aceptable, todos los porcentajes en peso

están basados en la composición total. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de formulaciones farmacéuticas adecuadas son descritos en, por ejemplo, "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 la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este como se definió aquí anteriormente en asociación con un portador, diluyente o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

10

La invención proporciona adicionalmente un proceso para la preparación de una composición farmacéutica de la invención el cual comprende mezclar un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este como se definió aquí anteriormente con un portador, diluyente o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

15

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden ser administradas de una manera estándar para la enfermedad o afección que se desea tratar, por ejemplo por administración oral, tópica, parenteral, bucal, nasal, vaginal o rectal o por inhalación. Para estos propósitos los compuestos de esta invención pueden ser formulados por medios conocidos en el arte en forma de, por ejemplo, tabletas, cápsulas, soluciones aceitosas o acuosas, suspensiones, emulsiones, cremas, ungüentos, geles, pulverizadores nasales, supositorios, polvos finamente divididos o aerosoles para inhalación, y para uso parenteral (incluyendo intravenoso, intramuscular o infusión) soluciones o suspensiones aceitosas o acuosas estériles o emulsiones estériles.

25

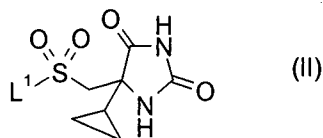
Además de los compuestos de la presente invención, la composición farmacéutica de esta invención puede contener también, o ser administrada en conjunto (simultánea o secuencialmente) con uno o más agentes farmacológicos útiles en el tratamiento de una o más enfermedades o afecciones mencionadas aquí anteriormente como el producto

30 "Symbicort" (marca comercial).

La presente invención proporciona adicionalmente un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este como se definió anteriormente, el cual comprende:

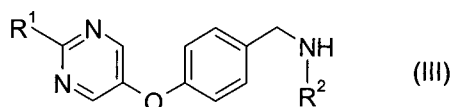
reaccionar un compuesto de la fórmula (II)

5



donde L¹ representa un grupo de salida, con un compuesto de la fórmula (III) o una sal de este

10



donde R¹ y R² son como los definidos en la fórmula (I);

y opcionalmente de ahí en adelante formar una sal farmacéuticamente aceptable de este.

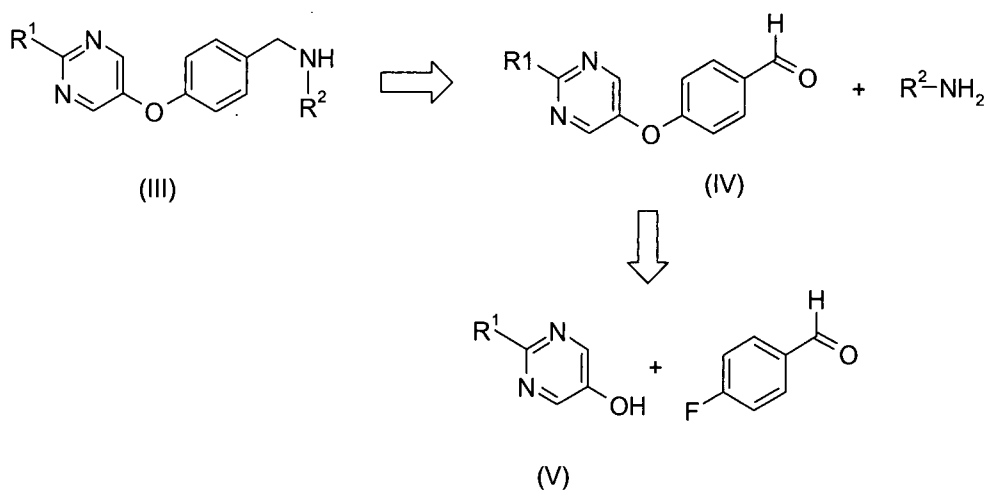
15

En los procesos anteriores, los grupos de salida adecuados L¹ incluyen halo, particularmente cloro o trifluorometilsulfonato. La reacción es preferiblemente realizada en un solvente o mezcla de solventes adecuado opcionalmente en presencia de una base añadida durante un período de tiempo adecuado, típicamente de 0.1 a 16 h, a 0 °C hasta la temperatura de reflujo. Típicamente los solventes tales como N,N-dimetilformamida, piridina, tetrahidrofurano, acetonitrilo, N-metilpirrolidina o diclorometano son usados. Cuando son usados, la base añadida puede ser una base orgánica tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina (DIPEA), N-metilmorfolina o piridina, o una base inorgánica tal como un carbonato de metal alcalino. La reacción típicamente se realiza a temperatura ambiente durante 0.5 a 16 h, o hasta que la reacción ha finalizado, como se determina por métodos cromatográficos o espectroscópicos. Las reacciones de sulfonil haluros con varias aminas primarias y secundarias son bien conocidas en la literatura, y las variaciones de las condiciones serán evidentes para aquellos versados en el arte.

25

Los sulfonilcloruros de la fórmula (II) donde L^1 representa cloro son divulgados en WO 2006/065215 y las referencias citadas aquí.

Las aminas de la fórmula (III) son preferiblemente formadas por alquilación reductiva de la amina primaria o amoníaco, R^2-NH_2 , con un 4-(pirimidin-5-iloxi)-benzaldehído de la fórmula (IV) usando condiciones estándares las cuales serán fácilmente aparentes para aquellos versados en el arte. Típicamente, el aldehído (IV) es refluído con un exceso de la amina R^2-NH_2 en un solvente tal como etanol durante 1 a 2 horas. La amina en exceso es entonces evaporada y la imina intermedia vuelve a disolverse en etanol. La hidrogenación a presión atmosférica con paladio (0) sobre carbono durante 0.5 a 2 horas a temperatura ambiente proporcionó entonces la amina (III).



Los aldehídos de la fórmula (IV) son convenientemente formados por una reacción de sustitución aromática nucleofílica entre 4-fluoro-benzaldehído y el pirimidin-5-ol (V). Las condiciones de reacción las cuales serán fácilmente aparentes para aquellos versados en el arte, pueden involucrar el calentamiento con una base en un solvente aprótico polar tal como tetrahidrofurano, dioxano, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidina o dimetilsulfóxido. Un procedimiento típico involucra mezclar 4-fluoro-benzaldehído y un pirimidin-5-ol (V) con exceso de carbonato de potasio o tert-butoxido de potasio en N,N-dimetilformamida o N-metilpirrolidina y calentarlo a 120 °C durante alrededor de 16 horas para proporcionar el aldehído (IV).

Los pirimidin-5-oles de la fórmula (V) pueden ser preparados por varios métodos conocidos en el arte. Para una revisión exhaustiva sobre la síntesis de pirimidina, véase S. Von Angerer, Science of Synthesis, (2004), 16, 379-572. Ambas rutas son brevemente mencionadas aquí.

5

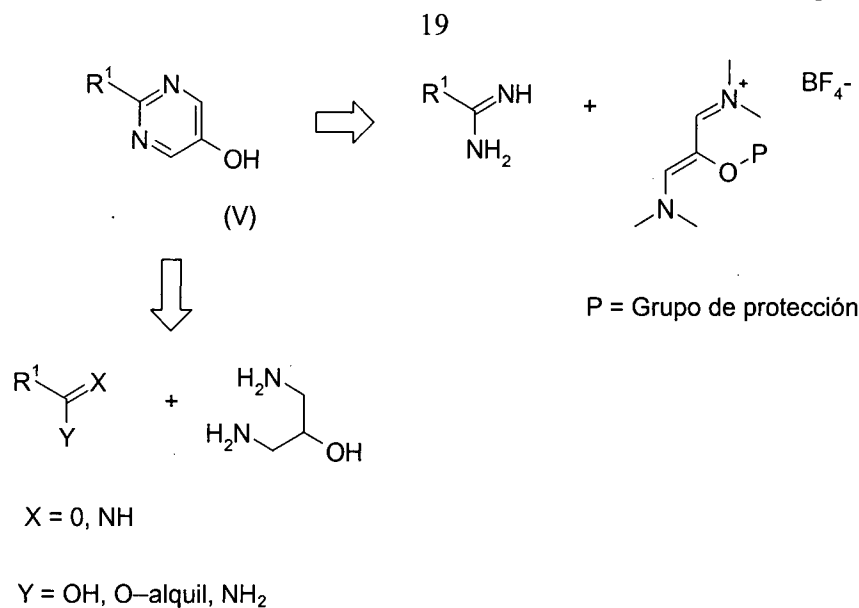
En una primera ruta, una amidina, $R^1-C(=NH)NH_2$, es condensada con una sal de N-[3-(dimetilamino)-2-hidroxiprop-2-en-1-ilideno]-N-metilmetanaminio, esencialmente como es descrito en la patente de los Estados Unidos 4 558 039. El grupo hidroxil es preferiblemente protegido, por ejemplo, como el bencil éter. Una sal adecuada es el tetrafluoroborato.

