

00 43846

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica) GERMAN CASTILLO GRAU

País de Domicilio ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Departamento o Estado PENNSYLVANIA

Dirección

Ciudad FILADELFIA Teléfono

(74) DATOS DEL APODERADO PODER No. 15.479

Nombre GERMAN CASTILLO GRAU

Dirección y Domicilio Carrera 13 No. 37-43, Piso 12

Ciudad Santafé de Bogotá Teléfono 285-74-60

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es) Katherine L. WIDDOWSON

Gregory M. BENSON

Melvin C. RUTLEDGE

Identificación

Dirección King of Prussia, Pennsylvania, E.U.A. - Stevenage, Hertz, Gran Bretaña -
West Lake Village, California, E.U.A.

Ciudad Teléfono

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE IL-8

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☐

(33) País E.U.A. (32) Fecha Junio 16, 1999 (31) No. Solicitud 60/140.024

Fuente : Convención de París.

Para Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación: 00043846 00000000

Folios: 73

Fecha (AMD): 2000-03-13 15:15:00

Trámite: 002 PATENTES D 1 REGISTRADO/ 411 PRESENTAR

Dependencia: 0000 DIVISION DE NUEVAS OPERACIONES

VIA: EXISTENTE

DECISO OFICIAL DE CADA : 13,544
FECHA : MAYO 29 DE 2000

***** CONSIDERACION *****

PRESTANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUCURUL	CUENTA	NÚM. PAGO	VAL. PAGO
-----------	-----------	-------	---------	--------	-----------	-----------

CASTILLO ORLANDO Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTÁ	150 0000000	76011	3,770,000.00
------------------------------	--------------	---------------	--------	-------------	-------	--------------

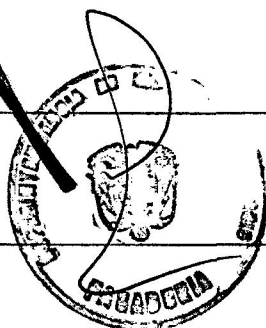
NÚM. DE FOLIOS	VALOR	TOTAL
----------------	-------	-------

PAQUE 01 01 SOLICITUDES	VALOR DE SOL. DE PATENTE DE IN	300,000.00
-------------------------	--------------------------------	------------

BOGOTÁ	VALOR DE SOL. DE PATENTE DE IN	300,000.00
--------	--------------------------------	------------

RESPONDE: _____

RECIBO DE OF. APLICADO AL EXPERIMENTO DE: _____



ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE IL-8

CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a nuevos compuestos de benzo-2-triazol sustituidos, composiciones farmacéuticas, procesos
5 para su preparación, y el uso de los mismos en el tratamiento de enfermedades mediadas por IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ y NAP-2.

FUNDAMENTOS DE LA INVENCION

Se han aplicado muchos nombres diferentes a la interleucina-8 (IL-8), tales como proteína-1 de atracción/activación
10 de los neutrófilos (NAP-1), factor quimiotáctico de los neutrófilos derivado de monocitos (MDNCF), factor de activación de los neutrófilos (NAF), y factor quimiotáctico linfocítico de las células T. La interleucina-8 es una sustancia quimio-atractiva para neutrófilos, basófilos, y un subconjunto de
15 células T. La misma es producida por una mayoría de células nucleadas con inclusión de macrófagos, fibroblastos, células endoteliales y epiteliales expuestas a TNF, IL-1 α , IL-1 β o LPS, y por los neutrófilos propiamente dichos cuando se exponen a LPS o factores quimiotácticos tales como FMLP. M. Baggiolini et al., J. Clin. Invest. 84, 1045 (1989); J. Schroder et al., J. Immunol. 139, 3474 (1987) y J. Immunol. 144, 2223 (1990); Strieter, et al., Science 243, 1467 (1989) y J. Biol. Chem. 264, 10621 (1989); Cassatella et al., J. Immunol. 148, 3216 (1992).

25 GRO α , GRO β , GRO γ y NAP-2 pertenecen también a la familia de las quimiocinas a. Al igual que IL-8, se ha hecho referencia también a estas quimiocinas por nombres diferentes. Por ejemplo, se ha hecho referencia a GRO α , β , γ como MGSAA, b y g respectivamente (Melanoma Growth Stimulating Activity -
30 Actividad Estimulante del Crecimiento de Melanoma), véase Richmond et al., J. Cell Physiology 129, 375 (1986) y Chang et al., J. Immunol. 148, 451 (1992). Todas las quimiocinas de la familia a que poseen el grupo ELR precediendo inmediatamente al grupo CXC se fijan al receptor B de IL-8.

35 IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 y ENA-78 estimulan numerosas funciones in vitro. Se ha demostrado que todas ellas poseen propiedades quimioattractivas para los neutrófilos,

mientras que IL-8 y GRO α han demostrado actividad quimiotáctica para linfocitos T y basófilos. Adicionalmente, IL-8 puede inducir liberación de histamina por los basófilos procedentes tanto de individuos normales como atópicos. Adicionalmente, GRO α e IL-8 pueden inducir la liberación de enzimas lisosómicas y el estallido respiratorio de los neutrófilos. Se ha demostrado también que IL-8 aumenta la expresión superficial de Mac-1 (CD11b/CD18) en los neutrófilos sin síntesis de proteínas de novo. Esto puede contribuir a una adhesión incrementada de los neutrófilos a las células endoteliales vasculares. Muchas enfermedades conocidas se caracterizan por infiltración masiva de neutrófilos. Dado que IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ y NAP-2 promueven la acumulación y activación de los neutrófilos, estas quimiocinas se han visto implicadas en una extensa gama de trastornos inflamatorios agudos y crónicos que incluyen psoriasis y artritis reumatoide, Baggiolini et al., FEBS Lett. 307, 97 (1992); Miller et al., Crit. Rev. Immunol. 12, 17 (1992); Oppenheim et al., Annu. Rev. Immunol. 9, 617 (1991); Seitz et al., J. Clin. Invest. 87, 463 (1991); Miller et al., Am. Rev. Respir. Dis. 146, 427 (1992); Donnelly et al., Lancet 341, 643 (1993). Adicionalmente, las quimiocinas ELR (aquéllas que contienen el grupo de aminoácidos ELR inmediatamente antes del grupo CXC) se han visto implicadas también en angiostasis. Strieter et al., Science 258, 1798 (1992).

In vitro, IL-8 y NAP-2 inducen cambio de forma, quimiotaxis, liberación de gránulos, y estallido respiratorio de los neutrófilos, por fijación a y activación de los receptores de la familia de la transmembrana siete enlazada a la proteína G, en particular por fijación a receptores de IL-8, muy notablemente al receptor B. Thomas et al., J. Biol. Chem. 266, 14839 (1991); y Holmes et al., Science 253, 1278 (1991). El desarrollo de antagonistas de moléculas pequeñas no peptídicas para miembros de esta familia de receptores tiene precedente. Para una revisión, véase R. Freidinger en: Progress in Drug Research, Vol. 40, pp. 33-98, Birkhauser Verlag, Basilea 1993. Por consiguiente, el receptor de IL-8 constituye una

diana prometedora para el desarrollo de nuevos agentes anti-inflamatorios.

Han sido identificados dos receptores de IL-8 humana con afinidad alta (77% de homología): IL-8Ra, que se fija únicamente a IL-8 con afinidad alta, e IL-8Rb, que tiene afinidad alta tanto para IL-8 como para GRO α , GRO β , GRO γ y NAP-2. Véase Holmes et al., supra; Murphy et al., Science 253, 1280 (1991); Lee et al., J. Biol. Chem. 267, 16283 (1992); LaRosa et al., J. Biol. Chem. 267, 25402 (1992); y Gayle et al., J. Biol. Chem. 268, 7283 (1993).

Persiste necesidad para tratamiento, en este campo, de compuestos que sean capaces de fijarse al receptor α o β de IL-8. Por consiguiente, las condiciones asociadas con un aumento en la producción de IL-8 (que es responsable de la quimiotaxis de los subconjuntos de neutrófilos y células T en el sitio de inflamación) se verían beneficiadas por compuestos que son inhibidores de la fijación de los receptores de IL-8.

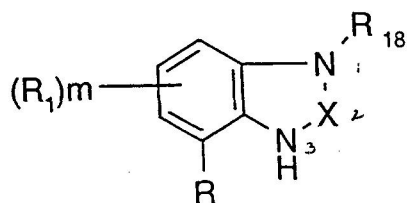
SUMARIO DE LA INVENCION

Esta invención proporciona un método de tratamiento de una enfermedad mediada por quimiocinas, en la cual la quimiocina es una que se fija a un receptor α o β de IL-8, comprendiendo dicho método administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o (II) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En particular, la quimiocina es IL-8.

Esta invención se refiere también a un método de inhibición de la fijación de IL-8 a sus receptores en un mamífero que se encuentra en necesidad de ello, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o (II).

La presente invención proporciona también los nuevos compuestos de fórmula (I) y (II), y composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) y (II) y un vehículo o diluyente farmacéutico.

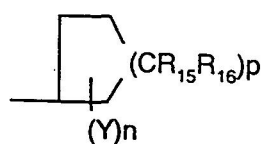
Los compuestos de fórmula (I) útiles en la presente invención se representan por la estructura:



(I)

en la cual

R es $-NH-C(X_2)-NH-(CR_{13}R_{14})_v-Z$;



10

Z es W, HET, , un alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, un alqueno C_{2-10} opcionalmente sustituido, o un alquino C_{2-10} opcionalmente sustituido;

15

X es $C(X_1)_2$, $C(O)$, $C(S)$, $S(O)_2$, $PO(OR_4)$, o $C=N-R_{19}$;

X_1 es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-10} , NR_4R_5 , alquil $C_{1-10}-NR_4R_5$, $C(O)NR_4R_5$, alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} sustituido con halógeno, hidroxilo, arilo, aril-alquilo C_{1-4} , ariloxi, aril-alquilo C_{1-4} , heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo, heterociclo-alquilo C_{1-4} , o heteroaril-alquilo C_{1-4} ;

20

X_2 es $=O$, o $=S$;

25 R_1 se selecciona de manera independiente de hidrógeno; halógeno; nitro; ciano; alquilo C_{1-10} sustituido con halógeno; alquilo C_{1-10} ; alqueno C_{2-10} ; alcoxi C_{1-10} ; alcoxi C_{1-10} sustituido con halógeno; azida; $(CR_8R_8)_qS(O)_tR_4$; hidroxilo; hidroxilo-alquilo C_{1-4} ; arilo; aril-alquilo C_{1-4} ; ariloxi; aril-alquilo C_{1-4} ; heteroarilo; heteroarilalquilo; heterociclo, heterociclo-alquilo C_{1-4} ; heteroarilalquilo C_{1-4} ; aril-alqueno C_{2-10} ; heteroaril-alqueno C_{2-10} ; heterociclo-alqueno C_{2-10} ; $(CR_8R_8)_qNR_4R_5$; alqueno $C_{2-10}-C(O)NR_4R_5$; $(CR_8R_8)_qC(O)NR_4R_5$; $(CR_8R_8)_qC(O)NR_4R_{10}$; $S(O)_3R_8$; $(CR_8R_8)_qC(O)R_{11}$; alqueno $C_{2-10}-C(O)R_{11}$; alqueno $C_{2-10}-C(O)OR_{11}$; $C(O)R_{11}$; $(CR_8R_8)_qC(O)OR_{12}$; $(CR_8R_8)_qOC(O)R_{11}$; $(CR_8R_8)_qNR_4C(O)R_{11}$;

