



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 318 194**

(51) Int. Cl.:

C07D 213/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **03797377 .3**

(96) Fecha de presentación : **16.09.2003**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1542974**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **22.06.2005**

(54) Título: **5-(((2,3-difluorofenil)metil)tio]-7-(((1S,2S)-2-hidroxi-1-(hidroximetil)propil]amino)tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona como antagonistas de CXCR2.**

(30) Prioridad: **20.09.2002 GB 0221829**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2009

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2009

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

(72) Inventor/es: **Brough, Stephen, John y**
McInally, Thomas

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 318 194 T3

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

DESCRIPCIÓN

5-[(2,3 - difluorofenil) metil tio] - 7-[[[(1S,2S) - 2 - hidroxí - 1-(hidroximetil) propil] amino] tiazolo [4,5-*d*]pirimidin-2(3*H*)-ona como antagonista de CXCR2.

La presente invención se refiere a un compuesto de tiazolopirimidinona, a procedimientos e intermedios usados en su preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en terapia.

Las quimiocinas desempeñan un papel importante en las respuestas inmunitarias e inflamatorias en diversas enfermedades y trastornos, incluidos asma y enfermedades alérgicas, así como patologías autoinmunes tales como artritis reumatoide y aterosclerosis. Estas pequeñas moléculas secretadas son una superfamilia en crecimiento de proteínas de 8-14 kDa, caracterizadas por un motivo conservado de cuatro cisteínas. En el momento presente, la superfamilia de quimiocinas comprende tres grupos que exhiben motivos estructurales característicos, las familias Cys-X-Cys (C-X-C), Cys-Cys (C-C) y Cys-X₃-Cys (C-X₃-C). Las familias C-X-C y C-C tienen similitud de secuencia y se distinguen la una de la otra basándose en una única inserción de aminoácido entre el par proximal a NH de residuos de cisteína. La familia C-X₃-C se distingue de las otras dos familias basándose en tener una triple inserción de aminoácido entre el par proximal a NH de residuos de cisteína.

Las quimiocinas C-X-C incluyen varias potentes quimiotaxinas y activadores de neutrófilos tales como interleucina-8 (IL-8) y péptido 2 activador de neutrófilos (NAP-2).

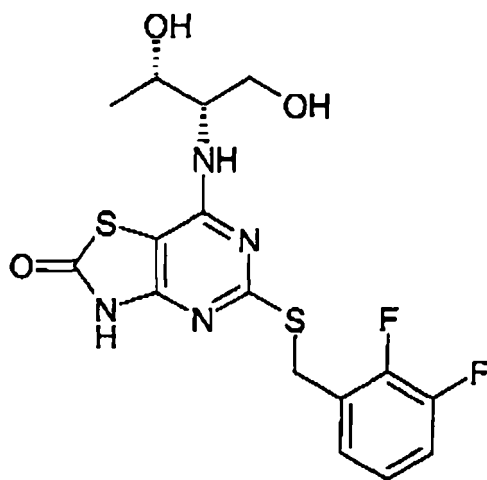
Las quimiocinas C-C incluyen potentes quimiotaxinas de monocitos y linfocitos, pero no neutrófilos. Los ejemplos incluyen las proteínas quimiotácticas humanas de los monocitos 1-3 (MCP-1, MCP-2 y MCP-3), RANTES (reguladas en la activación, expresadas en T normal y secretadas), eotaxina y las proteínas inflamatorias de macrófagos 1 α y 1 β (MIP-1 α y MIP-1 β).

La quimiocina C-X₃-C (también conocida como fractalcina) es una potente quimiotaxina y activadora de la microglía en el sistema nervioso central (SNC) así como de monocitos, células T, células NK y mastocitos.

Estudios han demostrado que las acciones de las quimiocinas están mediadas por subfamilias de receptores acoplados a la proteína G, entre los cuales se encuentran los receptores designados como 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. Estos receptores representan buenas dianas para el desarrollo de fármacos, puesto que los agentes que modulan estos receptores serían útiles en el tratamiento de trastornos y enfermedades tales como los mencionados anteriormente.

El documento WO-01/25242 da a conocer una serie de compuestos de tiazolopirimidinona útiles como antagonistas de CXCR2. Se ha encontrado sorprendentemente ahora que un compuesto dentro del alcance del documento WO-01/25242, pero no específicamente dado a conocer en éste, tiene un perfil farmacológico mejorado cuando se compara con los compuestos estructuralmente más similares del documento WO-01/25242, concretamente, Ejemplos 2 y 7.

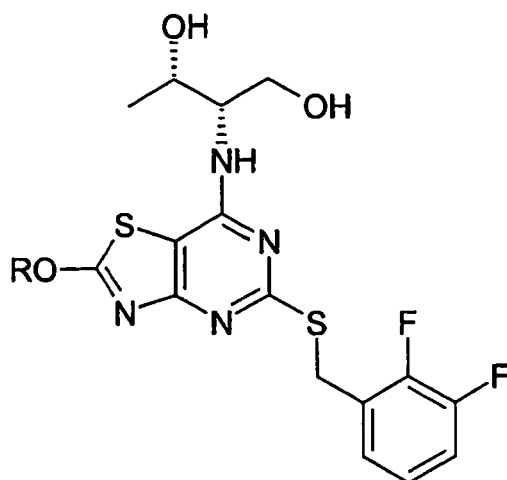
Por lo tanto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I):



(I)

El compuesto de fórmula (I) puede existir en forma tautomérica. Los tautómeros y sus mezclas también forman un aspecto de la presente invención.