10

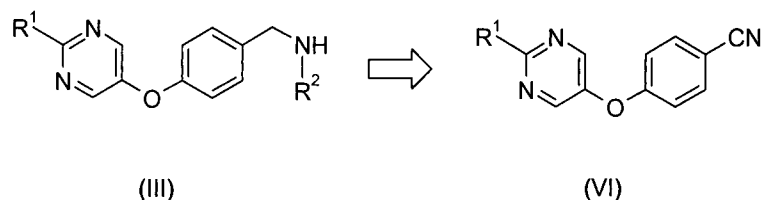
En una segunda ruta para los pirimidin-5-oles, un alquil éster, ácido o amidina es condensado con 1,3-diamino-propan-2-ol. El anillo resultante cerrado intermedio 1,4,5,6-tetrahidro-pirimidin-5-ol es entonces oxidado para dar el pirimidin-5-ol (V). Véase, por ejemplo, la patente de los Estados Unidos 5 175 166 o Hull, J. W. J.; Otterson, K.; Rhubright, D.; J. Org. Chem. 1993, 58, 520-522. Típicamente, la condensación es realizada en tolueno o xileno a temperatura de reflujo durante 5 a 24 horas con eliminación azeotrópica del agua formada. El producto intermedio tetrahidro-pirimidina es finalmente aislado como una sal, tal como una sal de hidrocloreuro. La oxidación es típicamente alcanzada usando nitrobenceno en exceso y una base, tal como metóxido de sodio, tert-butóxido de potasio o hidróxido de potasio, a 120 °C durante 1 a 5 horas. Cosolventes tales como tolueno o xileno pueden ser usados.

15

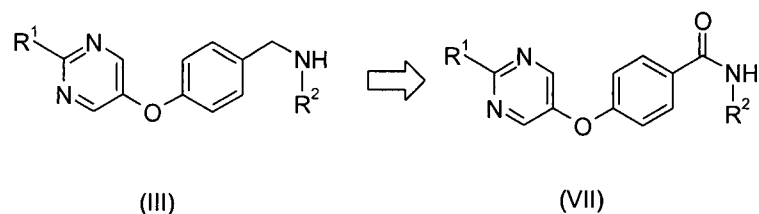
20



Las aminas de la fórmula (III) donde R² es H son convenientemente preparadas mediante la reducción de un nitrilo (VI). El nitrilo (VI) puede a su vez ser formado por una reacción de sustitución aromática nucleofílica entre un benzonitrilo 4-sustituido y un pirimidin-5-ol por un proceso análogo a aquel descrito para la formación del aldehído (IV).



Una ruta alternativa adicional para las aminas (III) involucra la reducción de una amida (VII). La amida (VII) puede a su vez ser formada por reducción del nitrilo (VI) correspondiente o un equivalente sintético de este, seguido por un procedimiento de N-protección, R²-alquilación y desprotección.



Será apreciado por aquellos versados en el arte que en los procesos de la presente invención algunos grupos funcionales potencialmente reactivos tales como los grupos

hidroxil o amino en los reactivos de partida o compuestos intermedios pueden necesitar ser protegidos por grupos de protección adecuados. Así, la preparación de los compuestos de la invención puede involucrar, en varias etapas, la adición y eliminación de uno o más grupos de protección.

5

Los grupos de protección adecuados y detalles de los procesos para añadir y eliminar tales grupos son descritos en 'Protective Groups in Organic Chemistry', editado por J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) y 'Protective Groups in Organic Synthesis', 3.ª edición, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999).

10

Los procesos específicos para la preparación de los compuestos de la fórmula (I) son divulgados en la sección de Ejemplos de la presente especificación. Tales procesos forman un aspecto de la presente invención.

15

Los materiales de partida necesarios están comercialmente disponibles, son conocidos en la literatura o pueden ser preparados usando técnicas conocidas. Los procesos específicos para la preparación de algunos materiales de partida claves son divulgados en la sección de Ejemplos de la presente especificación y tales procesos forman un aspecto de la presente invención.

20

Algunos nuevos productos intermedios son divulgados en la sección de Ejemplos de la presente especificación y tales productos intermedios forman un aspecto de la presente invención.

25

Así, en una realización, nuevas aminas de la fórmula (III) y sus sales, donde R^1 y R^2 son como se definió anteriormente, son divulgadas como productos intermedios útiles en la preparación de los compuestos de la fórmula (I).

30

Los compuestos de la fórmula (I) pueden ser convertidos en otros compuestos de la fórmula (I) usando procedimientos estándares.

Los compuestos de la invención y los productos intermedios de estos pueden ser aislados de sus mezclas de reacción y, si es necesario purificados adicionalmente, usando técnicas estándares.

- 5 Los compuestos de la invención también pueden ser administrados en conjunto con otros compuestos usados para el tratamiento de las afecciones anteriores.

Así, la invención se relaciona adicionalmente con terapias de combinación donde un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una
10 formulación o composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, es administrado al mismo tiempo o secuencialmente o como una preparación combinada con otros agentes o agente terapéutico, para el tratamiento de una o más de las afecciones enumeradas.

- 15 En particular, para el tratamiento de enfermedades inflamatorias tales como (pero no restringido a) artritis reumatoide, osteoartritis, asma, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), psoriasis, enfermedad periodontal y enfermedad inflamatoria del intestino, los compuestos de la invención pueden ser combinados con los agentes enumerados a continuación.

20

Los agentes antiinflamatorios no esteroides (en lo adelante NSAID) incluyen los inhibidores COX-1 / COX-2 de ciclo-oxigenasa no selectivos si se aplican de manera tópica o sistémica (tales como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos tales como naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, quetoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tales como
25 ácido mefenámico, indometacina, sulindac, azapropazona, pirazolonas tales como fenilbutazona, salicilatos tales como aspirina); inhibidores COX-2 selectivos (tales como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumarocoxib, parecoxib y etoricoxib); donantes de óxido nítrico que inhiben la ciclo-oxigenasa (CINOD); glucocorticoesteroides (ya sean administrados por vía tópica, oral, intramuscular, intravenosa, o intraarticular);
30 metotrexato; leflunomida; hidroxiclороquina; d-penicilamina; auranofina u otras preparaciones de oro orales o parenterales; analgésicos; diacereina; terapias intraarticulares tales como derivados de ácido hialurónico; y suplementos nutricionales tales como glucosamina.

La presente invención se relaciona adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, junto con una citoquina o agonista o antagonista de la función de la citoquina, (incluyendo agentes que actúan en las vías de señalización de la citoquina tales como los moduladores del sistema SOCS) incluyendo los interferones alfa, beta, y gamma; factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-1); interleuquinas (IL) incluyendo IL1 a 23, y antagonistas de la interleuquina o inhibidores tales como anakinra; factor de necrosis del tumor alfa (TNF- α) inhibidores tales como anticuerpos monoclonales anti-TNF (por ejemplo infliximab; adalimumab, y CDP-870) y antagonistas del receptor TNF incluyendo moléculas de inmunoglobulina (tales como etanercept) y agentes de bajo peso molecular tales como pentoxifilina.

Además la invención se relaciona con una combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con un anticuerpo monoclonal dirigido a los linfocitos B (tal como CD20 (rituximab), MRA-aIL16R y linfocitos T, CTLA4-Ig, HuMax Il-15).