35

- (CR₈R₈)_qC(NR₄)NR₄R₅; (CR₈R₈)_qNR₄C(NR₅)R₁₁; (CR₈R₈)_q⁻NHS(O)₂R₁₇; o (CR₈R₈)_qS(O)₂NR₄R₅; o dos restos R₁ juntos pueden formar O-(CH₂)_sO o un anillo saturado o insaturado de 5 a 6 miembros; y en los cuales los restos que contienen arilo, heteroarilo, y heterociclo pueden estar todos ellos opcionalmente sustituidos;
- 5 n es un número entero que tiene un valor de 1 a 3;
m es un número entero que tiene un valor de 1 a 3;
q es 0, o un número entero que tiene un valor de 1 a 10;
- 10 s es un número entero que tiene un valor de 1 a 3;
t es 0, o un número entero que tiene un valor de 1 ó 2;
v es 0, o un número entero que tiene un valor de 1 a 4;
p es un número entero que tiene un valor de 1 a 3;
HET es un heteroarilo opcionalmente sustituido;
- 15 R₄ y R₅ son de manera independiente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, heterociclo, o heterociclo-alquilo C₁₋₄, o R₄ y R₅, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 5 a 7 miembros que puede contener opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O/N/S;
- 20 Y se selecciona de manera independiente de hidrógeno; halógeno, nitro; ciano; alquilo C₁₋₁₀ sustituido con halógeno; alquilo C₁₋₁₀; alqueno C₂₋₁₀; alcoxi C₁₋₁₀; alcoxi C₁₋₁₀ sustituido con halógeno; azida; (CR₈R₈)_qS(O)_tR₄; hidroxil; hidroxil-alquilo C₁₋₄; arilo; aril-alquilo C₁₋₄; ariloxil; aril-alquilo C₁₋₄; heteroarilo; heteroarilalquilo; heteroaril-alquilo C₁₋₄; heterociclo, heterociclo-alquilo C₁₋₄; aril-alqueno C₂₋₁₀; heteroarilalqueno C₂₋₁₀; heterociclo-alqueno C₂₋₁₀; (CR₈R₈)_qNR₄R₅; alqueno C₂₋₁₀-C(O)NR₄R₅; (CR₈R₈)_qC(O)NR₄R₅; (CR₈R₈)_qC(O)NR₄R₁₀; S(O)₃R₈;
- 30 (CR₈R₈)_qC(O)R₁₁; alqueno C₂₋₁₀-C(O)R₁₁; alqueno C₂₋₁₀-C(O)OR₁₁; (CR₈R₈)_qC(O)OR₁₂; (CR₈R₈)_qOC(O)R₁₁;
- 35 (CR₈R₈)_qNR₄C(O)-R₁₁; (CR₈R₈)_qC(NR₄)NR₄R₅;

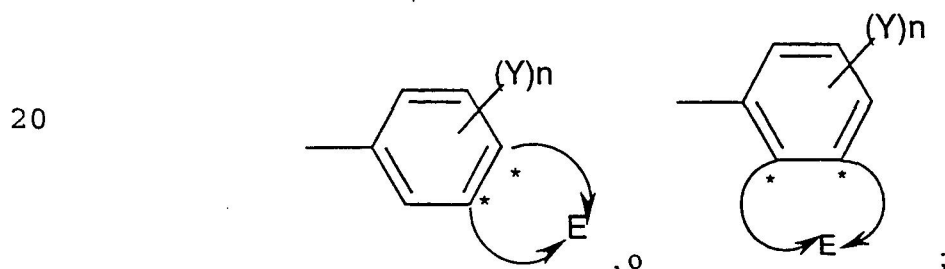
- (CR₈R₈)_qNR₄C(NR₅)R₁₁; (CR₈R₈)_qNHS(O)₂R_a; o
(CR₈R₈)_qS(O)₂NR₄R₅; o dos restos Y juntos pueden formar
O-(CH₂)_sO o un anillo saturado o insaturado de 5 a 6
miembros; y en los cuales los restos que contienen arilo,
heteroarilo, y heterociclo pueden estar todos ellos op-
cionalmente sustituidos;
- R₆ y R₇ son de manera independiente hidrógeno o un grupo al-
quilo C₁₋₄, o R⁶ y R⁷, junto con el nitrógeno al cual
están unidos, forman un anillo de 5 a 7 miembros, anillo
que puede contener opcionalmente un heteroátomo adicio-
nal, heteroátomo que se selecciona de oxígeno, nitrógeno
o azufre;
- R₈ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- R₁₀ es alquil C₁₋₁₀-C(O)₂R₈;
- R₁₁ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, arilo opcionalmente sus-
tituido, aril-alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido,
heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaril-
alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, heterociclo
opcionalmente sustituido, o heterociclo-alquilo C₁₋₄
opcionalmente sustituido;
- R₁₂ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, arilo opcionalmente
sustituido o arilalquilo opcionalmente sustituido;
- R₁₃ y R₁₄ son de manera independiente hidrógeno, o alqui-
lo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, o uno de R₁₃ y R₁₄
puede ser arilo opcionalmente sustituido;
- R₁₅ y R₁₆ son independientemente hidrógeno, o un alquilo
C₁₋₄ opcionalmente sustituido;
- R₁₇ es alquilo C₁₋₄, arilo, arilalquilo, heteroarilo,
heteroaril-alquilo C₁₋₄, heterociclo, o heterociclo-
alquilo C₁₋₄, en los cuales los restos que contienen
arilo, heteroarilo y heterociclo pueden estar todos
ellos opcionalmente sustituidos;
- R₁₈ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido,
alcoxi C₁₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀ sustituido con halógeno,
hidroxi, aril-alquilo C₁₋₄, aril-alqueno C₂₋₄,
heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₄, heteroaril-
alqueno C₂₋₄, heterociclo, o heterociclo-alquilo

C_{1-4} , en los cuales los restos que contienen arilo, heteroarilo y heterociclo pueden estar todos ellos opcionalmente sustituidos;

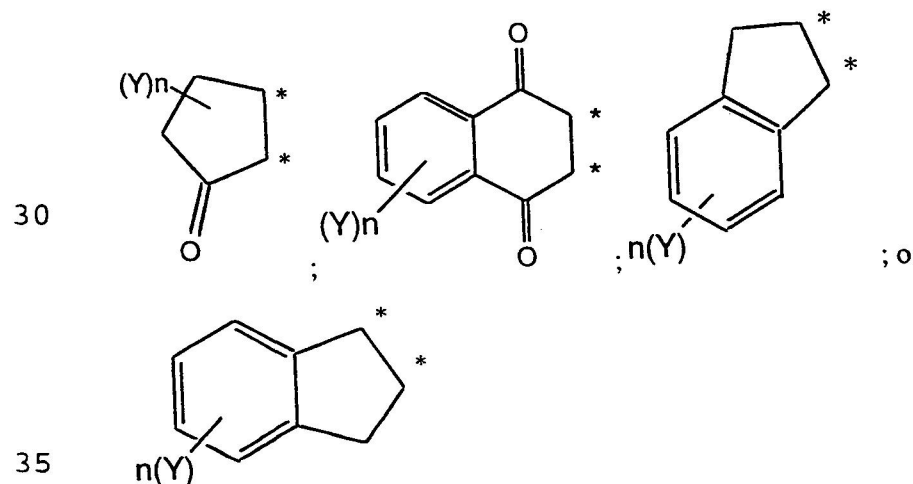
R_{19} es ciano, nitro, $S(O)_2NR_4R_5$, $S(O)_2R_{17}$, alquilo, aril-alquilo C_{1-4} , aril-alqueno C_{2-4} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-4} , heteroaril-alqueno C_{2-4} , heterociclo, o heterociclo-alquilo C_{1-4} ; y en los cuales los restos que contienen alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclo pueden estar todos ellos opcionalmente sustituidos;

R_a es NR_6R_7 , alquilo, aril-alquilo C_{1-4} , aril-alqueno C_{2-4} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-4} , heteroaril-alqueno C_{2-4} , heterociclo, o heterociclo-alquilo C_{1-4} ; y en los cuales los restos que contienen arilo, heteroarilo y heterociclo pueden estar todos ellos opcionalmente sustituidos;

W es



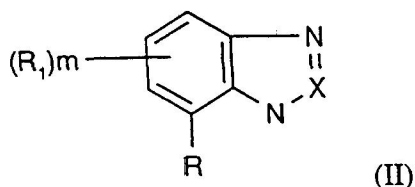
25 el anillo que contiene E se selecciona opcionalmente de



; designando el asterisco * el punto de unión del anillo;

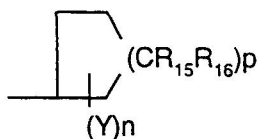
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de fórmula (II) útiles en la presente invención se representan por la estructura:



10 en la cual

R es $\text{-NH-C(X}_2\text{)-NH-(CR}_{13}\text{R}_{14}\text{)}_v\text{-Z}$;



Z es W, HET, , alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, alqueno C_{2-10} opcionalmente sustituido, o alquino C_{2-10} opcionalmente sustituido;

X es N, o $\text{C(X}_1\text{)}$;

X_1 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-10} , NR_4R_5 , alquil $\text{C}_{1-10}\text{-NR}_4\text{R}_5$, $\text{C(O)NR}_4\text{R}_5$, alquil $\text{C}_{1-10}\text{-C(O)NR}_4\text{R}_5$, alquil C_{1-10} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} sustituido con halógeno, hidroxilo, arilo, aril-alquilo C_{1-4} , ariloxi, aril-alquilo C_{1-4} , heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo, heterociclo-alquilo C_{1-4} , o heteroaril-alquilo C_{1-4} ;

X_2 es =O , o =S ;

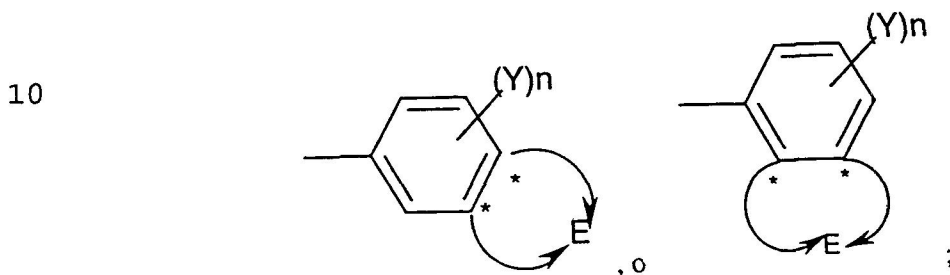
30 R_1 se selecciona de manera independiente de hidrógeno; halógeno; nitro; ciano; alquilo C_{1-10} sustituido con halógeno; alquilo C_{1-10} ; alqueno C_{2-10} ; alcoxi C_{1-10} ; alcoxi C_{1-10} sustituido con halógeno; azida; $(\text{CR}_8\text{R}_8)_q\text{S(O)}_t\text{R}_4$; hidroxilo; hidroxilo-alquilo C_{1-4} ; arilo; aril-alquilo C_{1-4} ; ariloxi; aril-alquilo C_{1-4} ; heteroarilo; heteroarilalquilo; heterociclo, heterociclo-alquilo C_{1-4} ; heteroaril-alquilo C_{1-4} ; aril-alqueno C_{2-10} ; heteroaril-alque-