Según la invención, se proporciona también un procedimiento para la preparación del compuesto (I) que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II):



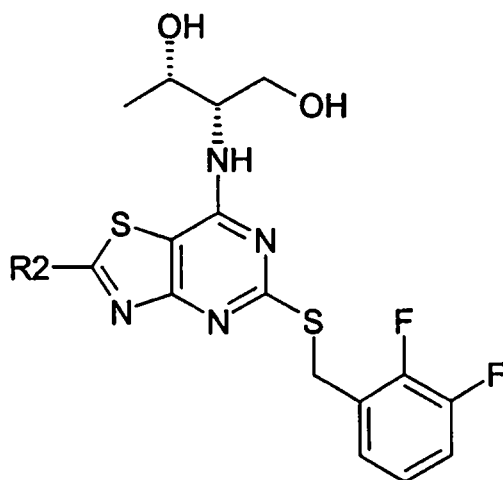
(II)

en la que R es alquilo C_{1-6} con un ácido,

y opcionalmente después de ello: formar una sal farmacéuticamente aceptable.

Preferiblemente, R es etilo o metilo, más preferiblemente metilo. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo usando dioxano y HCl. Preferiblemente, los compuestos de la invención se preparan según los procedimientos ejemplificados en esta memoria.

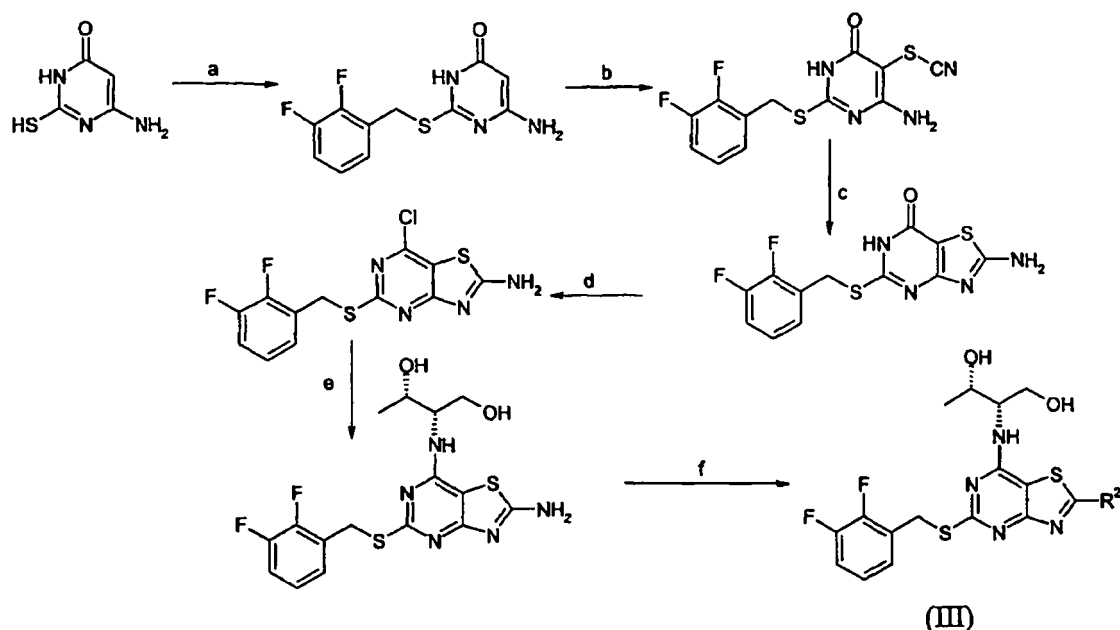
El compuesto (II) puede prepararse a partir del correspondiente compuesto de fórmula (III):



(III)

en la que R^2 es halógeno tratando con un compuesto ROH en presencia de una base. Preferiblemente, el compuesto de fórmula (III) se trata con metóxido de sodio. Preferiblemente, R^2 es cloro.

Los compuestos de fórmula (III) pueden prepararse usando la secuencia siguiente y como se describe en el documento WO-01/25242:



Los reactivos adecuados para las etapas "a" a "f" serán conocidos por los expertos en la técnica. Preferiblemente, las etapas "a" a "f" se llevan a cabo como se ejemplifica en la presente memoria.

Se cree también que los compuestos de fórmula (III) o (II) son novedosos y forman un aspecto adicional de la invención.

Los expertos en la técnica apreciarán que en los procedimientos de la presente invención puede ser necesario proteger ciertos grupos funcionales, tales como grupos hidroxilo o amino en los reactivos de partida o compuestos intermedios mediante grupos protectores. Así, la preparación del compuesto de fórmula (I) puede implicar, en una etapa apropiada, la retirada de uno o más grupos protectores. La protección y desprotección de grupos funcionales se describe de manera completa en "Protective Groups in Organic Chemistry", editado por J. W. F. McOmie, Plenum Press (1973), y "Protective Groups in Organic Synthesis", 2ª edición, T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience (1991).

El compuesto de fórmula (I) anterior se puede convertir en una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, preferiblemente una sal de adición básica tal como sodio, potasio, calcio, aluminio, litio, magnesio, zinc, benzatrina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etanolamina, etildiamina, meglumina, trometamina o procaina, o una sal de adición ácida tal como un hidrocloreuro, hidrobromuro, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, oxalato, metanosulfonato o p-toluenosulfonato.

El compuesto de fórmula (I) tiene actividad como producto farmacéutico, en particular como modulador de la actividad del receptor de quimiocina (especialmente CCR4), y se puede usar en el tratamiento (terapéutico o profiláctico) de afecciones/enfermedades en seres humanos y animales no humanos que están exacerbadas o causadas por la producción excesiva o no regulada de quimiocinas. Los ejemplos de dichas afecciones/enfermedades incluyen:

- (1) (*El tracto respiratorio*) enfermedades obstructivas de las vías respiratorias que incluyen enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); asma tal como asma bronquial, alérgico, intrínseco, extrínseco y por el polvo, particularmente asma crónico o inveterado (por ej., asma tardío e hipersensibilidad de las vías respiratorias); bronquitis; rinitis aguda, alérgica, atrófica y rinitis crónica, incluyendo rinitis caseosa, rinitis hipertrófica, rinitis purulenta, rinitis seca y rinitis medicamentosa; rinitis membranosa, incluyendo rinitis cruposa, fibrinosa y pseudomembranosa y rinitis escrofulosa; rinitis estacional, incluyendo rinitis nerviosa (rinitis polínica) o rinitis vasomotora; sarcoidosis, pulmón de granjero y enfermedades relacionadas, pulmón fibroide y neumonía intersticial idiopática;
- (2) (*Huesos y articulaciones*) artritis reumatoide, espondiloartropatías seronegativas (incluyendo espondiloartritis anquilosante, artropatía psoriásica y enfermedad de Reiter), enfermedad de Behcet, síndrome de Sjögren y esclerosis sistémica;