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

La presente invención se relaciona adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un inhibidor de la biosíntesis del leucotrieno, inhibidor de la 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonista de la proteína de activación de la 5-lipoxigenasa (FLAP) tal como zileutón; ABT-761; fenleutón; tepoxalin; Abbott-79175; Abbott-85761; una N-(5-sustituida)-tiofeno-2-alquilsulfonamida; 2,6-di-tert-butilfenolhidrazonas; un metoxitetrahidropirano tal como Zeneca ZD-2138; el compuesto SB-210661; un compuesto piridinil-sustituido 2-cianonaftaleno tal como L-739,010; un compuesto 2-cianoquinolina tal como L-746,530; o un compuesto indol o quinolina tal como MK-591, MK-886, y BAY x 1005.

La presente invención se relaciona adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un antagonista del receptor para los leucotrienos (LT) B4, LTC4, LTD4, y LTE4 seleccionados del grupo que consiste en el fenotiacin-3-1s tal como L-651,392; compuestos amidino tales como CGS-25019c; 5 benzoxalaminas tales como ontazolast; bencenocarboximidamidas tales como BIIL 284/260; y compuestos tales como zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A), y BAY x 7195.

La presente invención se relaciona adicionalmente con la combinación de un compuesto de 10 la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE) tal como una metilxantanina incluyendo teofilina y aminofilina; un inhibidor de la isoenzima PDE selectivo incluyendo un inhibidor PDE4, un inhibidor de la isoforma PDE4D, o un inhibidor de PDE5.

15 La presente invención se relaciona adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un antagonista del receptor de la histamina tipo 1 tal como cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, acrivastina, terfenadina, astemizol, azelastina, levocabastina, clorfeniramina, prometazina, ciclizina, o mizolastina; aplicada de manera oral, tópica o parenteral.

20 La presente invención se relaciona adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un inhibidor de la bomba de protones (tal como omeprazol) o un antagonista del receptor de la histamina tipo 2 gastroprotector.

25 La presente invención se relaciona adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un antagonista del receptor tipo 4 de la histamina.

30 La presente invención se relaciona adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un agente simpatomimético vasoconstrictor agonista del adrenoceptor alfa-1/alfa-2, tal como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina, hidrocloreuro de nafazolina,

hidrocloruro de oximetazolina, hidrocloruro de tetrahidrozolina, hidrocloruro de xilometazolina, hidrocloruro de tramazolina o hidrocloruro de etilnorepinefrina.

La presente invención se relaciona adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un agente anticolinérgico incluyendo antagonistas del receptor muscarínico (M1, M2, y M3) tales como atropina, hioscina, glicopirrolato, bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, pirenzepina o telenzepina.

La presente invención se relaciona adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un agonista del adrenoceptor beta (incluyendo beta receptores subtipos 1–4) tal como isoprenalina, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, bitolterol mesilato, o pirbuterol, o un enantiómero quiral de este.

La presente invención se relaciona adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y una cromona, tal como cromoglicato de sodio o nedocromil sodio.

La presente invención se relaciona adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con un glucocorticoide, tal como flunisolida, acetónita de triamcinolona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, furoato de mometasona o ciclesonida.

La presente invención se relaciona adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con un agente que modula un receptor de la hormona nuclear tal como PPAR.

La presente invención se relaciona adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, junto con una inmunoglobulina (Ig) o preparación de Ig o un antagonista o anticuerpo que modula la función Ig tal como anti-IgE (por ejemplo omalizumab).

La presente invención se relaciona adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con otro agente antiinflamatorio aplicado de manera sistémica o tópica, tal como talidomida o un derivado de este, un retinoide, diltanol o calcipotriol.

5

La presente invención se relaciona adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con combinaciones de aminosalicilatos y sulfapiridina tal como sulfasalazina, mesalazina, balsalazidea, y olsalazina; y agentes inmunomoduladores tales como las tiopurinas, y corticoesteroides tales como budesonida.

10

La presente invención se relaciona adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, junto con un agente antibacteriano tal como un derivado de la penicilina, una tetraciclina, un macrólido, una beta-lactama, una fluoroquinolona, metronidazol, un aminoglicósido inhalado; un agente antiviral que incluye aciclovir, famciclovir, valaciclovir, ganciclovir, cidofovir, amantadina, rimantadina, ribavirin, zanamavir y oseltamavir; un inhibidor de proteasa tal como indinavir, nelfinavir, ritonavir, y saquinavir; un inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido tal como didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina o zidovudina; o un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido tal como nevirapina o efavirenz.

15

20

La presente invención se relaciona adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con un agente cardiovascular tal como un bloqueador del canal de calcio, un bloqueador del adrenoceptor beta, un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (ACE), un antagonista del receptor de la angiotensina 2; un agente de reducción de lípidos tal como una estatina o un fibrato; un modulador de la morfología celular de la sangre tal como pentoxifilina; un trombolítico o un anticoagulante tal como un inhibidor de la agregación plaquetaria.

25

La presente invención se relaciona adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con un agente del CNS tal como un antidepresivo (tal como sertralina), un fármaco anti-Parkinsoniano (tal como deprenil, L-dopa, ropinirol, pramipexol, un inhibidor MAOB tal como selegina y

30

rasagilina, un inhibidor comP tal como tasmar, un inhibidor A-2, un inhibidor de la reabsorción de dopamina, un antagonista de NMDA, un agonista de la nicotina, un agonista de la dopamina o un inhibidor de la sintasa óxido nítrico neuronal), o un fármaco anti-Alzheimer tal como donepezil, rivastigmina, tacrina, un inhibidor COX-2, propentofilina o metrifonato.

La presente invención se relaciona adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, con un agente para el tratamiento del dolor agudo o crónico, tal como un analgésico que actúa centralmente o periféricamente (por ejemplo un opioide o derivado del mismo), carbamazepina, fenitoina, valproato de sodio, amitriptilina u otros agentes antidepresivos, paracetamol, o un agente antiinflamatorio no esteroide.

La presente invención se relaciona adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, junto con un agente anestésico local aplicado de manera parenteral o tópica (incluyendo inhalado) tal como lignocaína o un derivado de este.

Un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede también ser usado en combinación con un agente antiosteoporosis incluyendo un agente hormonal tal como raloxifeno, o un bifosfonato tal como alendronato.

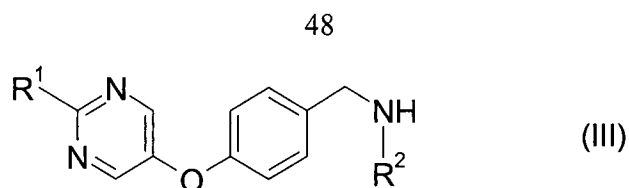
La presente invención se relaciona adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, junto con un: (i) inhibidor de triptasa; (ii) antagonista del factor de activación plaquetario (PAF); (iii) inhibidor de la enzima de conversión de la interleuquina (ICE); (iv) inhibidor IMPDH; (v) inhibidores de la molécula de adhesión incluyendo antagonistas de VLA-4; (vi) catepsina; (vii) inhibidor de la quinasa tal como un inhibidor de la tirosina quinasa (tal como Btk, Itk, Jak3 o MAP, por ejemplo Gefitinib o Imatinib mesilato), una serina / treonina quinasa (tal como un inhibidor de una quinasa MAP tal como p38, JNK, proteína quinasa A, B o C, o IKK), o una quinasa involucrada en la regulación del ciclo celular (tal como una quinasa dependiente de cilina); (viii) inhibidor de la glucosa-6 fosfato dehidrogenasa; (ix) antagonista del receptor de kinina-B.sub1. o B.sub2.; (x) agente antigota, por ejemplo

colchicina; (xi) inhibidor de la xantina oxidasa, por ejemplo alopurinol; (xii) agente uricosúrico, por ejemplo probenecid, sulfinpirazona o benzbromarona; (xiii) secretagogo de la hormona de crecimiento; (xiv) factor de crecimiento transformante (TGF β); (xv) factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF); (xvi) factor de crecimiento fibroblástico por ejemplo factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF); (xvii) factor de estimulación de la colonia de macrófago granulocito (GM-CSF); (xviii) crema capsaicina; (xix) antagonista del receptor de la taquiquinina NK.sub1. o NK.sub3. tal como NKP-608C, SB-233412 (talnetant) o D-4418; (xx) inhibidor de la elastasa tal como UT-77 o ZD-0892; (xxi) inhibidor de la enzima de conversión TNF-alfa (TACE); (xxii) inhibidor de la sintasa óxido nítrico inducida (iNOS); (xxiii) molécula homóloga al receptor quimioatrayente expresada en células TH2, (tal como un antagonista CRTH2); (xxiv) inhibidor de P38; (xxv) agente modulador de la función de los receptores similares a Toll (TLR), (xxvi) agente modulador de la actividad de los receptores purinérgicos tal como P2X7; o (xxvii) inhibidor de la activación del factor de transcripción tal como NF κ B, API, o STATS.