- nilo C_{2-10} ; heterociclo-alquenido C_{2-10} ; $(CR_8R_8)_q NR_4R_5$; alquenido $C_{2-10}-C(O)NR_4R_5$; $(CR_8R_8)_q C(O)NR_4R_5$; $(CR_8R_8)_q C(O)NR_4R_{10}$; $S(O)_3R_8$; $(CR_8R_8)_q C(O)R_{11}$; alqueno $C_{2-10}-C(O)R_{11}$; alqueno $C_{2-10}-C(O)OR_{11}$; $C(O)R_{11}$; $(CR_8R_8)_q C(O)OR_{12}$; $(CR_8R_8)_q OC(O)R_{11}$; $(CR_8R_8)_q NR_4C(O)R_{11}$; $(CR_8R_8)_q C(NR_4)NR_4R_5$; $(CR_8R_8)_q NR_4C(NR_5)R_{11}$; $(CR_8R_8)_q NHS(O)_2R_{17}$; $(CR_8R_8)_q S(O)_2NR_4R_5$; o dos restos R_1 juntos pueden formar $O-(CH_2)_5-O$ o un anillo saturado o insaturado de 5 a 6 miembros; y en los cuales los restos que
- 10 contienen arilo, heteroarilo, y heterociclo pueden estar todos ellos opcionalmente sustituidos;
- n es un número entero que tiene un valor de 1 a 3;
- m es un número entero que tiene un valor de 1 a 3;
- q es 0, o un número entero que tiene un valor de 1 a 10;
- 15 t es 0, o un número entero que tiene un valor de 1 ó 2;
- s es un número entero que tiene un valor de 1 a 3;
- v es 0, o un número entero que tiene un valor de 1 a 4;
- p es un número entero que tiene un valor de 1 a 3;
- HET es un heteroarilo opcionalmente sustituido;
- 20 R_4 y R_5 son de manera independiente hidrógeno, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, heterociclo, heterociclo-alquilo
- 25 C_{1-4} , o R_4 y R_5 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros que puede contener opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O/N/S;
- Y se selecciona de manera independiente de hidrógeno; halógeno, nitro; ciano; alquilo C_{1-10} sustituido con halógeno; alquilo C_{1-10} ; alquenido C_{2-10} ; alcoxi C_{1-10} ; alcoxi C_{1-10} sustituido con halógeno; azida; $(CR_8R_8)_q S(O)_t R_4$; hidroxí; hidroxí-alquilo C_{1-4} ; arilo; aril-alquilo C_{1-4} ; ariloxi; aril-alquiloxi C_{1-4} ; heteroarilo; heteroarilalquilo; heteroaril-alquiloxi C_{1-4} ; heterociclo, heterociclo-alquilo C_{1-4} ; aril-alquenido C_{2-10} ; heteroarilalquenido C_{2-10} ; heterociclo-alquenido C_{2-10} ;

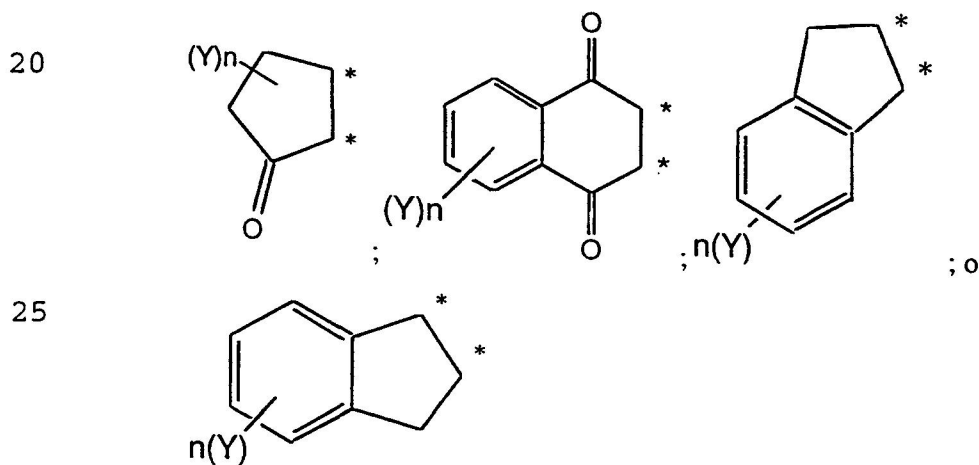
- (CR₈R₈)_qNR₄R₅; alquenil C₂₋₁₀-C(O)NR₄R₅;
 (CR₈R₈)_qC(O)NR₄R₅; (CR₈R₈)_qC(O)NR₄R₁₀; S(O)₃R₈;
 (CR₈R₈)_qC(O)R₁₁; alquenil C₂₋₁₀-C(O)R₁₁; alquenil C₂₋₁₀-
 C(O)OR₁₁; (CR₈R₈)_qC(O)OR₁₂; (CR₈R₈)_qOC(O)R₁₁;
 5 (CR₈R₈)_qC(NR₄)-NR₄R₅; (CR₈R₈)_qNR₄C(NR₅)R₁₁; (CR₈R₈)_qNR₄-
 C(O)R₁₁; (CR₈R₈)_qNHS(O)₂R_a; o (CR₈R₈)_qS(O)₂NR₄R₅; o dos
 restos Y juntos pueden formar O-(CH₂)_s-O o un anillo
 saturado o insaturado de 5 a 6 miembros; y en los cuales
 los restos que contienen arilo, heteroarilo, y heterociclo
 10 pueden estar todos ellos opcionalmente sustituidos;
 R₆ y R₇ son de manera independiente hidrógeno o un grupo al-
 quilo C₁₋₄, o R⁶ y R⁷ junto con el nitrógeno al cual
 están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros, anillo
 que puede contener opcionalmente un heteroátomo adicio-
 15 nal, heteroátomo que se selecciona de oxígeno, nitrógeno
 o azufre;
 R₈ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
 R₁₀ es alquil C₁₋₁₀-C(O)₂R₈;
 R₁₁ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, arilo opcionalmente sus-
 tituido, aril-alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido,
 20 heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaril-
 alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, heterociclo
 opcionalmente sustituido, o heterociclo-alquilo C₁₋₄,
 opcionalmente sustituido;
 25 R₁₂ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, arilo opcionalmente
 sustituido o arilalquilo opcionalmente sustituido;
 R₁₃ y R₁₄ son de manera independiente hidrógeno, o alqui-
 lo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, o uno de R₁₃ y R₁₄
 puede ser arilo opcionalmente sustituido;
 30 R₁₅ y R₁₆ son independientemente hidrógeno, o un alquilo
 C₁₋₄ opcionalmente sustituido;
 R₁₇ es alquilo C₁₋₄, arilo, arilalquilo, heteroarilo,
 hetero-aril-alquilo C₁₋₄, heterociclo, o heterociclo-
 alquilo C₁₋₄, en los cuales los restos que contienen
 35 arilo, heteroarilo y heterociclo pueden estar todos
 ellos opcionalmente sustituidos;

R_a es NR_6R_7 , alquilo, aril-alquilo C_{1-4} , aril-alquenilo C_{2-4} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-4} , heteroaril-alquenilo C_{2-4} , heterociclo, o heterociclo-alquilo C_{1-4} ; y en los cuales los restos que contienen arilo, heteroarilo y heterociclo pueden estar todos ellos opcionalmente sustituidos;

W es



el anillo que contiene E se selecciona opcionalmente de



; designando el asterisco * el punto de unión del anillo;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Los compuestos de fórmula (I) y (II) pueden utilizarse también en asociación con el tratamiento veterinario de mamíferos, distintos de los humanos, que se encuentran en necesidad de inhibición de IL-8 u otras quimiocinas que se fijan a los receptores α y β de IL-8. Enfermedades mediadas por qui-

miocinas que pueden tratarse, terapéutica o profilácticamente, en animales incluyen estados de enfermedad tales como los indicados en esta memoria en la sección Métodos de Tratamiento.

5 Como se observa fácilmente, la diferencia entre los compuestos de fórmula (I) y (II) reside en la insaturación del anillo que contiene A, y por consiguiente las sustituciones en el resto X. Los términos restantes, que se definen a continuación, son iguales para ambos compuestos de fórmula (I) y (II) a no ser que se indique otra cosa.

En los compuestos de fórmula (I), R_1 se selecciona convenientemente de manera independiente de hidrógeno; halógeno, nitro; ciano; alquilo C_{1-10} sustituido con halógeno, tal como CF_3 ; alquilo C_{1-10} , tal como metilo, etilo, isopropilo, o n-propilo; alqueno C_{2-10} ; alcoxi C_{1-10} , tal como metoxi o etoxi; alcoxi C_{1-10} sustituido con halógeno, tal como trifluorometoxi; azida; $(CR_8R_8)_qS(O)_tR_4$, en cuya fórmula t es 0, 1 ó 2; hidroxilo; hidroxilo-alquilo C_{1-4} , tal como metanol o etanol; arilo, tal como fenilo o naftilo; arilo-alquilo C_{1-4} , tal como bencilo; ariloxi, tal como fenoxi; arilo-alquilo C_{1-4} , tal como benciloxi; heteroarilo; heteroarilo-alquilo; heteroarilo-alquilo C_{1-4} ; arilo-alqueno C_{2-10} ; heteroarilo-alqueno C_{2-10} ; heterociclo-alqueno C_{2-10} ; $(CR_8R_8)_q-NR_4R_5$; alqueno $C_{2-10}-C(O)NR_4R_5$; $(CR_8R_8)_q-C(O)NR_4R_5$; $(CR_8R_8)_q-C(O)NR_4R_{10}$; $S(O)_3H$; $S(O)_3R_8$; $(CR_8R_8)_q-C(O)R_{11}$; alqueno $C_{2-10}-C(O)R_{11}$; alqueno $C_{2-10}-C(O)OR_{11}$; $C(O)R_{11}$; $(CR_8R_8)_q-C(O)OR_{12}$; $(CR_8R_8)_qOC(O)R_{11}$; $(CR_8R_8)_q-NR_4C(O)R_{11}$; $(CR_8R_8)_qC(NR_4)NR_4R_5$; $(CR_8R_8)_qNR_4C(NR_5)R_{11}$; $(CR_8R_8)_q-NHS(O)_2R_{17}$; $(CR_8R_8)_qS(O)_2-NR_4R_5$; o dos restos R_1 juntos pueden formar $O-(CH_2)_5-O$ o un anillo saturado o insaturado de 5 a 6 miembros. Los restos que contienen arilo, heteroarilo y heterociclo pueden estar todos ellos opcionalmente sustituidos como se define más adelante en esta memoria.

35 Preferiblemente, R_1 es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF_3 , $(CR_8R_8)_q-C(O)NR_4R_5$, alqueno $C_{2-10}-C(O)NR_4R_5$, $(CR_8R_8)_qC(O)R_4R_{10}$, alqueno $C_{2-10}-C(O)OR_{12}$, heteroarilo,

heteroaril-alquilo C_{1-4} , heteroaril-alquenilo C_{2-10} , o $S(O)_2NR_4R_5$. Más preferiblemente, R_1 es halógeno, ciano, o nitro. Para los compuestos de fórmula (I) y (II), R_1 se encuentra preferiblemente en la posición 4.

5 Para uso en esta memoria, la expresión "los restos que contienen arilo, heteroarilo y heterociclo" se refieren tanto al anillo como al alquilo, o si están incluidos, los anillos alquenilo, tales como anillos arilo, arilalquilo, y aril-alquenilo. Los términos "restos" y "anillos" pueden utilizar-
10 se intercambiabilmente a todo lo largo de esta memoria.

Convenientemente, s es un número entero que tiene un valor de 1 a 3.