(3) (*Piel*) psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto y otras dermatitis eccematosas, dermatitis seborreica, liquen plano, pénfigo, pénfigo vesicular, epidermólisis ampollosa, urticaria, angiodermas, vasculitis, eritemas, eosinofilia cutánea, uveítis, alopecia areata y conjuntivitis primaveral;

(4) (*Tracto gastrointestinal*) enfermedad celíaca, proctitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, colitis indeterminada, colitis microscópica, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome del intestino irritable, diarrea no inflamatoria, alergias asociadas a la alimentación que tienen efectos remotos desde el intestino, por ejemplo, migrañas, rinitis y eccemas;

(5) (*Sistema nervioso central y periférico*) enfermedades neurodegenerativas y trastornos de demencia, p.ej. enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica y otras enfermedades neuronales motoras, enfermedad de Creutzfeldt-Jacob y otras enfermedades de priones, encefalopatía por HIV (complejo de demencia por SIDA), enfermedad de Huntington, demencia frontotemporal, demencia de cuerpos de Lewy y demencia vascular; polineuropatías, p.ej. síndrome de Guillain-Barré, polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, neuropatía motora multifocal, plexopatías; desmielinización del SNC, p.ej. esclerosis múltiple, encefalomielitis diseminada/hemorrágica aguda, y panencefalitis esclerosante subaguda; trastornos neuromusculares, p.ej. miastenia grave y síndrome de Lambert-Eaton; trastornos espinales, p.ej. paraparesis espástica tropical, y síndrome del hombre rígido: síndromes paraneoplásicos, p.ej. degeneración cerebelar y encefalomielitis; traumatismo del SNC; migraña; y apoplejía.

(6) (*Enfermedades en otros tejidos y sistémicas*) aterosclerosis, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), lupus eritematoso, lupus sistémico eritematoso, tiroiditis de Hashimoto, diabetes de tipo I, síndrome nefrótico, fascitis eosinofílica, síndrome de hiper-IgE, lepra lepromatosa, y púrpura trombocitopénica idiopática; adhesiones postoperatorias y sepsis.

(7) Apoplejía, hemorragia subaracnoidea, lesión de reperfusión en el corazón, cerebro, miembros periféricos y otros órganos.

(8) (*Rechazo de aloinjerto*) agudo y crónico, por ejemplo, después de trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel y córnea y enfermedad crónica del injerto contra el hospedador.

(9) Cánceres, especialmente carcinomas broncopulmonares no microcíticos (NSCLC), melanoma maligno, cáncer de próstata, sarcoma escamoso y metástasis tumoral.

(10) Enfermedades en las cuales la angiogénesis está asociada al aumento de niveles de quimiocina CXCR2 (por ejemplo, NSCLC, retinopatía diabética).

(11) Fibrosis quística.

(12) Quemaduras y úlceras crónicas de la piel.

(13) Enfermedades reproductivas (p.ej. trastornos de la ovulación, menstruación e implantación, parto prematuro, endometriosis).

Así, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, como se define anteriormente en la presente memoria, para uso en terapia.

Preferiblemente, el compuesto de la invención se usa para tratar enfermedades en las que el receptor de quimiocina pertenece a la subfamilia de receptores de quimiocina CXC, más preferiblemente el receptor de quimiocina diana es el receptor CXCR2.

Las afecciones particulares que pueden tratarse con el compuesto de la invención son artritis reumatoide, enfermedades en las cuales la angiogénesis está asociada con el aumento de los niveles de quimiocina CXCR2 y EPOC. Se prefiere que el compuesto de la invención sea usado para tratar la artritis reumatoide y enfermedades respiratorias.

El compuesto de fórmula (I) puede tener utilidad como antagonista del receptor CX3CR1. Se espera que dicho compuesto sea particularmente útil en el tratamiento de trastornos dentro del sistema nervioso central y periférico y otras afecciones caracterizadas por una activación de microglía y/o infiltración de leucocitos (por ejemplo, apoplejía/isquemia y traumatismo cerebral).

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

En aún otro aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente en la presente memoria, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o afecciones humanas en las que la modulación de la actividad del receptor de quimiocina es beneficiosa.

En el contexto de la presente memoria descriptiva, el término “terapia” incluye también “profilaxis”, a menos que haya indicaciones específicas de lo contrario. Los términos “terapéutico” y “terapéuticamente” deberían considerarse en consecuencia.

5 Se proporciona adicionalmente un método de tratamiento de una enfermedad mediada por quimiocina en la que la quimiocina se une a un receptor de quimiocina (especialmente CXCR2), que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), como se define anteriormente en la presente memoria.

10 La invención proporciona también un método de tratamiento de una enfermedad inflamatoria, especialmente artritis reumatoide, EPOC, enfermedad respiratoria o psoriasis, en un paciente que padece o tiene riesgo de dicha enfermedad, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente en la presente memoria.

15 Para los usos terapéuticos mencionados anteriormente, la dosis administrada variará, por supuesto, con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el trastorno indicado.

El compuesto de fórmula (I) puede usarse por sí solo, pero se administrará generalmente en forma de una composición farmacéutica en la que el compuesto de fórmula (I) (ingrediente activo) está en asociación con un coadyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferiblemente de 0,05 a 99% en peso (por ciento en peso), más preferiblemente de 0,05 a 80% en peso, aún más preferiblemente de 0,10 a 70% en peso e incluso más preferiblemente de 0,10 a 50% en peso de ingrediente activo, estando todos los porcentajes en peso basados en la composición total.