Un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, puede también ser usado en combinación con un agente terapéutico existente para el tratamiento de cáncer, por ejemplo, los agentes adecuados incluyen:

- (i) un fármaco antiproliferativo/antineoplásico o una combinación de estos, como es usado en oncología médica, tal como un agente alquilante (por ejemplo cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalán, clorambucil, busulfán o una nitrosourea); un antimetabolito (por ejemplo un antifolato tal como una fluoropirimidina como 5-fluorouracil o tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinosida, hidroxiurea, gemcitabina o paclitaxel); un antibiótico antitumoral (por ejemplo una antraciclina tal como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina o mitramicina); un agente antimitótico (por ejemplo un alcaloide vinca tal como vincristina, vinblastina, vindesina o vinorelbina, o un taxoide tal como taxol o taxotere); o un inhibidor de la topoisomerasa (por ejemplo una epipodofilotoxina tal como etopósido, tenipósido, amsacrina, topotecán o una camptotecina);
- (ii) un agente citostático tal como un antiestrógeno (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno o yodoxifeno), un regulador hacia abajo del receptor de estrógeno

- (por ejemplo fulvestrant), un antiandrógeno (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida o acetato de ciproterona), un antagonista LHRH o agonista LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina o buserelina), un progestógeno (por ejemplo acetato de megestrol), un inhibidor de la aromatasa (por ejemplo como anastrozol, letrozol, vorazol o exemestano) o un inhibidor de la 5 α -reductasa tal como finasteride;
- (iii) un agente que inhibe la invasión de células cancerosas (por ejemplo un inhibidor de la metaloproteínasa como marimastat o un inhibidor de la función del receptor activador de plasminógeno uroquinasa);
- (iv) un inhibidor de la función del factor de crecimiento, por ejemplo: un anticuerpo del factor de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbb2 trastuzumab, o el anticuerpo anti-erbb1 cetuximab [C225]), un inhibidor de la farnesil transferasa, un inhibidor de la tirosina quinasa o un inhibidor de la serina/treonina quinasa, un inhibidor de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo un inhibidor de la tirosina quinasa de la familia EGFR tal como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) o 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), un inhibidor de la familia del factor de crecimiento derivado de las plaquetas, o un inhibidor de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos;
- (v) un agente antiangiogénico tal como uno que inhibe los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo el anticuerpo del factor de crecimiento celular endotelial antivascular bevacizumab, un compuesto divulgado en WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 o WO 98/13354), o un compuesto que trabaja por otro mecanismo (por ejemplo linomida, un inhibidor de la función de la integrina $\alpha v \beta 3$ o una angioestatina);
- (vi) un agente dañino vascular tal como combretastatina A4, o un compuesto divulgado en WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 o WO 02/08213;
- (vii) un agente usado en la terapia antisentido, por ejemplo uno dirigido a uno de los blancos enumerados anteriormente, tal como ISIS 2503, un antiras antisentido;
- (viii) un agente usado en un método de terapia génica, por ejemplo métodos para reemplazar genes aberrantes tales como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2, GDEPT aberrantes (terapia con profármacos enzimáticos dirigido al gen) tales como aquellas que usan citosina deaminasa, timidina quinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana y

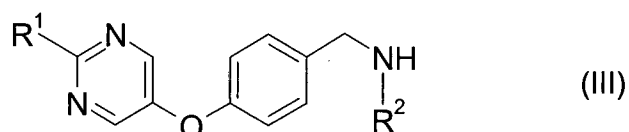


donde R^1 y R^2 son como los definidos en la fórmula (I);

y opcionalmente de ahí en adelante formar una sal farmacéuticamente aceptable de este.

5

9. Un compuesto de la fórmula (III) o una sal de este



10 donde R^1 y R^2 son como se definió en la Reivindicación 1, para su uso como un producto intermedio en la preparación de los compuestos de la fórmula (I).

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este como es reivindicado en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7 en asociación con un portador, diluyente o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

11. Un proceso para la preparación de una composición farmacéutica como es reivindicado en la Reivindicación 10 el cual comprende mezclar un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este como se definió en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7 con un portador, diluyente o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

12. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este como es reivindicado en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7 para su uso en terapia.

13. Uso de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este como es reivindicado en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7 en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una enfermedad obstructiva de las vías respiratorias.

5

14. Uso de acuerdo con la Reivindicación 13, donde la enfermedad obstructiva de las vías respiratorias es asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

15. Uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como es reivindicado en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7 en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de artritis reumatoide, osteoartritis, aterosclerosis, enfermedad periodontal o esclerosis múltiple.

16. Un método de tratar una enfermedad o afección mediada por la MMP12 que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este como es reivindicado en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7.

17. Un método de tratar una enfermedad obstructiva de las vías respiratorias que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este como es reivindicado en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7.

18. Un producto farmacéutico que comprende, en combinación, dos o más ingredientes activos incluidos un primer ingrediente activo el cual es un compuesto de la fórmula (I) como el definido en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, y uno o más ingredientes activos adicionales los cuales son seleccionados de:

- un inhibidor de la fosfodiesterasa;
- un agonista del adrenoceptor β_2 ;
- un modulador de la función del receptor de la quimoquina;
- un inhibidor de la función de la quinasa;
- un inhibidor de la proteasa;

30

- un glucocorticoide;
- un agente anticolinérgico y
- un agonista del receptor glucocorticoide no esteroide.

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- ◆ Descripción de la invención [x] 17
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

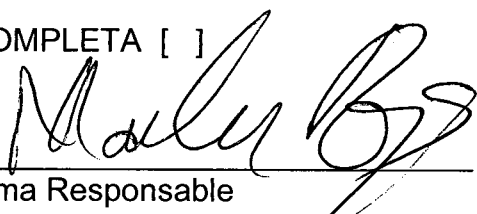
INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

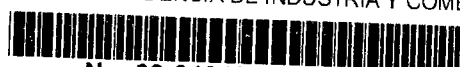
COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Fecha



No. 09-046407-00000-0000

Fecha: 2009-05-07 16:38:06 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 66

Arrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10

Conmutador: 3 82 08 40

Fax: 350 52 20

E-mail: info@sic.gov.co

www.sic.gov.co

Bogotá, D.C., Colombia

métodos para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia tales como la terapia génica resistente a múltiples fármacos; o

(ix) un agente usado en un método inmunoterapéutico, por ejemplo aproximaciones ex-vivo e in-vivo para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, tales como transfección con citoquinas como interleuquina 2, interleuquina 4 o factor de estimulación de la colonia de macrófago granulocito, métodos para disminuir la anergia de células T, métodos usando células inmunes transfectadas tales como células dendríticas transfectadas con citoquina, métodos usando líneas celulares de tumor transfectadas con citoquina y métodos usando anticuerpos antiidiotípicos.

En un aspecto, la invención proporciona un producto farmacéutico que comprende, en combinación, dos o más ingredientes activos incluyendo un primer ingrediente activo el cual es un compuesto de la fórmula (I) como el definido anteriormente, y uno o más ingrediente activos adicionales los cuales son seleccionados de:

- un inhibidor de la fosfodiesterasa;
- un agonista del adrenoceptor β_2 ;
- un modulador de la función del receptor de la quimoquina;
- un inhibidor de la función de la quinasa;
- un inhibidor de la proteasa;
- un glucocorticoide;
- un agente anticolinérgico y
- un agonista del receptor glucocorticoide no esteroide.