Debe reconocerse que el resto R_1 puede estar sustituido en el anillo de benceno o en el anillo que contiene X , si es
15 posible.

Cuando R_1 forma un puente dioxi, s es preferiblemente 1. Cuando R_1 forma un anillo insaturado adicional, el mismo es preferiblemente de 6 miembros, dando como resultado un sistema de anillos de naftileno. Estos sistemas de anillos pueden
20 estar sustituidos independientemente una a tres veces con los otros restos R_1 que se han definido anteriormente.

Convenientemente, R_4 y R_5 son con independencia hidrógeno, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido,
25 heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, heterociclo, o heterociclo-alquilo C_{1-4} , o R_4 y R_5 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros que puede contener opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O/N/S.

30 Convenientemente, R_6 y R_7 son de manera independiente hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} , o R_6 y R_7 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros, anillo que puede contener opcionalmente un heteroátomo adicional, heteroátomo que se selecciona de oxígeno, nitrógeno
35 no o azufre.

Convenientemente, R_8 es con independencia hidrógeno o alquilo C_{1-4} .

Convenientemente, q es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 10.

Convenientemente, R_{10} es alquil $C_{1-10}-C(O)_2R_8$, tal como $CH_2C(O)_2H$ o $CH_2C(O)_2CH_3$.

- 5 Convenientemente, R_{11} es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , arilo, aril-alquilo C_{1-4} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-4} , heterociclo, o heterociclo-alquilo C_{1-4} .

Convenientemente, R_{12} es hidrógeno, alquilo C_{1-10} , arilo
10 opcionalmente sustituido o arilalquilo opcionalmente susti-

Convenientemente, R_{13} y R_{14} son con independencia hidrógeno, o un alquilo C_{1-4} que puede ser lineal o ramificado como se define en esta memoria, o uno de R_{13} y R_{14} es un arilo opcionalmente sustituido.

- 15 Convenientemente, v es 0, o un número entero que tiene un valor de 1 a 4.

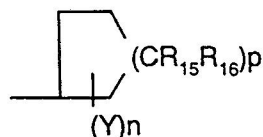
Cuando R_{13} o R_{14} son un alquilo opcionalmente sustituido, el resto alquilo puede estar sustituido una a tres veces independientemente con halógeno; alquilo C_{1-4} sustituido con
20 halógeno tal como trifluorometilo; hidroxil; hidroxil-alquilo C_{1-4} ; alcoxi C_{1-4} tal como metoxil o etoxil; alcoxi C_{1-10} sustituido con halógeno; $S(O)_tR_4$; arilo; NR_4R_5 ; $NHC(O)R_4$; $C(O)NR_4R_5$; o $C(O)OR_8$.

Convenientemente, R_{17} es alquilo C_{1-4} , arilo, arilalqui-
25 lo, heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-4} , heterociclo, o heterociclo-alquilo C_{1-4} , en los cuales los restos que contienen arilo, heteroarilo y heterociclo pueden estar todos ellos opcionalmente sustituidos.

Convenientemente, Y se selecciona de manera independiente
30 de hidrógeno; halógeno; nitro; ciano; alquilo C_{1-10} sustituido con halógeno; alquilo C_{1-10} ; alqueno C_{2-10} ; alcoxi C_{1-10} ; alcoxi C_{1-10} sustituido con halógeno; azida; $(CR_8R_8)_qS(O)_tR_4$; hidroxil; hidroxil-alquilo C_{1-4} ; arilo; aril-alquilo C_{1-4} ; ariloxil; aril-alquilo C_{1-4} ; heteroarilo;
35 heteroarilalquilo; heteroaril-alquilo C_{1-4} ; heterociclo; heterociclo-alquilo C_{1-4} ; aril-alqueno C_{2-10} ; heteroaril-alqueno C_{2-10} ; heterociclo-alqueno C_{2-10} ; $(CR_8R_8)_qNR_4R_5$;

Convenientemente, R es $\text{-NH-C(X}_2\text{)-NH-(CR}_{13}\text{R}_{14})_v\text{-Z}$.

5



Convenientemente, Z es W, HET, , un alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-10} opcionalmente sustituido, o un alquinilo C_{2-10} opcionalmente sustituido.

Convenientemente, p es un número entero que tiene un valor de 1 a 3.

X_2 es convenientemente $=\text{O}$, o $=\text{S}$.

En los compuestos de fórmula (I), convenientemente X es $\text{C(X}_1\text{)}_2$, C(O) , C(S) , S(O)_2 , $\text{PO(OR}_4\text{)}$ o C=N-R_{19} .

Convenientemente, R_{19} es ciano, nitro, $\text{S(O)}_2\text{NR}_4\text{R}_5$, $\text{S(O)}_2\text{R}_{17}$, alquilo, aril-alquilo C_{1-4} , aril-alquenilo C_{2-4} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-4} , heteroaril-alquenilo C_{2-4} , heterociclo, heterociclo-alquilo C_{1-4} , donde los anillos que contienen alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclo pueden estar todos ellos opcionalmente sustituidos. Preferiblemente, R_{19} es ciano.

Cuando X es $\text{C(X}_1\text{)}_2$, X_1 es convenientemente de manera independiente hidrógeno, halógeno, NR_4R_5 , alquil $\text{C}_{1-10}\text{-NR}_4\text{R}_5$, $\text{C(O)NR}_4\text{R}_5$, alquil $\text{C}_{1-10}\text{-C(O)NR}_4\text{R}_5$, alquil C_{1-10} opcionalmente sustituido; alcoxi C_{1-10} ; alcoxi C_{1-10} sustituido con halógeno; arilo; aril-alquilo C_{1-4} ; ariloxi; aril-alquiloxi C_{1-4} ; heteroarilo; heteroarilalquilo; heterociclo; heterociclo-alquilo C_{1-4} ; o heteroaril-alquiloxi C_{1-4} . El grupo alquilo C_{1-10} puede estar opcionalmente sustituido una o más veces con hidroxí, NR_4R_5 , o halógeno. Preferiblemente, al menos uno de X_1 es hidrógeno.

Preferiblemente, para los compuestos de fórmula (I), X es C(S) o un resto C(O) , más preferiblemente C(O) .

Convenientemente, R_{18} es hidrógeno, alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} sustituido con halógeno, hidroxí, aril-alquilo C_{1-4} , aril-alquenilo C_{2-}

4, heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-4} , heteroaril-alquenilo C_{2-4} , heterociclo, o heterociclo-alquilo C_{1-4} , en los cuales la totalidad de los anillos arilo, heteroarilo y heterociclo pueden estar opcionalmente sustituidos. Preferiblemente, R_{18} es hidrógeno o alquilo, más preferiblemente hidrógeno.

En los compuestos de fórmula (II), X es convenientemente N, o $C(X_1)$, y preferiblemente X es N.

Preferiblemente, cuando X es $C(X_1)$, X_1 es hidrógeno o alquilo sustituido con halógeno.

Debe tenerse en cuenta que en los compuestos de fórmula (II), el sistema de anillos puede existir en una forma tautómera.

Convenientemente, cuando Z es un anillo heteroarilo (HET), el mismo es convenientemente un anillo o sistema de anillos de heteroarilo. Si el resto HET es un sistema de anillos múltiples, el anillo que contiene el heteroátomo no precisa estar unido directamente al resto urea a través del enlace $(R_{13}R_{14})_v$ del o de los anillos en estos sistemas de anillos puede estar sustituido opcionalmente como se define en esta memoria. Preferiblemente, el resto HET es un piridilo, que puede ser 2-, 3- o 4-piridilo. Si el anillo es un sistema de anillos múltiples, el mismo es preferiblemente bencimidazol, dibenzotiofeno, o un anillo de indol. Otros anillos de interés incluyen, pero sin carácter limitante, tiofeno, furano, pirimidina, pirrol, pirazol, quinolina, isoquinolina, quinazolinilo, oxazol, tiazol, tiadiazol, triazol, imidazol, o bencimidazol.

El anillo HET puede estar sustituido opcionalmente con independencia una a cinco veces, preferiblemente una a tres veces, con Y como se define anteriormente. Las sustituciones pueden encontrarse en cualquiera del o de los anillos del sistema HET, tal como en un anillo de bencimidazol.

Convenientemente, R_{15} y R_{16} son con independencia hidrógeno, o un alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido como se define anteriormente para R_{13} y R_{14} .

5

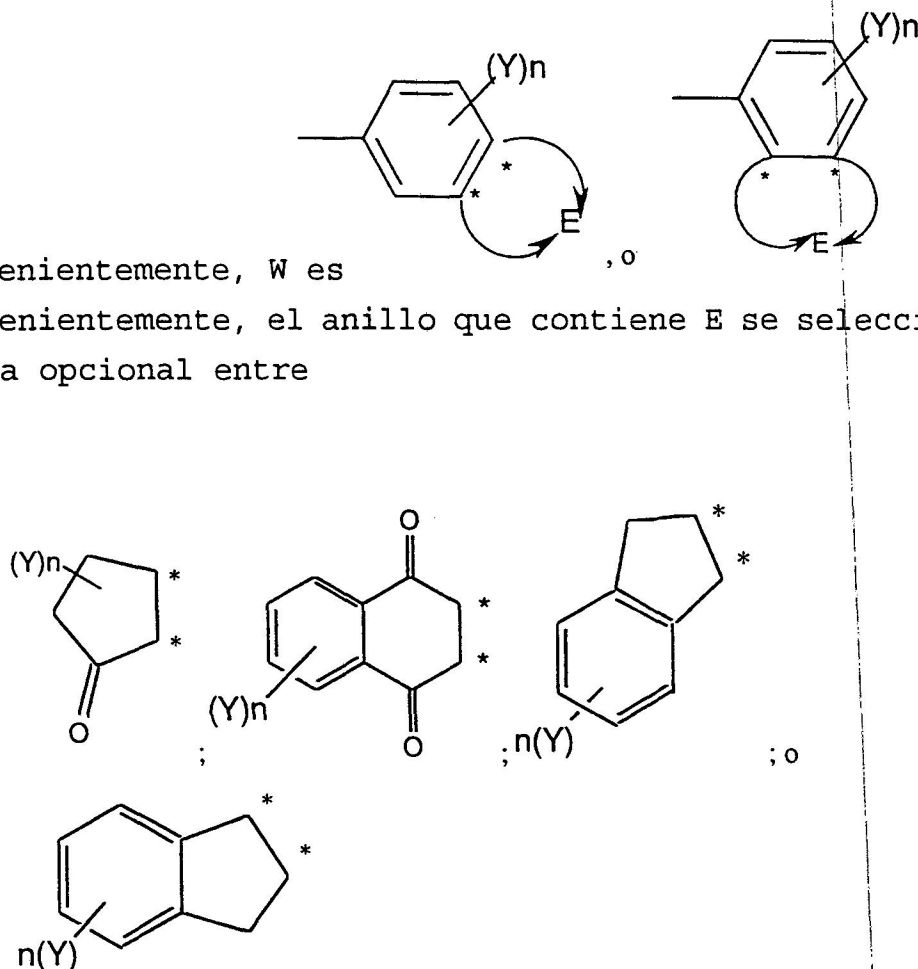
Convenientemente, W es

Convenientemente, el anillo que contiene E se selecciona de manera opcional entre

10

15

20



; designando el asterisco * el punto de unión del anillo.