25 La presente invención proporciona también una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), como se define anteriormente en la presente memoria, en asociación con un coadyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

La invención proporciona adicionalmente un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica de la invención que comprende mezclar un compuesto de fórmula (I), como se define anteriormente en la presente memoria, con un coadyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar por vía tópica (por ejemplo, a los pulmones y/o vías respiratorias o a la piel) en forma de disoluciones, suspensiones, aerosoles de heptafluoroalcanos y formulaciones en polvo seco; o por vía sistémica, por ejemplo mediante administración oral en forma de comprimidos, cápsulas, jarabes, polvos o gránulos, o mediante administración parenteral en forma de disoluciones o suspensiones, o mediante administración subcutánea o mediante administración rectal en forma de supositorios o por vía transdérmica. Preferiblemente, el compuesto de la invención se administra por vía oral.

40 La invención se refiere adicionalmente a terapias de combinación en las que un compuesto de fórmula (I), o una composición farmacéutica o formulación que comprende un compuesto de fórmula (I), se administra conjunta o secuencialmente con terapia y/o un agente para el tratamiento de una cualquiera de asma, rinitis alérgica, cáncer, EPOC, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome del intestino irritable, osteoartritis u osteoporosis.

45 En particular, para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome del intestino irritable, EPOC, asma y rinitis alérgica, pueden combinarse los compuestos de la invención con agentes tales como inhibidores de TNF- α tales como anticuerpos monoclonales anti-TNF (tal como Remicade, CDP-870 y D₂E₇) y moléculas de inmunoglobulina receptoras de TNF (tales como Enbrel.reg.), inhibidores de COX-1 / COX-2 no selectivos (tales como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos tales como naproxeno, flubiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindaco, apazona, pirazolonas tales como fenilbutazona, salicilatos tales como aspirina), inhibidores de COX-2 (tales como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib y etoricoxib), metotrexato en baja dosis, lefunomida; ciclosonida; hidroxiclороquina, d-penicilamina, auranofina u oro parenteral u oral. Para enfermedad inflamatoria del intestino y enfermedad del intestino irritable, los agentes convenientes adicionales incluyen sulfasalazina y 5-ASA, esteroides tópicos y sistémicos, inmunomoduladores e inmunodepresores, antibióticos, probióticos y anti-integrinas.

50 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con un inhibidor de la biosíntesis de leucotrieno, inhibidor de 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonista de la proteína activadora de 5-lipoxigenasa (FLAP) tal como zileutón; ABT-761; fenleutón; tepoxalina; Abbott-79175; Abbott-85761; *N*-(5-sustituido)-tiofeno-2-alquilsulfonamidas; 2,6-di-*terc*-butilfenilhidrazonas; metoxitetrahidropiranos tales como Zeneca ZD-2138; el compuesto SB-210661; compuestos de 2-cianonaftaleno sustituidos con piridinilo tales como L-739.010; compuestos de 2-cianoquinolina tales como L-746.530; compuestos de indol y quinolina tales como MK-591, MK-886, y BAY x 1005.

65 La presente invención se refiere adicionalmente también a la combinación de un compuesto de la invención junto con un antagonista de receptor para leucotrienos LTB₄, LTC₄, LTD₄ y LTE₄ seleccionados del grupo consistente en fenotiazin-3-onas tales como L-651.392; compuestos de amidino tales como CGS-25019c; 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 refiere adicionalmente también a la combinación de un compuesto de la invención junto con un inhibidor de PDE4, que incluye inhibidores de la isoforma PDE4D.

La presente invención se refiere adicionalmente también a la combinación de un compuesto de la invención junto con antagonistas del receptor antihistamínico H₁ tales como cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, astemizol, azelastina, y clorfeniramina.

La presente invención se refiere adicionalmente también a la combinación de un compuesto de la invención junto con un antagonista del receptor H₂ gastroprotector.

La presente invención se refiere adicionalmente también a la combinación de un compuesto de la invención junto con un agente simpaticomimético vasoconstrictor agonista de adrenoceptores α_1 y α_2 tal como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, hidrocloreto de nafazolina, hidrocloreto de oximetazolina, hidrocloreto de tetrahidrozolina, hidrocloreto de xilometazolina, e hidrocloreto de etilnorepinefrina.

La presente invención se refiere adicionalmente también a la combinación de un compuesto de la invención junto con agentes anticolinérgicos tales como bromuro de ipratropio; bromuro de tiotropio; bromuro de oxitropio; pirenzepina; y telenzepina.

La presente invención se refiere adicionalmente también a la combinación de un compuesto de la invención junto con agonistas de adrenoceptores β_1 a β_4 tales como metaproterenol, isoproterenol, isoprenalina, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol, y pirbuterol; o metilxantinas, que incluyen teofilina y aminofilina; cromoglicato de sodio; o antagonista del receptor muscarínico (M1, M2 y M3).

La presente invención se refiere adicionalmente también a la combinación de un compuesto de la invención junto con un compuesto mimético del factor de crecimiento de tipo I similar a insulina (IGF-1).

La presente invención se refiere adicionalmente también a la combinación de un compuesto de la invención junto con un glucocorticoide inhalado con efectos secundarios sistémicos reducidos, tal como prednisona, prednisolona, flunisolida, acetónido de triamcinolona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona y furoato de mometasona.

La presente invención se refiere adicionalmente también a la combinación de un compuesto de la invención junto con un inhibidor de metaloproteasas matriciales (MMP), concretamente, estromelisinas, collagenasas y gelatinasas, así como agreganasas; especialmente collagenasa-1 (MMP-1), collagenasa-2 (MMP-8), collagenasa-3 (MMP-13), estromelisina-1 (MMP-3), estromelisina-2 (MMP-10), estromelisina-3 (MMP-11) y MMP-12.

La presente invención se refiere adicionalmente también a la combinación de un compuesto de la invención junto con otros moduladores de la función de receptores de quimiocinas, tales como CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia C-C); CXCR1, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (para la familia C-X-C) y CX₃CR1 para la familia C-X₃-C.