Los ejemplos de un inhibidor de la fosfodiesterasa son un inhibidor PDE4, incluyendo un inhibidor de la isoforma PDE4D, o un inhibidor PDE5; los ejemplos de un agonista selectivo del adrenoceptor β_2 incluyen metaproterenol, isoproterenol, isoprenalina, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, bitolterol mesilato, pirbuterol o indacaterol; los ejemplos de un antagonista del receptor muscarínico son un antagonista M1, M2 o M3, tal como un antagonista M3 selectivo tal como bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, pirenzepina o telenzepina; los ejemplos de un modulador de la función del receptor de la quimoquina son los antagonista del receptor CCR1; los ejemplos de un inhibidor de quinasa son un inhibidor de la función p38 o IKK2; los ejemplos de un inhibidor de la proteasa son un inhibidor de la neutrófilo

elastasa; los ejemplos de un glucocorticoide incluyen flunisolida, acetonida de triamcinolona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, furoato de mometasona o ciclesonida.

- 5 La presente invención será ahora explicada adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos ilustrativos.

Métodos Generales

- Los espectros ^1H NMR fueron registrados en un instrumento Varian *Inova* 400 MHz o un
10 Varian *Mercury*-VX 300 MHz. Los picos centrales de cloroformo-*d* (δ_{H} 7.27 ppm), dimetil-sulfóxido-*d*₆ (δ_{H} 2.50 ppm) o metanol-*d*₄ (δ_{H} 3.31 ppm) fueron usados como referencias internas. Las siguientes abreviaturas han sido usadas: s, singlete; br s, singlete amplio; d, doblete; dd, doble doblete; ddd, doble doble doblete; t, triplete; dt, doble triplete; q, cuartete; m, multiplete. Para multipletes el valor de la desviación química es
15 dado para el centro de la señal o como un rango. La cromatografía en capa fina analítica fue llevada a cabo en placas de gel de sílice 60 (Merck) con indicador fluorescente. La cromatografía de columna fue llevada a cabo en gel de sílice (0.040–0.063 mm, Merck) con una ligera sobrepresión (0.2–0.4 bar) aplicada a la columna. Para la HPLC preparativa una columna Kromasil KR-100-5- C_{18} (250 × 20 mm, Akzo Nobel) y mezclas de
20 acetonitrilo y agua (con 0.1 %vol ácido trifluoroacético añadido donde se indicó) a una tasa de flujo de 10 mL por minuto fueron usados. Las fracciones que contenían el compuesto deseado fueron combinadas, concentradas por evaporación rotatoria y finalmente secadas por congelación. A menos que se indique de otra manera, los materiales de partida estaban comercialmente disponibles. Todos los solventes y reactivos
25 comerciales eran de grado de laboratorio y fueron usados como se recibieron. Las operaciones fueron llevadas a cabo a temperatura ambiente, es decir, en el rango de 17 a 25 °C y bajo una atmósfera de un gas inerte tal como argón a menos que se indique de otra manera. Los tiempos de reacción pueden ser más cortos o más largos que los indicados para completar las reacciones en los Ejemplos. Las fases orgánicas de las extracciones
30 fueron secadas sobre sulfato de sodio anhidro si no se indica otra cosa y concentradas por evaporación rotatoria. Los rendimientos no fueron optimizados.

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

Instrumento *Agilent 1100*; Columna *Waters Symmetry 2.1* × 30 mm; Masa APCI; Tasa de flujo 0.7 mL/min; Longitud de onda 254 ó 220 nm; Solvente A: agua + 0.1% TFA; Solvente B: acetonitrilo + 0.1% TFA ; Gradiente 15–95% /B 2.7 min, 95% B 0.3 min.

5 El siguiente método fue usado para el análisis GC–MS:

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

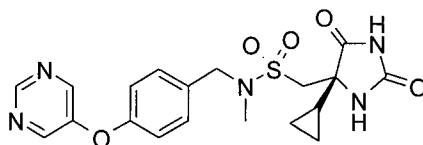
10 Abreviaturas:

DIPEA	<i>N,N</i> –diisopropiletilamina
DMF	<i>N,N</i> –dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EtOAc	etil acetato
15 EtOH	etanol
GC–MS	cromatografía gaseosa – espectroscopia de masa
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
LC–MS	cromatografía líquida – espectroscopia de masa
MeCN	acetonitrilo
20 MeOH	metanol
NMP	<i>N</i> –metilpirrolidinona
Rt	tiempo de retención
THF	tetrahidrofurano
TBME	<i>tert</i> –butil metil éter
25 TFA	ácido trifluoroacético

Ejemplo 1

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

47



N-Metil-N-([4-(pirimidin-5-iloxi)fenil]metil}amina (0.043 g, 0.20 mmol) fue agitada en NMP (1.0 mL). La mezcla fue enfriada usando un baño de agua fría y DIPEA (36 μ L, 0.22 mmol) fue añadida, seguido por la adición en forma de porciones de (4S)-(4-ciclopropil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)metanosulfonil cloruro (WO 2006/065215; 0.051 g, 0.20 mmol) durante 5 minutos. Después de 10 minutos fue añadida agua y el producto extraído tres veces con EtOAc. Los extractos fueron lavados con salmuera, secados y concentrados. El producto fue purificado por HPLC preparativa (0.1% TFA en eluyente) para dar 0.057 g (66%) del compuesto del título como la sal del ácido trifluoroacético.

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

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0.12 – 0.26 (m, 1H), 0.35 – 0.58 (m, 3H), 1.12 – 1.22 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 3.60 (d, 2H), 4.25 (q, 2H), 7.28 (q, 4H), 7.97 (d, 1H), 8.63 (s, 2H), 9.01 (s, 1H), 10.74 (s, 1H) ppm.

15 Los materiales de partida fueron preparados como sigue:

a) 5-(Metiloxi)pirimidina

Preparado como en *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 4997–5010 en una escala de 31 mmol con un rendimiento de 47% después de la purificación.

20 ^1H NMR (CDCl₃): δ 3.93 (s, 3H), 8.42 (s, 2H), 8.86 (s, 1H) ppm.

b) Pirimidin-5-ol

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

25 ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 8.33 (s, 2H), 8.66 (s, 1H), 10.45 (s, 1H) ppm.

c) 4-(Pirimidin-5-iloxi)benzaldehído

A una solución agitada de pirimidin-5-ol (0.384 g, 4.0 mmol) en DMF (4.0 mL) fueron añadidos 4-fluorobenzaldehído (0.429 g, 4.0 mmol), metanosulfonato de sodio (0.118 g,

1.0 mmol) y carbonato de potasio (0.828 g, 6.0 mmol). La mezcla de reacción fue calentada a 120 °C durante 3 horas, enfriada hasta la temperatura ambiente, tratada con agua y extraída tres veces con TBME. Los extractos fueron lavados con salmuera, secados y concentrados. La cromatografía de columna dio 0.523 g (43%) del compuesto del
5 subtítulo.

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

¹H NMR (CDCl₃): δ 7.15 (dd, 2H), 7.93 (dt, 2H), 8.58 (s, 2H), 9.13 (s, 1H), 9.98 (s, 1H) ppm.

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

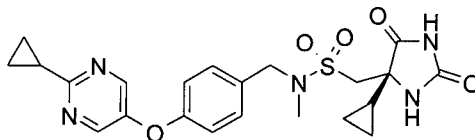
4-(Pirimidin-5-iloxi)benzaldehído (0.344 g, 1.7 mmol) fue agitado con 33% metilamina en EtOH (30 mL) a reflujo durante 3 horas y luego concentrado. El residuo fue disuelto en MeOH y tratado con borohidruro de sodio (0.195 g, 5.2 mmol) durante 1 hora y agitado durante 1 hora adicional. Agua fue añadida y el producto fue extraído tres veces con
15 EtOAc. Las fases orgánicas fueron combinadas, lavadas con salmuera, secadas y concentradas para dar 0.267 g (100%) del producto que fue usado sin purificación adicional.

APCI-MS m/z: 216 (M+1).

¹H NMR (CDCl₃): δ 2.38 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 6.94 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 8.38 (d, 2H),
20 8.87 (s, 1H) ppm.