El anillo E designado por su punto de unión mediante el
 25 asterisco (*) puede estar presente opcionalmente. Si no está presente, el anillo es un resto de fenilo, que está sustituido por los términos R₁ como se muestra. El anillo E puede estar sustituido con el resto (Y)_n en cualquier anillo, saturado o insaturado, y se representa para los propósitos de
 30 esta memoria sustituido únicamente en el o los anillos insaturados.

Si bien Y en el término W puede estar sustituido en cualquiera de las cinco posiciones del anillo del resto de fenilo (cuando E está ausente), Y está preferiblemente mono-sustituido en la posición 2' o la posición 3', estando la posición
 35 4' preferiblemente insustituida. Si el anillo de fenilo está disustituido, los sustituyentes se encuentran preferiblemente

en la posición 2' o 3' de un anillo monocíclico. Si bien tanto R_1 como Y pueden ser ambos hidrógeno, se prefiere que al menos uno de los anillos esté sustituido, y preferiblemente ambos anillos están sustituidos.

5 Tal como se utiliza en esta memoria, "opcionalmente sustituido" significará, a no ser que se defina específicamente, grupos tales como halógeno, tal como flúor, cloro, bromo o yodo; hidroxí; hidroxí-alquilo C_{1-10} sustituido; alcoxi C_{1-10} , tal como metoxi o etoxi; $S(O)_m$ -alquilo C_{1-10} , en el cual
10 m' es 0, 1 ó 2, tal como metil-tio, metil-sulfinilo o metil-sulfonylo; amino, amino mono- y di-sustituido, tal como en el grupo NR_4R_5 ; $NHC(O)R_4$; $C(O)NR_4R_5$; $C(O)OH$; $S(O)_2NR_4R_5$; $NHS(O)_2R_{20}$, alquilo C_{1-10} , tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, o t-butilo; alquilo C_{1-10} sustituido con halógeno,
15 tal como CF_3 ; un arilo opcionalmente sustituido, tal como fenilo, o un arilalquilo opcionalmente sustituido, tal como bencilo o fenetilo, heterociclo opcionalmente sustituido, heterociclo-alquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo opcionalmente
20 sustituido, en los cuales estos restos arilo, heteroarilo, o heterociclo pueden estar sustituidos una a dos veces con halógeno; hidroxí; hidroxí-alquilo sustituido; alcoxi C_{1-10} ; $S(O)_m$ -alquilo C_{1-10} ; amino, amino mono- y di-sustituido tal como en el grupo NR_4R_5 ; alquilo C_{1-10} , o alquilo C_{1-10} susti-
25 tuido con halógeno, tal como CF_3 .

R_{20} es convenientemente alquilo C_{1-4} , arilo, aril-alquilo C_{1-4} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-4} , heterociclo, o heterociclo-alquilo C_{1-4} .

30 Sales farmacéuticamente aceptables adecuadas son bien conocidas por los expertos en la técnica e incluyen sales básicas de ácidos inorgánicos y orgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metano-sulfónico, ácido etano-sulfónico, ácido acético, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido
35 láctico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido fenil-acético y ácido mandélico. Adicionalmente, pueden formarse

también sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) con un catión farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, si un grupo sustituyente comprende un resto carboxi. Cationes farmacéuticamente aceptables adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica, e incluyen cationes alcalinos, alcalinotérreos, amonio y amonio cuaternario.

Los términos siguientes, tal como se utilizan en esta memoria, se refieren a:

- "Halo" - todos los halógenos, es decir, cloro, fluoro, bromo y yodo.

- "Alquilo C₁₋₁₀" o "alquilo" - radicales tanto de cadena lineal como de cadena ramificada de 1 a 10 átomos de carbono, a no ser que la longitud de la cadena se limite de otro modo, con inclusión, pero sin carácter limitante, de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo y análogos.

- "Cicloalquilo" se utiliza en esta memoria para significar radicales cíclicos, preferiblemente de 3 a 8 carbonos, con inclusión, pero sin carácter limitante, de ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo y análogos.

- "Alquenilo" se utiliza en esta memoria en todos los casos para significar un radical de cadena lineal o ramificada de 2-10 átomos de carbono, a no ser que la longitud de la cadena del mismo se limite, con inclusión, pero sin carácter limitante, de etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo y análogos.

- "Ariilo" - fenilo y naftilo;

- "heteroarilo" (aisladamente o en cualquier combinación, tal como "heteroariloxi", o "heteroaril-alquilo") - un sistema de anillos aromáticos de 5-10 miembros, en el cual uno o más anillos contienen uno ó más heteroátomos seleccionados del grupo constituido por N, O o S, tales como, pero sin carácter limitante, pirrol, pirazol, furano, tiofeno, quinolina, isoquinolina, quinazolinilo, piridina, pirimidina, oxazol, tiazol, tiadiazol, triazol, imidazol, o bencimidazol.

- "Heterociclo" (aisladamente o en cualquier combinación, tal como "heterocicloalquilo") - un sistema de anillos de 4-

10 miembros saturado o parcialmente insaturado, en el cual uno o más anillos contienen uno o más heteroátomos seleccionados del grupo constituido por N, O o S; tal como, pero sin carácter limitante, pirrolidina, piperidina, piperazina, 5 morfolina, tetrahidropirano, o imidazolidina.

• "Arilalquilo" o "heteroarilalquilo" o "heterocicloalquilo" se utiliza en esta memoria para significar alquilo C_{1-10} , como se ha definido anteriormente, unido a un resto arilo, heteroarilo o heterociclo, como se define también en 10 esta memoria, a no ser que se indique otra cosa.

• "Sulfinilo" - el óxido $S(O)$ del sulfuro correspondiente, refiriéndose el término "tio" al sulfuro, y refiriéndose el término "sulfonilo" al resto $S(O)_2$ totalmente oxidado.

• La expresión "en el cual dos restos R_1 (o dos restos Y) 15 pueden formar juntos un anillo saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros" se utiliza en esta memoria para significar la formación de un sistema de anillos aromáticos, tal como naf-tileno, o es un resto fenilo que tiene unido un anillo parcialmente saturado o insaturado de 6 miembros tal como un 20 cicloalqueno C_6 , es decir ciclohexeno, o un anillo cicloalqueno C_5 , tal como ciclopenteno.

Compuestos que se citan como ejemplo de fórmula (I) incluyen:

- N-4-(bencimidazolina-2-ona- N' -(2'-bromofenil)urea;
25 N-4-(1H,3H-2,1,3-benzotiazol-2,2-dióxido)- N' -(2-bromofenil)-urea;
N-4-(7-ciano-1-N-metil-bencimidazolina-2-tiona)- N' -(2,3-diclorofenil)urea;
N-4-(7-ciano-bencimidazolina-2-tiona)- N' -(2-bromofenil)urea;
30 N-4-(7-ciano-1-metil-bencimidazolina-2-tiona)- N' -(2-bromofenil)urea;
N-4-(7-ciano-1-metilbencimidazolina-2-ona)- N' -(2,3-diclorofenil)urea;
N-4-(7-ciano-bencimidazolina-2-ona)- N' -(2-bromofenil)urea;
35 N-4-(7-ciano-bencimidazolina-2-tiona)- N' -(2,3-diclorofenil)-urea;

N-4-(7-ciano-bencimidazolina-2-imina)-N'-(2-bromofenil)urea;
y

N-(4-ciano-2-oxo-3-metilbencimidazol-7-il)-N'-(2-bromofenil)-
urea.

5 Compuestos que se citan como ejemplo de fórmula (II) incluyen:

N-7-(benzotriazol)-N'-(2-bromofenil)urea;

N-7-(4-bromobenzotriazol)-N'-(2,3-diclorofenil)urea;

N-7-(4-bromo-2-trifluorometil-bencimidazolil)-N'-(2-bromofe-
10 nil)urea;

N-4-(2-trifluorometil-bencimidazolil)-N'-(2-bromofenil)urea;

N-7-(4-ciano-benzotriazol)-N'-(2,3-diclorofenil)urea;

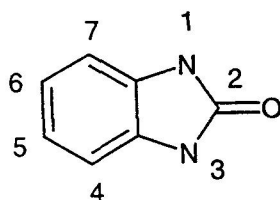
N-7-(4-ciano-benzotriazol)-N'-(2-bromofenil)urea;

N-7-(4-ciano-2-trifluorometil-bencimidazolil)-N'-(2-bromofe-
15 nil)urea;

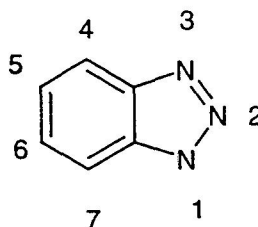
N-7-(4-ciano-bencimidazolil)-N'-(2,3-diclorofenil)urea; y

N-7-(4-ciano-bencimidazolil)-N'-(2-bromofenil)urea.

Para los propósitos de esta memoria, la nomenclatura
indicada anteriormente está basada en la numeración de los
20 sistemas de anillos como sigue:



25



(para la fórmula (I)); y

(para la fórmula (II)).

MÉTODOS DE PREPARACION

Los compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse por apli-
30 cación de procedimientos de síntesis, algunos de los cuales
se ilustran en los esquemas que siguen. La síntesis propor-
cionada en estos esquemas es aplicable para la producción de
compuestos de fórmula (I) que tienen una diversidad de grupos
Z y R₁ diferentes que se hacen reaccionar, empleando sustitu-
35 yentes opcionales que están convenientemente protegidos, para
lograr la compatibilidad con las reacciones reseñadas en esta
memoria. En dichos casos, la desprotección subsiguiente pro-

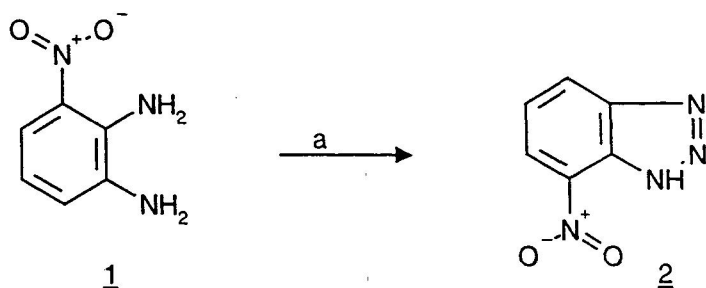
porciona luego compuestos de la naturaleza descrita generalmente. Una vez que se ha establecido el núcleo de urea, pueden prepararse compuestos adicionales de estas fórmulas por aplicación de métodos estándar para interconversión de grupos 5 funcionales, bien conocidos en la técnica. Si bien los esquemas se muestran con diversos compuestos de fórmula (I), esto es sólo meramente para propósitos de ilustración, y no constituye una limitación del alcance de la síntesis disponible por la utilización de estos métodos.

10

Esquema 1

15

20



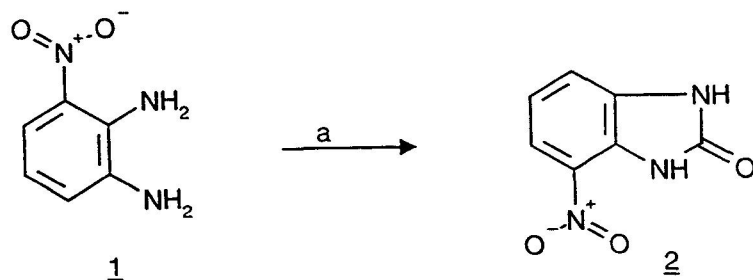
a) NaNO₂, HOAc

Si el compuesto heterocíclico 2-esquema 1 sustituido con 25 nitro en la posición 2 no está disponible comercialmente, puede fabricarse por tratamiento de la 3-nitro-fenileno-diamina 1-esquema 1 disponible comercialmente con nitrito de sodio en un disolvente prótico tal como HAc.