La presente invención se refiere adicionalmente también a la combinación de un compuesto de la invención junto con agentes antivíricos tales como Viracept, AZT, aciclovir y famciclovir, y compuestos antisépticos tales como Valant.

La presente invención se refiere adicionalmente también a la combinación de un compuesto de la invención junto con agentes cardiovasculares tales como bloqueantes de canales de calcio, agentes disminuidores de los lípidos tales como estatinas, fibratos, betabloqueantes, inhibidores de la Ace, antagonistas del receptor de angiotensina-2 e inhibidores de la agregación plaquetaria.

La presente invención se refiere adicionalmente también a la combinación de un compuesto de la invención junto con agentes para el SNC tales como antidepresivos (tales como sertralina), fármacos antiparkinsonianos (tales como deprenilo, L-dopa, Requip, Mirapex, inhibidores de MAOB tales como selegina y rasagilina, inhibidores de comP tales como Tasmar, inhibidores de A-2, inhibidores de la recaptación de dopamina, antagonistas de NMDA, agonistas de nicotina, agonistas de dopamina e inhibidores de óxido nítrico sintasa neuronal), y fármacos anti-Alzheimer tales como donepezilo, tacrina, inhibidores de COX-2, propentofilina o metrifonato.

La presente invención se refiere adicionalmente también a la combinación de un compuesto de la invención junto con (i) inhibidores de triptasa; (ii) antagonistas del factor activador de plaquetas (PAF); (iii) inhibidores de enzimas convertoras de interleucinas (ICE); (iv) inhibidores de IMPDH; (v) inhibidores de moléculas de adhesión, que incluyen antagonistas de VLA-4; (vi) catepsinas; (vii) inhibidores de MAP cinasas; (viii) inhibidores de la glucosa-6 fosfato deshidrogenasa; (ix) antagonistas de receptor kinina-B.sub1.- y B.sub2. y B.sub2.; (x) agentes anti-gota, por ejemplo, colquicina; (xi) inhibidores de la xantina oxidasa, por ejemplo, alopurinol; (xii) agentes uricosúricos, por ejemplo, probenecid, sulfipirazona y benzobromarona; (xiii) secretagogos de la hormona del crecimiento; (xiv) factor del crecimiento transformante (TGF β); (xv) factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF); (xvi) factor de crecimiento

de fibroblasto, por ejemplo, factor de crecimiento de fibroblasto básico (bFGF); (xvii) factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF); (xviii) crema de capsaicina; (xix) antagonistas del receptor NK₁ y NK₃ de taquikina, seleccionados del grupo que consiste en NKP-608C; SB-233412 (talnetant); y D-4418; (xx) inhibidores de elastasa seleccionados del grupo que consiste en UT-77 y ZD-0892; (xxi) inhibidores de la enzima convertidora de TNF δ (TACE); (xxii) inhibidores de la óxido nítrico sintasa inducida (iNOS) o (xxiii) molécula de quimiostatina homóloga de receptores expresada en células TH2, (antagonistas CRTH2).

Los compuestos de la invención también se pueden usar en combinación con agentes para la osteoporosis tales como roloxifeno, droloxifeno, lasofoxifeno o fosomax y agentes inmunosupresores tales como FK-506, rapamicina, ciclosporina, azatioprina y metotrexato.

Los compuestos de la invención también se pueden usar en combinación con agentes terapéuticos existentes para el tratamiento de la osteoartritis. Los agentes adecuados para usarse en combinación incluyen agentes antiinflamatorios no esteroideos estándar (en adelante AINE) tales como piroxicam, diclofenac, ácidos propiónicos tales como naproxeno, flubiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindaco, apazona, pirazolonas tales como fenilbutazona, salicilatos tales como aspirina, inhibidores de COX-2 tales como celecoxib, valdecoxib, rofecoxib y etoricoxib, analgésicos y terapias intraarticulares tales como corticosteroides y ácidos hialurónicos tales como Hyalgan y Synvisc y antagonistas del receptor P2X7.

Los compuestos de la invención también se pueden usar en combinación con agentes terapéuticos existentes para el tratamiento del cáncer. Los agentes adecuados para usarse en combinación incluyen:

- (i) Fármacos antiproliferativos/antineoplásticos y combinaciones de los mismos, como se usan en oncología médica, tales como agentes de alquilación (por ejemplo, cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalán, clorambucilo, busulfano y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo antifolatos tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina, hidroxiurea, gemcitabina y paclitaxel (Taxol®); antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomycin y mitramicina); agentes antimitóticos (por ejemplo alcaloides de la vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides como taxol y taxótero); e inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán y camptotecina);
- (ii) agentes citostáticos tales como antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno e idoxifeno), reguladores negativos de receptores de estrógenos (por ejemplo fulvestrant), antiandrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina y buserelina), progestógenos (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de aromatasas (por ejemplo como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de 5 α -reductasa tales como finasterida;
- (iii) agentes que inhiben la invasión de células cancerosas (por ejemplo inhibidores de metaloproteinasas como marimastat e inhibidores de la función del receptor del activador de plasminógeno urocinasa);
- (iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento, por ejemplo dichos inhibidores incluyen anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos del receptor del factor de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [HerceptinTM] y el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [C225]), inhibidores de farnesilo transferasa, inhibidores de tirosina cinasa e inhibidores de serina/treonina cinasa, por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo inhibidores de tirosina cinasa de la familia EGFR tales como *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), *N*-(3-etilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-*N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas y, por ejemplo, inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos;
- (v) agentes antiangiogénicos tales como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo el anticuerpo antifactor de crecimiento celular endotelial vascular bevacizumab [AvastinTM], compuestos tales como los dados a conocer en las solicitudes de patente internacional WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que funcionan mediante otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función de la integrina $\alpha v \beta 3$ y angiostatina);
- (vi) agentes que causan daño vascular, tales como combretastatina A4 y los compuestos dados a conocer en las solicitudes de patente internacional WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;
- (vii) terapias antisentido, por ejemplo aquellas que se dirigen a las dianas enumeradas anteriormente, tales como ISIS 2503, una antisentido anti-ras;
- (viii) enfoques de terapia génica que incluyen, por ejemplo, enfoques para remplazar genes aberrantes tales como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrantes, GDEPT (terapia con profármacos enzimáticos dirigidos por

genes), enfoques tales como los que utilizan citosina desaminasa, timidina cinasa o una enzima bacteriana nitrorreductasa y enfoques para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia tales como terapia génica multirresistente a fármacos; y