Ejemplo 2

25 1-[(4S)-4-Ciclopropil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il]-N-([4-[(2-ciclopropilpirimidin-5-il)oxi]fenil]metil)-N-metilmetanosulfonamida



{4-[(2-Ciclopropilpirimidin-5-il)oxi]bencil}metilamina dihidrocloruro crudo (0.115 g, 0.35 mmol) fue disuelto en NMP (2.0 mL), THF (2.0 mL) y DIPEA (0.30 mL, 1.8 mmol) para formar una solución amarilla. (4S)-(4-Ciclopropil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)metanosulfonil cloruro (WO 2006/065215; 0.070 g, 0.28 mmol) fue añadido en forma de porciones durante 5 minutos y la mezcla de reacción fue agitada durante 1 hora. El solvente fue eliminado por evaporación y el residuo fue diluido con agua y extraído dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y concentradas. El producto crudo fue purificado por HPLC, usando un gradiente de 35 minutos de 20% a 90% MeCN en agua para dar 0.081 g (61% de rendimiento) del compuesto del título como un polvo incoloro.

APCI-MS m/z 472.1 (M+1); Rt = 1.93 min.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 0.14–0.24 (m, 1H), 0.33–0.57 (m, 3H), 0.96 (m, 2H), 1.03 (m, 2H), 1.15 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 3.44 (d, 1H), 3.75 (d, 1H), 4.23 (q, 2H), 7.09 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.96 (s, 1H), 8.45 (s, 2H), 10.74 (s, 1H) ppm.

Los materiales de partida fueron preparados como sigue:

a) 5-(Benciloxi)-2-ciclopropilpirimidina

El compuesto del subtítulo fue sintetizado usando el método descrito en la patente de los Estados Unidos 4 558 039, comenzando a partir de ciclopropilcarbamidina hidrocloreuro. LC-APCI-MS m/z 227.0 (M+1); Rt = 2.36 min.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 0.86–0.99 (m, 4H), 2.14 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 7.31–7.47 (m, 5H), 8.44 (s, 2H) ppm.

b) 2-Ciclopropilpirimidin-5-ol

5-(Benciloxi)-2-ciclopropilpirimidina (4.0 g, 18 mmol) fue disuelta en MeOH (100 mL) y 10% paladio sobre carbono (0.170 g) fue añadido. La mezcla fue hidrogenada a temperatura ambiente y presión de 1.013 bar durante la noche. La filtración y la concentración dieron un producto crudo que fue filtrado a través de una columna corta de gel de sílice usando 5% MeOH-EtOAc como eluyente. La evaporación del solvente dio 1.3 g (54% de rendimiento) del compuesto del subtítulo como un sólido incoloro.

GC-MS m/z 136.0 M^+ (41% de intensidad relativa) 135.0 (100% de intensidad relativa); Ta = 7.36 min.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ 0.80–0.96 (m, 4H), 2.09 (m, 1H), 8.17 (s, 2H), 10.02 (s, 1H) ppm.

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

5 2-Ciclopropilpirimidin-5-ol (0.272 g, 2.0 mmol), 4-fluorobenzaldehído (0.22 mL, 2.1 mmol) y carbonato de potasio (0.414 g, 3.0 mmol) en DMF seco (2.0 mL) fueron calentados hasta 120 °C en un tubo sellado durante 3 horas. La lechada fue diluida con agua y extraída dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas tres veces con agua y salmuera, secadas, filtradas y concentradas para dar un aceite amarillo.

10 La purificación por cromatografía de columna usando 20 g de sílice y un gradiente de 0% a 50% EtOAc-heptanos como eluyente dio 0.478 g (99% de rendimiento) del compuesto del subtítulo como un aceite incoloro.

LC-APCI-MS *m/z* 241.1 (M+1); *R*_t = 1.98 min.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1.04–1.17 (m, 4H), 2.30 (m, 1H), 7.07 (d, 2H), 7.88 (d, 2H), 8.40 (s, 15 2H), 9.94 (s, 1H) ppm.

d) {4-[(2-Ciclopropilpirimidin-5-il)oxi]bencil}metilamina dihidrocloruro

A una solución de 4-[(2-ciclopropilpirimidin-5-il)oxi]benzaldehído (0.240 g, 1.0 mmol) en MeCN (0.50 mL) fue añadida metilamina 2M en THF (2.0 mL, 4.0 mmol) seguido por borohidruro de sodio (0.120 g, 3.2 mmol) y MeCN (0.50 mL). La lechada fue agitada durante 30 minutos. Los solventes fueron eliminados por evaporación, agua fue añadida y la mezcla fue extraída con EtOAc. La fase orgánica fue lavada con salmuera y evaporada sobre gel de sílice. Este gel fue aplicado sobre una columna de 20 g de gel de sílice. La cromatografía de columna usando un gradiente de 10% a 60% EtOAc en heptanos eluyó las impurazas. La elución con 10% MeOH en EtOAc (100 mL) seguido por 5% NH₃ concentrado en MeOH (100 mL) dio el producto en las fracciones básicas. Estas fracciones fueron combinadas, concentradas y redisueltas en agua. El pH fue ajustado hasta 13 a 14 usando una solución de hidróxido de sodio y la mezcla fue extraída varias veces con EtOAc. Los extractos orgánicos fueron lavados con salmuera, secados sobre carbonato de potasio, filtrados y concentrados para dar un residuo aceitoso. Este aceite fue disuelto en EtOAc y un exceso de una solución de 1.5M de cloruro de hidrógeno en EtOAc fue añadido. El solvente fue eliminado por evaporación para dar 0.186 g (56% de rendimiento)

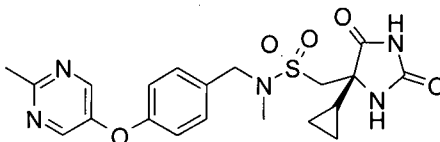
del compuesto crudo del subtítulo. La sal obtenida fue 93.9% pura y fue usada sin purificación adicional.

LC-APCI-MS m/z 256.1 (M+1- 2 HCl); Rt = 1.49 min.

¹H-NMR (CD₃OD): δ 1.21-1.44 (m, 4H), 2.36 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 4.22 (s, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 8.72 (s, 2H) ppm.

Ejemplo 3

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



Preparado como en el Ejemplo 1 pero comenzando a partir de N-metil-1-{4-[(2-metilpirimidin-5-il)oxi]fenil}metanamina en una escala de 0.50 mmol con un rendimiento de 61% después de la purificación.

APCI-MS m/z 446 (M+1).

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 0.13 - 0.24 (m, 1H), 0.33 - 0.57 (m, 3H), 1.15 (ddd, 1H), 2.61 (d, 3H), 2.66 (s, 3H), 3.60 (dd, 2H), 4.23 (dd, 2H), 7.11 (dd, 2H), 7.35 (dd, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.52 (s, 2H), 10.74 (s, 1H) ppm.

Los materiales de partida fueron preparados como sigue:

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

Preparado como en el Ejemplo 2(a) en una escala de 15 mmol con un rendimiento de 73% después de la purificación.

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

¹H NMR (CDCl₃): δ 2.67 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 7.31 - 7.50 (m, 5H), 8.37 (s, 2H) ppm.

b) 2-Metilpirimidin-5-ol

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

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8.10 (s, 2H), 2.50 (s, 3H) ppm.

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

Preparado como en el Ejemplo 1(c) en una escala de 11 mmol con un rendimiento de 22% después de la purificación.

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

^1H NMR (CDCl_3): δ 2.78 (s, 3H), 7.11 (dd, 2H), 7.91 (dd, 2H), 8.49 (s, 2H), 9.97 (s, 1H)

10 ppm.

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

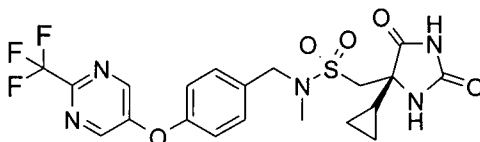
Preparado como en el Ejemplo 1(d) en una escala de 2.4 mmol con un rendimiento de 82% después de la purificación.

APCI-MS m/z 228 (M+1).

15 ^1H NMR (CDCl_3): δ 2.46 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 6.98 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 8.38 (s, 2H) ppm.

Ejemplo 4

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



25

Preparado como en el Ejemplo 1 pero comenzando a partir de N-metil-N-[(4-{2-(trifluorometil)pirimidin-5-il}oxi)fenil]metil]amina en una escala de 0.60 mmol con un rendimiento de 7.5% después de la purificación.

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

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 0.14 – 0.25 (m, 1H), 0.46 (m, 3H), 1.16 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 3.47 (d, 3H), 3.77 (d, 1H), 4.28 (m, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.98 (br s, 1H), 8.81 (s, 2H), 10.75 (br s, 1H) ppm.