Esquema 2

30

35

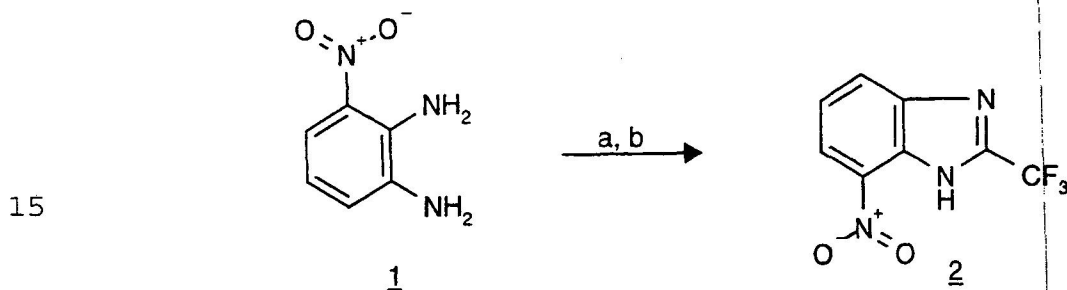


a) Trifosgeno, Et₃N, DMF

Si el compuesto heterocíclico 2-esquema 2 sustituido con nitro en la posición 2 no está disponible comercialmente, puede fabricarse por tratamiento de la 3-nitro-fenileno-di-
5 amina 1-esquema 2 disponible comercialmente con trifosgeno y trietilamina en DMF o el tiofosgeno para formar la tio-urea. O bien, alternativamente, con otro compuesto de carbonilo que carezca de grupos lábiles, tal como carbonil-di-imidazol.

10

Esquema 3

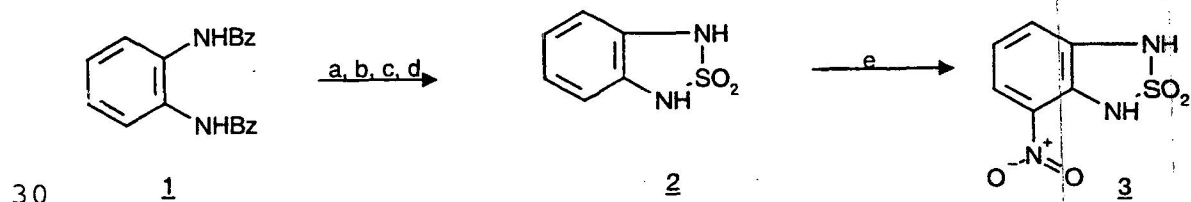


a) Anhídrido trifluoroacético, b) tolueno, reflujo

Si el compuesto heterocíclico 2-esquema 3 sustituido con
20 nitro en posición 2 no está disponible comercialmente, puede fabricarse por tratamiento de la 3-nitro-fenileno-diamina 1-esquema 3 disponible comercialmente con el anhídrido correspondiente y calentamiento posterior a reflujo en tolueno.

Esquema 4

25

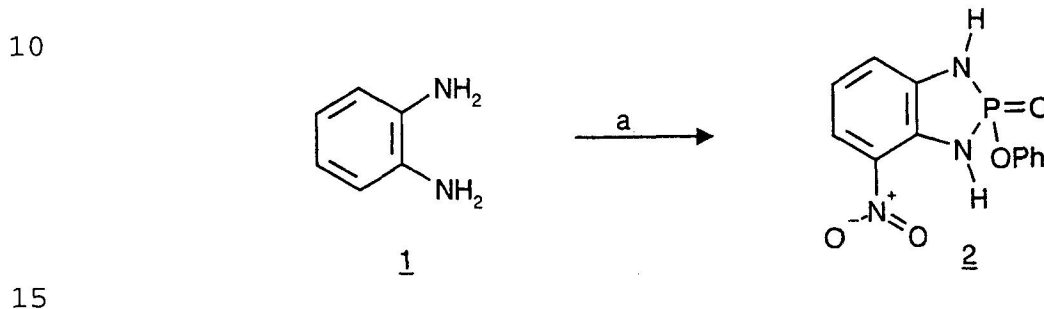


a) Et₃N, THF, -70°C, b) SOCl₂, c) m-CPBA, d) H₂, Pd/C, e) NaNO₃, H₂SO₄ 3 M

Si el compuesto heterocíclico 3-esquema 4 sustituido con
35 nitro en posición 2 no está disponible comercialmente, puede fabricarse por tratamiento del compuesto 2-esquema 4, en condiciones de nitración estándar (utilizando HNO₃ o NaNO₃)

a 23°C. Si el compuesto heterocíclico 2-esquema 4 no está disponible comercialmente, puede fabricarse a partir de la 1,2-dibencildiamina 1-esquema 4 disponible comercialmente con trietilamina a -70°C, y a continuación con cloruro de tioni-
5 lo, seguido por oxidación con m-CPBA y reducción de los grupos bencilo utilizando H₂/Pd en MeOH.

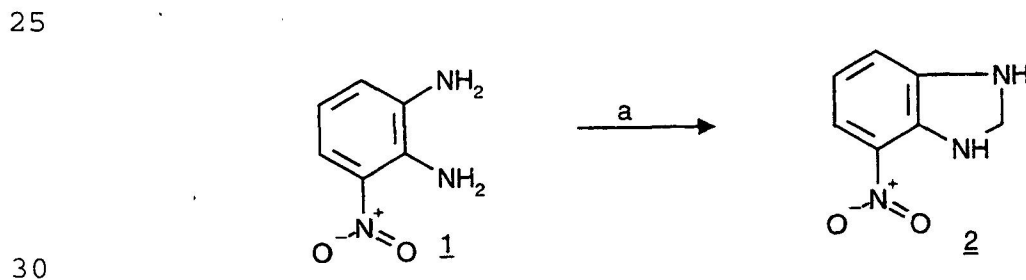
Esquema 5



a) PhOP(O)Cl₂, b) NaNO₃

Si el compuesto heterocíclico 2-esquema 5 sustituido con nitro en la posición 2 no está disponible comercialmente,
20 puede fabricarse por tratamiento de la 1,2-diamina 1-esquema 5 disponible comercialmente con PhOP(O)Cl₂, seguido por condiciones de nitración estándar (utilizando HNO₃ o NaNO₃) a 23°C.

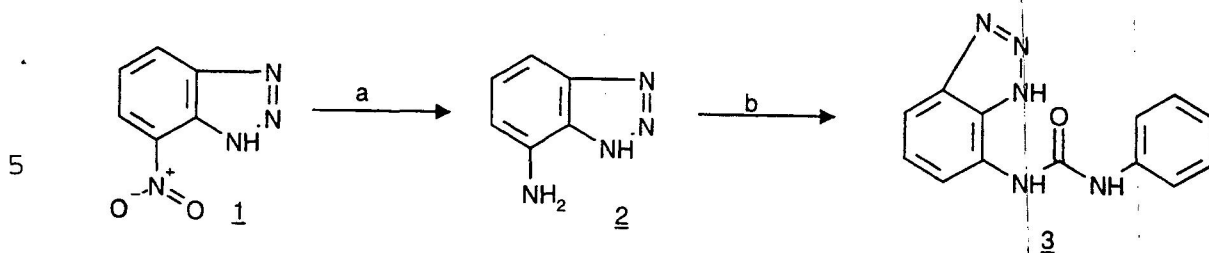
Esquema 6



a) Formaldehído, reflujo

Si el compuesto heterocíclico 2-esquema 6 no está disponible comercialmente, puede fabricarse por tratamiento de la
35 1,2-diamina 1-esquema 6 disponible comercialmente con formaldehído a reflujo.

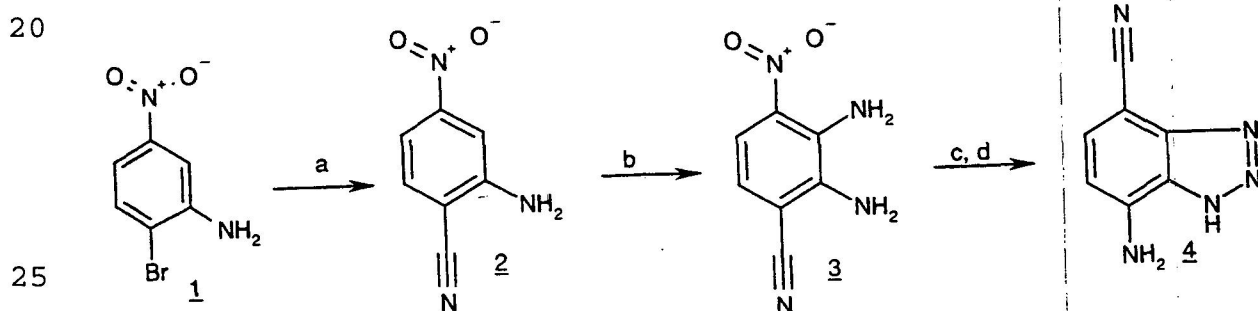
Esquema 7



a) H_2 Pd/C, MeOH, b) PhNCO, DMF, 80°C

Si la anilina 2-esquema 7 deseada no está disponible
 10 comercialmente, el nitro-compuesto 1-esquema 4 correspondien-
 te se reduce luego en condiciones estándar (H_2 Pd/C o SnCl_2).
 La fenil-urea sustituida en orto representada en 3-esquema 7
 puede prepararse por condiciones estándar que implican la
 condensación del aril-isocianato sustituido disponible comer-
 15 cialmente (Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wi.) con la ani-
 lina 2-esquema 7 correspondiente en un disolvente aprótico
 (tal como DMF o tolueno).

Esquema 8



a) CuCN, piridina, DMF, b) TMHI, DMSO, terc-pentóxido de Na, c) NaNO_2 , HOAc, d) Pd/C, H_2 , MeOH

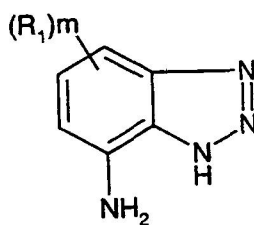
30 Si el compuesto heterocíclico sustituido con amino en la
 posición 7 4-esquema 8 no está disponible comercialmente,
 puede fabricarse por tratamiento de la 2-bromo-5-nitroanilina
1-esquema 8 disponible comercialmente con un nucleófilo tal
 como cianuro de cobre (I) o, alternativamente, puede utili-
 35 zarse éste para reacciones de acoplamiento catalizadas con
 paladio, y piridina en un disolvente aprótico tal como DMF
 para formar la 2-ciano-5-nitroanilina 2-esquema 8. La diamina

3-esquema 8 puede formarse por reacción de 2-ciano-5-nitro-anilina 2-esquema 8 con yoduro de tetrametil-hidrazina y una base fuerte con impedimento estérico tal como t-pentóxido de sodio, en un disolvente aprótico tal como DMSO. El 7-amino-4-
 5 cianobenzotriazol 4-esquema 8 puede fabricarse por reacción de la diamina 3-esquema 8 con nitrito de sodio, en un disolvente prótico tal como HOAc, seguido por reducción del grupo nitro con un agente reductor adecuado, tal como Pd/C en MeOH. Alternativamente, la diamina 3-esquema 8 puede utilizarse
 10 para sintetizar los otros compuestos heterocíclicos mencionados que se describen en esta memoria. Los anillos aromáticos de los compuestos pueden funcionalizarse ulteriormente por condiciones bien conocidas en la técnica tales como bromación u otras reacciones de sustitución electrófila. Estos sustituyentes pueden manipularse ulteriormente utilizando sustituciones nucleófilas estándar tales como reacción con un anión (tal como metóxido de sodio), o en química de reacciones de acoplamiento catalizadas con paladio.