- (ix) enfoques de inmunoterapia que incluyen, por ejemplo, enfoques *ex vivo* e *in vivo* para incrementar la inmunogenicidad de células tumorales del paciente, tales como transfección con citocinas tales como interleucina 2, interleucina 4 o factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos, enfoques para disminuir la anergia de células T, enfoques que usan células inmunitarias transfectadas tales como células dendríticas transfectadas con citocina, enfoques que usan líneas celulares tumorales transfectadas con citocina y enfoques que usan anticuerpos antiidiotípicos.

La invención se ilustrará ahora mediante referencia a los siguientes ejemplos. En los ejemplos, los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se midieron en un espectrómetro de 300 ó 400 MHz Unity Inova de Varian y los espectros de espectrometría de masas (EM) se midieron en un espectrómetro MSD de Agilent. Cuando fue necesario, las reacciones se efectuaron bajo una atmósfera inerte de nitrógeno. La cromatografía se efectuó generalmente usando Matrex Silica 60[®] (35-70 micrómetros) o Prolabo Silica gel 60[®] (35-70 micrómetros) adecuados para cromatografía ultrarrápida en gel de sílice. La purificación por cromatografía líquida de alta resolución se efectuó usando un sistema de autopurificación de Gilson. Las abreviaturas p.f. y DMSO usadas en los ejemplos representan punto de fusión y dimetilsulfóxido respectivamente. Los compuestos se nombraron usando el programa de nomenclatura ACD/labs 6.0.

Ejemplo 1

5-[[((2,3-difluorofenil)metil)tio]-7-[[1*S*,2*S*]-2-hidroxi-1-(hidroximetil)propil]amino]-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2(3*H*)-ona

a) 6-Amino-2-[[((2,3-difluorofenil)metil)tio]-4(3*H*)-pirimidinona

Se añadió 4-amino-6-hidroxi-2-mercaptopirimidina monohidratada (7,1 g) en porciones a una suspensión agitada de hidruro de sodio al 60% (2,4 g) en *N,N*-dimetilformamida seca (70 ml). Después de 1 hora, se añadió una disolución de bromuro de 2,3-difluorobencilo (10 g) en *N,N*-dimetilformamida seca (10 ml). Se agitó la disolución durante un fin de semana a temperatura ambiente, se vertió en agua/hielo y se recogió el precipitado mediante filtración, dando 9,6 g del compuesto del subtítulo. EM (APCI) (+ve) 270 (M+H, 94%)

b) Éster tiocianico del ácido 4-amino-2-[[((2,3-difluorofenil)metil)tio]-1,6-dihidro-6-oxo-5-pirimidinílico

Se calentó a 65°C una mezcla del producto de la etapa (a) (28 g) y tiocianato de potasio (40,5 g) en *N,N*-dimetilformamida (583 ml), se añadió piridina (14,5 ml) y se enfrió la disolución a 5°C. Se añadió lentamente bromo (5,0 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas a 5-10°C, se vertió sobre agua con hielo (4200 ml), se agitó durante 1 hora y se recogió un sólido mediante filtración, se lavó con agua y éter, dando 24 g del compuesto del subtítulo.

EM (APCI) (+ve) 327 (M+H)

c) 2-Amino-5-[[((2,3-difluorofenil)metil)tio]-tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-7(6*H*)-ona

Se calentó una mezcla del producto de la etapa (b) (12,1 g), *N,N*-dimetilformamida (70 ml) y agua (20 ml) a 120°C durante 24 horas. Precipitó un sólido incoloro de la disolución. Se dejó enfriar la mezcla y se recogió un sólido mediante filtración, dando 8,3 g del compuesto del subtítulo.

EM (APCI) (+ve) 327 (M+H)

d) 7-Cloro-5-[[((2,3-difluorofenil)metil)tio]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-2-amina

Se suspendió el producto de la etapa (c) (10,0 g) en cloruro de fosforilo (55 ml). Se añadió lentamente *N,N*-dimetilanilina (5,5 ml) y se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 2 horas. Se dejó enfriar la mezcla y se vertió sobre hielo con agitación vigorosa, asegurando que la temperatura no se dejara subir por encima de 45°C. Después de aproximadamente 20 minutos, la temperatura se estabilizó a 30°C. Se recogió por filtración el sólido que se formó y se lavó con agua. Se purificó mediante cromatografía en columna (AcOEt a 5% de MeOH en AcOEt), dando 3,34 g del compuesto del subtítulo.

EM: APCI (+ve) 345 (M+H)

e) 2-((2-Amino-5-[[((2,3-difluorofenil)metil)tio]tiazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-il]amino)-(2*S*,3*S*)-butano-1,3-diol

Se suspendió el producto de la etapa (d) (4 g) en NMP (10 ml), y se añadieron trietilamina (2,5 ml) y (2*S*,3*S*)-2-aminobutano-1,3-diol (3 g). Se calentó la mezcla a 120°C en atmósfera de N₂ durante 36 horas, se vertió en agua (400 ml) y se añadió acetato de etilo. Se separó la fase orgánica y se lavó con una disolución saturada de salmuera. La

ES 2 318 194 T3

evaporación del disolvente dejó un residuo que, tras trituración con mezcla de éter:isohexano, dio 4,7 g del compuesto del subtítulo.