5 Los materiales de partida fueron preparados como sigue:

a) 2-(Trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidropirimidin-5-ol hidrocloreto

La base libre fue preparada como se describe en la patente de los Estados Unidos 5 175 166 en una escala de 114 mmol. El producto crudo fue disuelto en propan-2-ol, tratado con 6M cloruro de hidrógeno en propan-2-ol y el producto filtrado como cristales blancos con un rendimiento de 86%.

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

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 3.39 (d, 2H), 3.51 (d, 2H), 4.25 (q, 1H), 6.32 (s, 1H), 12.11 (s, 1H) ppm.

15

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

2-(Trifluorometil)-1,4,5,6-tetrahidropirimidin-5-ol (4.20 g, 25 mmol) fue agitado en nitrobenzeno a 90 °C. Metóxido de sodio (5.4 g, 100 mmol) fue disuelto en metanol (75 ml) y añadido en forma de porciones a la mezcla de reacción, y se permitió al metanol destilar antes de la próxima adición. La mezcla de reacción fue luego calentada hasta 121 °C durante una hora, enfriada, agitada con agua (150 ml), la fase orgánica separada y la fase acuosa lavada con etil acetato (2 x 100 ml). La fase acuosa fue ajustada hasta pH 4.0 con ácido clorhídrico acuoso 6M, extraída con etil acetato (2 x 100 ml), secada y evaporada para dar 2.53 g (61.7%) de un producto de color naranja que fue usado sin purificación adicional.

25

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

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 8.54 (s, 2H), 11.48 (s, 1H) ppm.

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

30 Preparado como en el Ejemplo 1(c) en una escala de 5.0 mmol con un rendimiento de 74%.

GC-MS m/z = 268 (M⁺).

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 7.44 (d, 2H), 7.99 (d, 2H), 8.95 (s, 2H), 9.97 (d, 1H) ppm.

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

4-{[2-(Trifluorometil)pirimidin-5-il]oxi}benzaldehído fue agitado con 33% metilamina en 95% etanol (30 mL) a reflujo durante 1 hora y luego concentrado. El residuo fue re-

disuelto en 95% etanol, 10 % paladio/carbono fue añadido, y la mezcla fue hidrogenada a

temperatura ambiente bajo presión atmosférica durante 30 minutos. La reacción fue

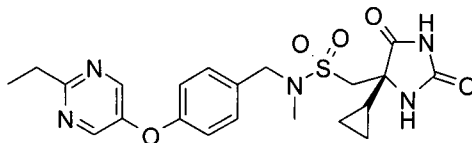
realizada en una escala de 5.0 mmol con un rendimiento de 95%.

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

¹H NMR (CDCl₃): δ 2.49 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 5.30 (s, 1H), 7.08 (dd, 2H), 7.43 (dd, 2H), 8.53 (s, 2H) ppm.

Ejemplo 5

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



Preparado como en el Ejemplo 1 pero comenzando a partir de [4-(2-etilpirimidin-5-iloxi)bencil]metilamina en una escala de 1.6 mmol con un rendimiento de 37% después de la purificación.

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

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0.12 – 0.28 (m, 1H), 0.35 – 0.58 (m, 3H), 1.08 – 1.20 (m, 1H), 1.28 (t, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.90 (q, 2H), 3.44 (d, 1H), 3.75 (d, 1H), 4.23 (dd, 2H), 7.14 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.55 (s, 2H), 10.74 (s, 1H) ppm.

Los materiales de partida fueron preparados como sigue:

a) 2-Etilpirimidin-5-ol

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

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

¹H NMR (CDCl₃): δ 1.25 (t, 3H), 2.8 (q, 2H), 8.28 (s, 2H), 11.3 (br s, 1H) ppm.

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

Preparado como en el Ejemplo 1(c) en una escala de 2.0 mmol con un rendimiento de 83% después de la purificación.

APCI-MS m/z 229.1 (M+1).

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 1.31 (t, 3H), 2.94 (q, 2H), 7.24 (dd, 2H), 7.96 (d, 2H), 8.70 (s, 2H), 9.96 (s, 1H) ppm.

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

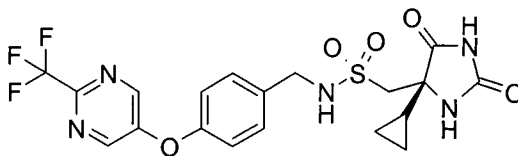
Preparado como en el Ejemplo 1(d) en una escala de 1.6 mmol con un rendimiento de 83% después de la purificación.

APCI-MS m/z: 244.1 (M+1).

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 1.25 (t, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.86 (q, 2H), 3.58 (s, 2H), 7.01 (dd, 2H), 7.31 (d, 2H), 8.48 (s, 2H) ppm.

Ejemplo 6

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



Preparado como en el Ejemplo 1 pero comenzando a partir de (4-{[2-(trifluorometil)pirimidin-5-il]oxi}fenil)metil]amina en una escala de 0.26 mmol con un rendimiento de 75% después de la purificación.

APCI-MS m/z 486.1 (M+1).

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 0.14 – 0.25 (m, 1H), 0.46 (m, 3H), 1.16 (m, 1H), 3.25 (d, 1H), 3.62 (d, 1H), 4.28 (m, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.76 (t, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.81 (s, 2H), 10.75 (br s, 1H) ppm.

Los materiales de partida fueron preparados como sigue:

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

Preparado como en el Ejemplo 1(c) a partir de 2-ciclopropilpirimidin-5-ol y 4-fluoro-
5 benzonitrilo en una escala de 6.1 mmol con un rendimiento de 55%.

GC-MS $m/z = 265.1$ (M^+).

b) 4-{[2-(Trifluorometil)pirimidin-5-il]oxi}bencilamina hidrocioruro

4-{[2-(Trifluorometil)pirimidin-5-il]oxi}benzonitrilo fue hidrogenado en 1:1

10 HOAc:EtOH con 10% Pd/C. El producto crudo fue purificado por HPLC usando un
gradiente de 25 minutos de 10% a 70% MeCN-agua/TFA 0.1% para dar el compuesto del
subtítulo.

APCI-MS m/z 270.1 ($M+1$).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 4.8 (q, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.56 (d, 2H), 8.18 (b, 3H), 8.79 (s, 1H)

15 ppm.

Ejemplo Farmacológico**Ensayo de Enzimas Aisladas****MMP12**

- 5 El dominio catalítico de la MMP12 humana recombinante puede ser expresado y purificado como es descrito por Parkar A.A. y otros, (2000), Protein Expression and Purification, 20, 152. La enzima purificada puede ser usada para monitorizar los inhibidores de la actividad como sigue: La MMP12 (50 ng/ml concentración final) es incubada durante 60 minutos a temperatura ambiente con el sustrato sintético Mca-Pro-
- 10 Cha-Gly-Nva-His-Ala-Dpa-NH₂ (10 μM) en buffer de ensayo (0.1M buffer "Tris-HCl" (marca comercial), pH 7.3 con 0.1M NaCl, 20mM CaCl₂, 0.020 mM ZnCl y 0.05% (p/v) detergente "Brij 35" (marca comercial)) en presencia (10 concentraciones) o ausencia de inhibidores. La actividad es determinada midiendo la fluorescencia a λ_{ex} 320 nm y λ_{em} 405 nm. El porcentaje de inhibición es calculado como sigue:
- 15 % Inhibición es igual a la [Fluorescencia_{más inhibidor} - Fluorescencia_{anterior}] dividido por la [Fluorescencia_{menos inhibidor} - Fluorescencia_{anterior}].

MMP8

- Pro-MMP8 purificado es comprado a Calbiochem. La enzima (a 10 μg/ml) es activada por acetato p-amino-fenil-mercurico (APMA) a 1 mM durante 2.5 h, 35 °C. La enzima
- 20 activada puede ser usada para monitorizar los inhibidores de actividad como sigue: La MMP8 (200 ng/ml concentración final) es incubada durante 90 minutos a 35 °C (80% H₂O) con el sustrato sintético Mca-Pro-Cha-Gly-Nva-His-Ala-Dpa-NH₂ (12.5 μM) en buffer de ensayo (0.1M buffer "Tris-HCl" (marca comercial), pH 7.5 con 0.1M NaCl,
- 25 30mM CaCl₂, 0.040 mM ZnCl y 0.05% (p/v) detergente "Brij 35" (marca comercial)) en presencia (10 concentraciones) o ausencia de inhibidores. La actividad es determinada midiendo la fluorescencia a λ_{ex} 320 nm y λ_{em} 405 nm. El porcentaje de inhibición es calculado como sigue:
- % Inhibición es igual a la [Fluorescencia_{más inhibidor} - Fluorescencia_{anterior}] dividido por
- 30 la [Fluorescencia_{menos inhibidor} - Fluorescencia_{anterior}].