El compuesto heterocíclico sustituido con amino 4-esquema
 20 8 puede convertirse luego en la urea correspondiente por condensación con un isocianato comercialmente disponible.

Otro aspecto de la presente invención son los nuevos compuestos de la fórmula:

25

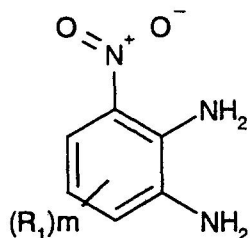


30 en la cual R_1 y m son como se define en la fórmula (II). Preferiblemente, R_1 es bromo o ciano. Preferiblemente R_1 está sustituido en la posición 4 del anillo.

Otro aspecto de la presente invención son los nuevos compuestos de fórmula (IV):

35

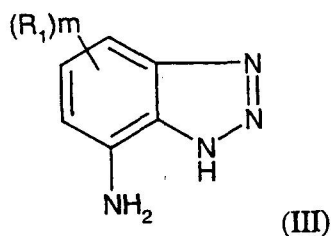
5



en la cual R_1 y m son como se define para la fórmula (II), con la condición de que R_1 es diferente de hidrógeno. Preferiblemente, R_1 es ciano, o bromo.

Otro aspecto de la presente invención es el nuevo proceso de fabricación de un compuesto de la fórmula:

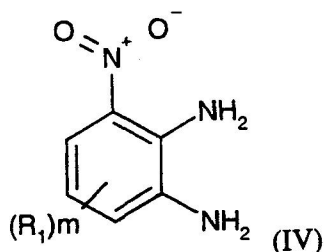
15



(III)

por reacción de un compuesto de la fórmula:

20



(IV)

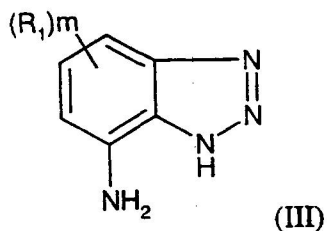
25

con nitrito de sodio en un disolvente prótico, seguido por reducción del grupo nitro para dar un compuesto de fórmula (III).

30

Por último, otro aspecto de la presente invención es el proceso análogo para producir un compuesto de fórmula (II) como se define anteriormente, proceso que comprende

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:



con un compuesto de la fórmula:

$C(X_2)-N-(CR_{13}R_{14})_v-Z$; en la cual R_1 , m , X_2 , R_{13} , R_{14} , v y Z son como se define en la fórmula (II) para dar un compuesto de fórmula (II).

EJEMPLOS DE SINTESIS

La invención se describirá a continuación por referencia a los ejemplos siguientes, que son meramente ilustrativos y no deben interpretarse como limitación del alcance de la presente invención. Todas las temperaturas se dan en grados centígrados, todos los disolventes utilizados son de la máxima pureza obtenible y todas las reacciones se efectúan en condiciones anhidras en atmósfera de argón a no ser que se indique otra cosa.

En los ejemplos, todas la temperaturas se dan en grados centígrados ($^{\circ}C$). Los espectros de masas se realizaron en un espectrómetro de masas VG Zab utilizando bombardeo con átomos rápidos, a no ser que se indique otra cosa. Los espectros 1H -NMR (en lo sucesivo "NMR") se registraron a 250 MHz utilizando un espectrómetro Bruker AM 250 o AM 400. Las multiplicidades indicadas son: s = singulete, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, m = multiplete, y br indica una señal ancha. Sat. indica una solución saturada, y eq. indica la proporción de un equivalente molar de reactivo con relación a la sustancia reaccionante principal.

Método general B: Síntesis de N,N'-fenil-urea. A una solución de fenil-isocianato (1,0 equiv.) en dimetil-formamida (1 ml) se añadió la anilina correspondiente (1,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a $80^{\circ}C$ hasta reacción completa (3-16 horas), y se eliminó luego el disolvente a vacío. La purificación, los rendimientos y las características espec-

trales para cada compuesto individual se enumeran a continuación.

Ejemplo 1

Preparación de N-[5-bromo-2-benzotriazol]-N'-[2,3-diclorofenil]urea

a) Preparación de 4-nitrobenzotriazol

Una solución de 3-nitro-fenilenodiamina (15,3 g, 100 milimoles (en lo sucesivo mmol)) en ácido acético (50 mililitros (en lo sucesivo "ml")) se agitó con nitrito de sodio (6,9 g, 100 mmol). La mezcla se calentó luego a 60°C durante 1 hora (en lo sucesivo "h"). Se enfrió luego la mezcla de reacción a la temperatura ambiente y se añadió agua, se precipitó el producto deseado de la solución y se filtró la mezcla para dar el producto deseado (10,7 gramos (en lo sucesivo "g")), 65%). $^1\text{H-NMR}$ (CD_3SOCD_3): δ 8,58 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,61 (t, 1H).

b) Preparación de 4-aminobenzotriazol

A una solución de 4-nitrobenzotriazol (4 g, 24,4 mmol) en metanol (250 ml) se añadió 10% Pd/C (1,0 g). La mezcla se lavó abundantemente con argón, se borboteó luego hidrógeno a través de la solución durante 10 minutos (en lo sucesivo "min") y se mantuvo una atmósfera de hidrógeno a la presión del matraz durante 4 horas. La mezcla de reacción se lavó abundantemente con argón y se añadió ulteriormente 10% Pd/C (1,0 g), manteniendo una atmósfera de hidrógeno a la presión del matraz durante una noche. Se filtró la mezcla a través de celita y se lavó la celita con metanol. Se evaporó el disolvente y la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (5% MeOH/ CH_2Cl_2) dio el producto deseado (2,0 g, 82%). $^1\text{H NMR}$ ($\text{CD}_3\text{SO}_2\text{CD}_3$): δ 8,71 (s, 1H), 7,16 (t, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,36 (t, 1H), 5,90 (s, 1H).

c) Preparación de 4-amino-7-bromobenzotriazol

A una solución de 4-aminobenzotriazol (550 miligramos (en lo sucesivo "mg"), 4,1 mmol) en ácido acético (10 ml) se añadieron bromuro de potasio (520 mg, 4,4 mmol), molibdato de amonio (67 mg, 0,55 mmol) y peróxido de hidrógeno (0,5 ml, 30%). La mezcla se agitó a 25°C durante 3 horas. Se evaporó

el disolvente y la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (EtOAc/hexano (1 equiv./1 equiv.)) dio el producto deseado (400 mg, 45%). ^1H NMR ($\text{CD}_3\text{SO}_2\text{CD}_3$): δ 7,29 (d, 1H), 6,49 (d, 1H), 6,05 (bs, 3H).

5 d) Preparación de N-7-[4-bromo-[2,4]-benzotriazol]-N'-[2,3-diclorofenil]urea

Se preparó N-[5-bromo-2-benzotriazol]-N'-[2,3-diclorofenil]urea a partir de 4-amino-7-bromobenzotriazol (330 mg, 1,50 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Método General

10 B. El producto se purificó por cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (EtOAc/hexano (2 equiv./3 equiv.)) (410 mg, 68%). ^1H NMR (CD_3SOCD_3): δ 10,42 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,20 (dd, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,33 (m, 2H).

15

Ejemplo 2

Preparación de N-7-[bencimidazolin-3-ona]-N'-[2-bromofenil]-urea

a) Preparación de 4-nitro-bencimidazolin-2-ona

A una solución de 3-nitro-fenilenodiamina (1,0 g, 6,53
20 mmol) en dimetilformamida (20 ml) se añadieron trifosgeno (0,775 g, 2,60 mmol) y trietilamina (1 ml, 7,80 mmol). Se calentó luego la mezcla a 80°C durante aproximadamente 1 hora. Se evaporaron luego los disolventes y el producto se precipitó de la solución con cloruro de metileno/hexano (1
25 equiv./20 equiv.) (700 mg, 64%). ^1H NMR ($\text{CD}_3\text{SO}_2\text{CD}_3$): δ 11,61 (s, 1H), 11,35 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,15 (t, 1H).

b) Preparación de 4-amino-bencimidazolin-2-ona

A una solución de 4-nitro-bencimidazolin-2-ona (700 mg,
30 3,9 mmol) en metanol (50 ml) y ácido acético (10 ml) se añadió 10% Pd/C (200 mg). La mezcla se lavó abundantemente con argón, se borboteó luego hidrógeno a través de la solución durante 10 min y se mantuvo una atmósfera de hidrógeno a la presión del matraz durante una noche. La mezcla se filtró a
35 través de celita y se lavó la celita con metanol. Se evaporó el disolvente y la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (10% MeOH/ CH_2Cl_2) dio el producto deseado (500

mg, 86%). ^1H NMR ($\text{CD}_3\text{SO}_2\text{CD}_3$): δ 10,34 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 6,66 (t, 1H), 6,24 (d, 1H), 6,22 (d, 1H), 5,15 (bs, 2H).

c) Preparación de N-[bencimidazolin-3-ona]-N'-[2-bromofenil]-urea

- 5 Se preparó N-[bencimidazolin-3-ona]-N'-[2-bromofenil]urea a partir de 4-amino-bencimidazolin-2-ona (80 mg, 0,54 mmol) de acuerdo con el procedimiento indicado en el Método General B. El producto se purificó por cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (EtOAc/hexano (1 equiv./
- 10 1 equiv.)) (120 mg, 64%). ^1H NMR (CD_3SOCD_3): δ 10,68 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,34 (t, 1H), 6,99 (t, 1H), 6,92 (d, 2H), 6,73 (d, 1H).

Ejemplo 3

15 Preparación de N-[4-bromo-2-trifluorometil-7-bencimidazolil]-N'-[2-bromofenil]urea

a) Preparación de 4-nitro-trifluorometilbencimidazol

- A una solución de 3-nitro-fenilenodiamina (1,0 g, 6,53 mmol) se añadieron anhídrido trifluoroacético (1,37 g, 6,53
- 20 mmol). La mezcla se agitó luego durante 1 h. Se evaporaron luego los disolventes y el producto se calentó a reflujo en tolueno durante 2 h. Se evaporaron después los disolventes y se obtuvo el producto deseado (1,43 g, 95%). ^1H NMR ($\text{CD}_3\text{SO}_2\text{CD}_3$): δ 9,40 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,58 (t,
- 25 1H).

b) Preparación de 4-amino-2-trifluorometilbencimidazol

- A una solución de 4-nitro-2-trifluorometilbencimidazol (700 mg, 3,0 mmol) en metanol (50 ml) se añadió 10% Pd/C (200 mg). La mezcla se lavó abundantemente con argón, se borboteó
- 30 luego hidrógeno a través de la solución durante 10 min y se mantuvo una atmósfera de hidrógeno a la presión del matraz durante una noche. La mezcla se filtró a través de celita y la celita se lavó con metanol. Se evaporó el disolvente y la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (10%
- 35 MeOH/ CH_2Cl_2) dio el producto deseado (560 mg, 93%). ^1H NMR ($\text{CD}_3\text{SO}_2\text{CD}_3$): δ 10,49 (s, 1H), 7,09 (t, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,30 (d, 1H), 5,52 (bs, 2H).

c) Preparación de 4-amino-7-bromo-2-trifluorometilbencimidazol

A una solución de 4-amino-2-trifluorometilbencimidazol (180 mg, 0,9 milimoles) en ácido acético (10 ml) se añadió bromuro de potasio (117 mg, 0,99 milimoles), molibdato de amonio (12 mg, 0,099 mmol) y peróxido de hidrógeno (0,2 ml, 30%). La mezcla se agitó a 25°C durante 3 h. Se evaporó el disolvente y la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (EtOAc/hexano (1 equiv./1 equiv.)) dio el producto deseado (103 mg, 39%). ^1H NMR (CD_3OD): δ 7,11 (d, 1H), 6,35 (d, 1H).

d) Preparación de N-[4-bromo-2-trifluorometil-7-bencimidazolil]-N'-[2-bromofenil]urea

Se preparó N-[4-bromo-2-trifluorometil]-7-bencimidazolil]-N'-[2-bromofenil]urea partir de 4-amino-7-bromo-2-trifluorometilbencimidazol (33 mg, 0,54 mmol) de acuerdo con el procedimiento indicado en el Método General B. El producto se purificó por cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (EtOAc/hexano (1 equiv./1 equiv.)) (35 mg, 63%). ^1H NMR (CD_3SOCD_3): δ 9,95 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,01 (t, 1H).