EM: APCI (+ve) 414 (M+H)

f) 2-((2-Cloro-5-(((2,3-difluorofenil)metil)tio)tiazolo[4,5-d]pirimidin-7-il)amino)-(2S,3S)-butano-1,3-diol

Se suspendió el producto de la etapa (e) (4,7 g) en HCl conc. (50 ml), se enfrió a 15°C y se añadió una mezcla de agua (20 ml) y acetonitrilo (20 ml). Se enfrió la disolución a 5°C y se añadió gota a gota una disolución de nitrito de sodio (1,4 g) en agua (5 ml). Se agitó entonces la disolución a 5°C durante varias horas y se dejó calentar entonces durante una noche, se enfrió a -10°C, se neutralizó con amoníaco y se concentró a vacío. Se recogió el precipitado mediante filtración, se lavó con agua y se secó a vacío, dando 3,78 g del compuesto del subtítulo.

EM: APCI(+ve) 433/435 (M+H)

g) 5-(((2,3-Difluorofenil)metil)tio)-7-(((1S,2S)-2-hidroxi-1-(hidroximetil)propil)-amino)tiazolo[4,5-d]pirimidin-2(3H)-ona

Se suspendió el producto de la etapa (f) (1,0 g) en metanol (100 ml). Se añadió hidróxido de potasio (0,4 g) y se agitó la mezcla a 50°C durante 3 horas, se neutralizó con HCl 2 N y se retiraron los disolventes a vacío. Se suspendió el residuo naranja en una mezcla de dioxano (50 ml) y HCl conc. (1 ml). Se añadió agua (1 ml), se calentó la disolución resultante a 60°C durante 12 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Se retiraron los disolventes a vacío y se trituró el residuo con agua, dando un sólido que se recogió mediante filtración y se lavó con agua. La purificación usando HPLC prep. usando acetonitrilo:hidróxido de amonio al 0,2% como eluyente dio 0,35 g del compuesto del título.

pf 202-204°C.

EM: APCI (+ve) 415 (M+H)

¹H RMN: δ (DMSO), 1,0 (3H, d), 3,43-3,49 (1H, m), 3,55-3,60 (1H, m), 3,82-3,92 (1H, m), 4,15 (1H, s), 4,39 (2H, s), 4,43-4,62 (2H, m), 7,08-7,17 (2H, m), 7,29-7,42 (2H, m), 12,41 (1H, s)

CHN C₁₆H₁₆F₂N₄O₃S₂ requiere C 46,37%, H 3,89%, N 13,52%, S 15,47%; encontrado C 46,26%, H 3,92%, N 13,50%, S 15,44%.

Datos Farmacológicos

Ensayo de unión a ligando

Se adquirió [¹²⁵I]IL-8 (humana, recombinante) en Amersham, Reino Unido con una actividad específica de 2.000 Ci/mmol. Todos los demás compuestos químicos eran de pureza analítica. Se expresaron altos niveles de hrCXCR2 en células HEK 293 (células 293 de riñón embrionario humano ECACC No. 85120602) (Lee *et al.* (1992) *J. Biol. Chem.* 267 pág. 16283-16291), se amplificó ADNc de hrCXCR2 y se clonó de ARNm de neutrófilo humano. Se clonó el ADN en PCRScrip (Stratagene) y se identificaron los clones usando ADN. Se subclonó la secuencia de codificación en el vector de expresión eucariótico RcCMV (Invitrogen). Se preparó ADN de plásmido usando Quiagen Megaprep 2500 y se transfectó en células HEK 293 usando reactivo lipofectamina (Gibco BRL). Se recogieron las células del clon de mayor expresión en disolución salina tamponada con fosfato que contenía ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) al 0,2% (p/v) y se centrifugaron (200 g, 5 min.). Se resuspendió el sedimento celular en tampón de homogenización frío en hielo [HEPES 10 mM (pH 7,4), ditiotretitol 1 mM, EDTA 1 mM y un panel de inhibidores de proteasa (fluoruro de fenilmetilsulfonilo 1 mM, inhibidor de tripsina de semilla de soja 2 µg/ml, benzamidina 3 mM, leupeptina 0,5 µg/ml y bacitracina 100 µg/ml)] y se dejaron hinchar las células durante 10 minutos. Se desestabilizó la preparación celular usando un mortero de vidrio de mano/homogenizador de mortero de PTFE y se recogieron las membranas celulares mediante centrifugación (45 minutos, 100.000 g, 4°C). Se almacenó la preparación de membranas a -70°C en tampón de homogeneización suplementado con disolución salina de Tyrode (NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, NaH₂PO₄ 0,4 mM), gelatina al 0,1% (p/v) y glicerol al 10% (v/v).

Todos los ensayos se efectuaron en placas de filtración de 0,45 µm de 96 pocillos MultiScreen (Millipore, Reino Unido). Cada ensayo contenía ~50 pM de [¹²⁵I]IL-8 y membranas (equivalentes a ~200.000 células en tampón de ensayo [disolución salina de Tyrode suplementada con HEPES 10 mM (pH 7,4); CaCl₂ 1,8 mM, MgCl₂ 1 mM, bacitracina 0,125 mg/ml y gelatina al 0,1% (p/v)]. Además, se predisolvió en DMSO un compuesto de fórmula (I) según los ejemplos y se añadió para alcanzar una concentración final de DMSO al 1% (v/v). Se inició el ensayo con la adición de membranas y, después de 1,5 horas a temperatura ambiente, se recogieron las membranas mediante filtración usando un dispositivo de vacío MultiScreen de Millipore y se lavaron dos veces con tampón de ensayo (sin bacitracina). Se retiró la placa trasera del ensamblaje de placa MultiScreen, se secaron los filtros a temperatura ambiente, se limpiaron y se contaron entonces en un contador γ de Cobra.

El compuesto de fórmula (I) tiene un valor de CI₅₀ de menos de (<) 10 µM.