MMP9

El dominio catalítico de la MMP9 humana recombinante fue expresado y luego purificado por cromatografía de columna con quelato de Zn seguido por cromatografía de columna de afinidad hidroxamato. La enzima puede ser usada para monitorizar los inhibidores de actividad como sigue: La MMP9 (5 ng/ml concentración final) es incubada durante 30 minutos a RT con el sustrato sintético Mca-Pro-Cha-Gly-Nva-His-Ala-Dpa-NH₂ (5 μM) en buffer de ensayo (0.1M buffer "Tris-HCl" (marca comercial), pH 7.3 con 0.1M NaCl, 20mM CaCl₂, 0.020 mM ZnCl y 0.05% (p/v) detergente "Brij 35" (marca comercial)) en presencia (10 concentraciones) o ausencia de inhibidores La actividad es determinada midiendo la fluorescencia a λ_{ex} 320 nm y λ_{em} 405 nm. El porcentaje de inhibición es calculado como sigue:

% Inhibición es igual a la $[\text{Fluorescencia}_{\text{más inhibidor}} - \text{Fluorescencia}_{\text{anterior}}]$ dividido por la $[\text{Fluorescencia}_{\text{menos inhibidor}} - \text{Fluorescencia}_{\text{anterior}}]$.

MMP14

El dominio catalítico de la MMP14 humana recombinante puede ser expresado y purificado como es descrito por Parkar A.A. y otros, (2000), Protein Expression and Purification, 20, 152. La enzima purificada puede ser usada para monitorizar los inhibidores de actividad como sigue: MMP14 (10 ng/ml concentración final) es incubada durante 60 minutos a temperatura ambiente con el sustrato sintético Mca-Pro-Cha-Gly-Nva-His-Ala-Dpa-NH₂ (10 μM) en buffer de ensayo (0.1M buffer "Tris-HCl" (marca comercial), pH 7.5 con 0.1M NaCl, 20mM CaCl₂, 0.020 mM ZnCl y 0.05% (p/v) detergente "Brij 35" (marca comercial)) en presencia (5 concentraciones) o ausencia de inhibidores. La actividad es determinada midiendo la Fluorescencia a λ_{ex} 320 nm y λ_{em} 405 nm. El porcentaje de inhibición es calculado como sigue: % Inhibición es igual a la $[\text{Fluorescencia}_{\text{más inhibidor}} - \text{Fluorescencia}_{\text{anterior}}]$ dividido por la $[\text{Fluorescencia}_{\text{menos inhibidor}} - \text{Fluorescencia}_{\text{anterior}}]$.

Un protocolo para probar contra otras metaloproteinasas de la matriz, incluyendo la MMP9, usando pro MMP expresado y purificado es descrito, por ejemplo, por C. Graham Knight y otros, (1992) FEBS Lett., 296(3), 263–266.

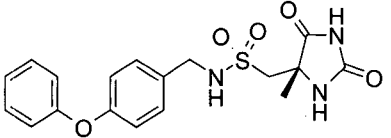
MMP19

El dominio catalítico de la MMP19 humana recombinante puede ser expresado y purificado como es descrito por Parkar A.A. y otros, (2000), Protein Expression and Purification, 20:152. La enzima purificada puede ser usada para monitorizar los inhibidores de actividad como sigue: La MMP19 (40 ng/ml concentración final) es incubada durante 120 minutos a 35 °C con el sustrato sintético Mca-Pro-Leu-Ala-Nva-Dpa-Ala-Arg-NH₂ (5 μM) en buffer de ensayo (0.1M buffer “Tris-HCl” (marca comercial), pH 7.3 con 0.1M NaCl, 20mM CaCl₂, 0.020 mM ZnCl y 0.05% (p/v) detergente “Brij 35” (marca comercial)) en presencia (5 concentraciones) o ausencia de inhibidores. La actividad es determinada midiendo la Fluorescencia a λ_{ex} 320 nm y λ_{em} 405 nm. El porcentaje de inhibición es calculado como sigue: % Inhibición es igual a la [Fluorescencia_{más inhibidor} – Fluorescencia_{anterior}] dividido por la [Fluorescencia_{menos inhibidor} – Fluorescencia_{anterior}].

La siguiente tabla muestra los datos para una selección representativa de los compuestos de la presente invención en comparación con el compuesto más cercano estructuralmente divulgado en WO 02/074751. La selectividad para la inhibición de la hMMP12 sobre la hMMPx es definida como IC₅₀ (MMPx) dividido por IC₅₀ (MMP12).

Tabla

Compuesto	hMMP12 IC ₅₀ (nM)	Selectividad para la inhibición de hMMP12 sobre:			
		hMMP9	hMMP8	hMMP14	hMMP19
Ejemplo 1	19	> 525	320	> 525	> 525
Ejemplo 2	4.3	1440	2120	> 2320	> 2320
Ejemplo 3	14	857	> 628	> 7142	> 2800
Ejemplo 4	8.3	> 795	> 1168	> 3560	> 2882
Ejemplo 5	17	523	417	> 588	> 588
Ejemplo 6	63.7	1530	657	—	—

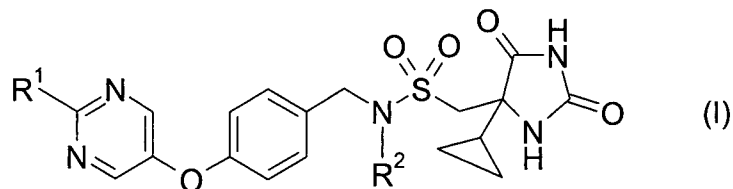
	151	261	202	> 330	> 330
---	-----	-----	-----	-------	-------

Como puede ser claramente observado a partir de los datos divulgados en la Tabla, los compuestos de la presente invención son, cuando se comparan con 1-[(4S)-4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il]-N-[(4-fenoxi)fenil]metanosulfonamida, por una parte, significativamente mucho más potentes como inhibidores de hMMP12; y por otra parte, significativamente más selectivos con respecto a la inhibición de otras hMMP, particularmente la hMMP9.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este

5



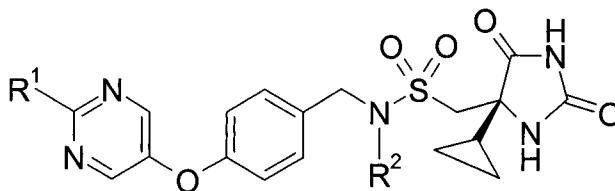
donde

R^1 representa H, CH_3 , CH_3CH_2 , CF_3 o ciclopropil; y

10 R^2 representa H o CH_3 .

2. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 que tiene la estereoquímica (4S) como es mostrado a continuación:

15



3. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 o Reivindicación 2, donde R^2 representa metil.

20

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, donde R^1 representa ciclopropil o CF_3 .

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, donde R^1 representa ciclopropil.

25

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, donde R¹ representa CF₃.

7. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 el cual es seleccionado del grupo que consiste en:

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

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

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

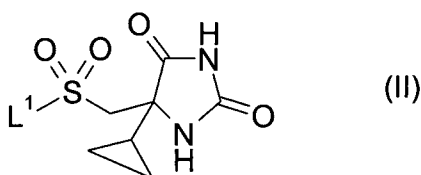
1-[(4S)-4-ciclopropil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il]-N-metil-N-(4-[(2-(trifluorometil)pirimidin-5-il)oxi]fenil)metil)metanosulfonamida;

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

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

y sales farmacéuticamente aceptables de estos.

8. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) como el definido en la Reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de este el cual comprende: reaccionar un compuesto de la fórmula (II)



donde L¹ representa un grupo de salida, con un compuesto de la fórmula (III) (o una sal de este)