Ensayo de movilización del calcio intracelular

Se prepararon neutrófilos humanos a partir de sangre periférica tratada con EDTA como se ha descrito previamente (Baly *et al.* (1997) *Methods in Enzymology* 298, pág. 70-72), en tampón de almacenamiento [disolución salina de Tyrode (NaCl 137 mM, KCl 0,4 mM, NaH₂PO₄ 0,4 mM) suplementado con glucosa 5,7 mM y HEPES 10 mM (pH 7,4)].

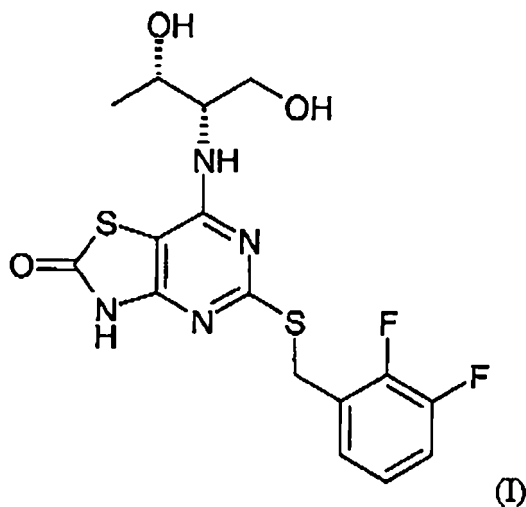
Se adquirió la quimiocina GRO α (humana, recombinante) en R&D Systems (Abingdon, Reino Unido). Todos los demás compuestos químicos eran de pureza analítica. Los cambios en el calcio libre intracelular se midieron fluorométricamente cargando neutrófilos con el tinte fluorescente sensible al calcio, fluo-3, como se ha descrito previamente (Merritt *et al.* (1990) *Biochem. J.* 269, pág. 513-519). Se cargaron las células durante 1 hora a 37°C en tampón de carga (tampón de almacenamiento con gelatina al 0,1% (p/v)) que contenía éster AM de fluo-3 5 μ M, se lavaron con tampón de almacenamiento y se resuspendieron entonces en disolución salina de Tyrode suplementada con glucosa 5,7 mM, seroalbúmina bovina (BSA) al 0,1% (p/v), CaCl₂ 1,8 mM y MgCl₂ 1 mM. Se pipetearon las células en microplacas de 96 pocillos de fondo transparente de pared negra, (Costar, Boston, EE.UU.) y se centrifugaron (200 g, 5 minutos, temperatura ambiente).

Se predisolvió en DMSO un compuesto de fórmula (I) según los ejemplos, y se añadió a una concentración final de DMSO al 0,1% (v/v). Se iniciaron los análisis mediante la adición de una concentración A₅₀ de GRO α y se monitorizó el aumento transitorio en la fluorescencia de fluo-3 (λ_{Ex} = 490 nm y λ_{Em} = 520 nm) usando un FLIPR (Fluorometric Imaging Plate Reader - lector de placas por formación de imágenes fluorométricas, Molecular Devices, Sunnyvale, EE.UU.).

Se analizó el compuesto de fórmula (I) y se encontró que era un antagonista del receptor CXCR2 en neutrófilos humanos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



2. Un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 para uso en terapia oral.

3. El compuesto según la reivindicación 1 para uso como medicamento oral en el tratamiento de asma, rinitis alérgica, EPOC, enfermedad inflamatoria del intestino, osteoartritis, osteoporosis, artritis reumatoide o psoriasis.

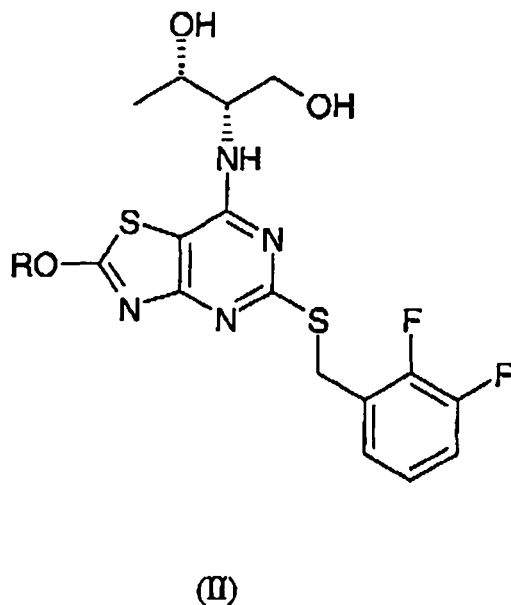
4. Un compuesto según la reivindicación 1 para uso como medicamento oral para el tratamiento del cáncer.

5. Uso de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 en la fabricación de un medicamento para uso en terapia oral.

6. Un compuesto según la reivindicación 1 para uso como medicamento oral en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria en un paciente que padece, o tiene riesgo de, dicha enfermedad.

7. Un compuesto según la reivindicación 1 para uso en el tratamiento de una enfermedad en la que la angiogénesis está asociada a niveles aumentados de quimocina CXCR2.

8. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II):



en la que R es alquilo C_{1-6} con un ácido.

ES 2 318 194 T3

9. Uso de un compuesto según la reivindicación 1 en la fabricación de un medicamento para uso en una terapia de combinación que comprende administrar por vía oral un compuesto de fórmula (I), o una composición farmacéutica o formulación que comprende un compuesto de fórmula (I), conjunta o secuencialmente con otra terapia y/u otro agente farmacéutico.

10. Uso según la reivindicación 9 para el tratamiento oral de asma, rinitis alérgica, EPOC, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome del intestino irritable, osteoartritis, osteoporosis, artritis reumatoide o psoriasis.

11. Uso según la reivindicación 9 para el tratamiento oral del cáncer.

12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 en asociación con un coadyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

13. Una composición farmacéutica según la reivindicación 12 para el tratamiento oral de asma, rinitis alérgica, EPOC, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome del intestino irritable, osteoartritis, osteoporosis, artritis reumatoide o psoriasis.

14. Una composición farmacéutica según la reivindicación 12 para el tratamiento oral del cáncer.

15. Un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica según la reivindicación 12, que comprende mezclar un compuesto según la reivindicación 1 con un coadyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.