Ejemplo 4

Preparación de N-[4-triazolofenil]-N'-(2-bromofenil]urea

a) Preparación de 2,6-dinitro(1-fenilsulfonil)anilina

A la solución de 2,6-dinitroanilina (2 g, 10,92 mmol) en THF (20 ml), se añadió hidruro de sodio (437 mg, 10,92 mmol). Después de 10 minutos, se añadió cloruro de bencenosulfonilo (1,4 ml, 10,92 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 16 horas. Se repartió luego la mezcla de reacción entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica reunida se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida, después de lo cual la cromatografía del líquido resultante sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo (5 equiv./1 equiv.)) dio el producto (2,6 g, 74%). EI-MS m/z 324 (M^+).

b) Preparación de 2,6-diamino-(1-fenilsulfonil)anilina

32

A la solución de 2,6-dinitro(1-fenilsulfonil)anilina (450 mg, 1,39 mmol) en etanol (10 ml), se añadió cloruro de estaño (II) (1,57 g, 6,95 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 4 horas. Se enfrió luego a la temperatura ambiente. Se añadió después NaHCO_3 (acuoso) hasta $\text{pH} = 7$. Se extrajo luego con acetato de etilo (3 x). La capa orgánica reunida se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto (338 mg, 92%). EI-MS m/z 264 (M^+).

10 c) Preparación de N-(2-bencenosulfonilamino-3-aminofenil)-N'-(2-bromofenil)urea

A una solución de 2-bromo-fenil-isocianato (0,16 mg, 1,28 mmol) en DMF (1,5 ml), se añadió la 2,6-diamino (1-fenilsulfonil)anilina (338 mg, 1,28 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 16 horas, y se enfrió luego a la temperatura ambiente. La cromatografía del líquido resultante sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo (5 equiv./1 equiv. hasta 1 equiv./1 equiv.)) dio el producto (430 mg, 73%). EI-MS m/z 461 (M^+).

20 d) Preparación de N-(4-triazolofenil)-N'-(2-bromofenil)urea

Se añadió la N-(2-bencenosulfonilamino-3-aminofenil)-N'-(2-bromofenil)urea (235 mg, 0,51 mmol) a $\text{HCl}/\text{H}_2\text{O}$ (0,51 ml/1,02 ml), enfriado a 0°C . Se añadió nitrato de sodio (35,4 mg, 0,51 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió luego cianuro de sodio (25 mg, 0,51 mmol) a la mezcla de reacción y se dejó calentar a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 18 horas. Se extrajo luego 3 veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se reunieron, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida, después de lo cual la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice dio el producto (100 mg, 59%). EI-MS m/z 333 (M^+).

Ejemplo 5

35 Preparación de N-7-[2-trifluorometilbencimidazolil]-N'-[2-bromofenil]urea

a) Preparación de 4-nitro-2-trifluorometilbencimidazol

A una solución de 3-nitro-fenilenodiamina (1,0 g, 6,53 mmol) se añadió anhídrido trifluoroacético (1,37 g, 6,53 mmol). La mezcla se agitó luego durante 1 h. Se evaporaron luego los disolventes y el producto se calentó a reflujo en 5 tolueno durante 2 h. Se evaporaron después los disolventes y se obtuvo el producto deseado (1,43 g, 95%). ^1H NMR ($\text{CD}_3\text{SO}_2\text{-CD}_3$): δ 9,40 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,58 (t, 1H).

b) Preparación de 4-amino-2-trifluorometilbencimidazol

10 A una solución de 4-nitro-2-trifluorometilbencimidazol (700 mg, 3,0 mmol) en metanol (50 ml) se añadió 10% Pd/C (200 mg). La mezcla se lavó abundantemente con argón, se borboteó luego hidrógeno a través de la solución durante 10 min y se mantuvo una atmósfera de hidrógeno a la presión del matraz 15 durante una noche. La mezcla se filtró a través de celita y la celita se lavó con metanol. Se evaporó el disolvente y la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (10% MeOH/ CH_2Cl_2) dio el producto deseado (560 mg, 93%). ^1H NMR ($\text{CD}_3\text{SO}_2\text{CD}_3$): δ 10,49 (s, 1H), 7,09 (t, 1H), 6,72 (d, 1H), 20 6,30 (d, 1H), 5,52 (bs, 2H).

c) Preparación de N-7-[2-trifluorometil-bencimidazolil]-N'-[2-bromofenil]urea

Se preparó N-7-[2-trifluorometil-bencimidazolil]-N'-[2-bromofenil]urea a partir de 4-amino-2-trifluorometilbencimi- 25 dazol (360 mg, 1,79 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Método General B. Se purificó el producto por cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (EtOAc/hexano (1 equiv./1 equiv.)) (35 mg, 63%). ^1H NMR ($\text{CD}_3\text{SO}_2\text{CD}_3$): δ 9,94 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,00 (d, 30 1H), 7,61 (d, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,00 (t, 1H).

Ejemplo 6

Preparación de N-(4-ciano-1H-benzotriazol-7-il)-N'-(2,3-diclorofenil)urea

a) Preparación de 2-ciano-5-nitroanilina

35 Una solución de 2-bromo-5-nitroanilina (5,0 g, 23 mmol) en dimetilformamida (100 ml) y piridina (20 ml) se agitó con cianuro de cobre (I) (2,05 g, 64 mmol). Se calentó luego la

mezcla a 160°C durante 48 h. Se enfrió después la mezcla de reacción a la temperatura ambiente y se filtró a través de celita, después de lo cual se lavó la celita con acetato de etilo. Se evaporó el disolvente y la cromatografía del sólido
5 resultante sobre gel de sílice (25% EtOAc/hexano) dio el producto deseado (2,64 g, 70%). ^1H NMR (CD_3COCD_3): δ 7,75 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,44 (dd, 1H), 6,25 (bs, 2H).

b) Preparación de 2-ciano-5-nitro-fenilenodiamina

A una solución de 2-ciano-5-nitroanilina (435 mg, 2,67
10 mmol) en dimetilsulfóxido (25 ml) se añadieron yoduro de tetrametilhidrazina (534 mg, 2,67 mmol) y t-pentóxido de sodio (880 mg, 8,01 mmol). Se agitó la mezcla a la temperatura ambiente durante 12 h, y se enfrió bruscamente la mezcla de reacción con HCl al 10%. Los sólidos precipitados se fil-
15 traron y la solución remanente se extrajo con acetato de etilo, se evaporó el disolvente y la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (25% EtOAc/hexano) dio el producto deseado (254 mg, 53%). ^1H NMR (CD_3COCD_3): δ 7,49 (d, 1H), 7,03 (bs, 2H), 6,80 (d, 1H), 5,78 (bs, 2H).

20 c) Preparación de 4-ciano-7-nitrobenzotriazol

Una solución de 2-ciano-5-nitro-fenilenodiamina (120 mg, 0,67 mmol) en ácido acético (20 ml) se agitó con nitrito de sodio (50 mg, 0,72 mmol). La mezcla se calentó luego a 60°C durante 1 h. Se enfrió después la mezcla de reacción a la
25 temperatura ambiente, se evaporaron los disolventes y la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (50% EtOAc/hexano) dio el producto deseado (120 mg, 95%). ^1H NMR (CD_3COCD_3): δ 8,70 (d, 1H), 8,25 (d, 1H).

d) Preparación de 4-ciano-7-aminobenzotriazol

30 A una solución de 4-ciano-7-nitrobenzotriazol (120 mg, 0,63 mmol) en metanol (250 ml) se añadió 10% Pd/C (1,0 g). la mezcla se lavó abundantemente con argón, se borboteó luego hidrógeno a través de la solución durante 10 min y se mantuvo una atmósfera de hidrógeno a la presión del matraz durante 4
35 h. La mezcla de reacción se lavó abundantemente con argón, se añadió una nueva cantidad de 10% Pd/C (1,0 g) y se mantuvo una atmósfera de hidrógeno a la presión del matraz durante 1

h. Se filtró la mezcla a través de celita y la celita se lavó con metanol. Se evaporó el disolvente y la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (5% MeOH/CH₂Cl₂) dio el producto deseado (95 mg, 94%). ¹H NMR (CD₃OD): δ 7,58 (d, 5 1H), 6,53 (d, 1H).

e) Preparación de N-[5-ciano-2-benzotriazol]-N'-[2,3-dicloro-fenil]urea

Se preparó N-(5-ciano-2-benzotriazol)-N'-[2,3-diclorofenil]urea a partir de 7-amino-4-cianobenzotriazol (95 mg, 0,60 10 mmol) de acuerdo con el procedimiento del Método General B. Se purificó el producto por cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (EtOAc/hexano (2 equiv./3 equiv.)) (410 mg, 68%). ¹H NMR (CD₃COCD₃): δ 10,85 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 15 7,31 (t, 1H).

Ejemplo 7

Preparación de N-(2-bromofenil)-N'-(4-ciano-1H-benzotriazol-7-il)urea

Una solución de 2-bromo-5-nitroanilina (5,0 g, 23 mmol) 20 en dimetilformamida (100 ml) y piridina (20 ml) se agitó con cianuro de cobre (I) (2,05 g, 64 milimoles). Se calentó luego la mezcla a 160°C durante 48 h. Se enfrió después la mezcla de reacción a la temperatura ambiente y se filtró a través de celita lavando luego la celita con acetato de etilo. Se eva- 25 poró el disolvente y la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (25% EtOAc/hexano) dio el producto deseado (2,64 g, 70%). ¹H NMR (CD₃COCD₃): δ 7,75 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,44 (dd, 1H), 6,25 (bs, 2H).

b) Preparación de 2-ciano-5-nitro-fenilenodiamina

30 A una solución de 2-ciano-5-nitroanilina (435 mg, 2,67 milimoles) en dimetilsulfóxido (25 ml) se añadieron yoduro de tetrametilhidrazina (534 mg, 2,67 milimoles) y t-pentóxido de sodio (880 mg, 8,01 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 12 h, y la reacción se extinguió luego 35 bruscamente con HCl al 10%. Los sólidos precipitados se filtraron y la solución remanente se extrajo con acetato de etilo, se evaporó el disolvente y la cromatografía del sólido

resultante sobre gel de sílice (25% EtOAc/hexano) dio el producto deseado (254 mg, 53%). ^1H NMR (CD_3COCD_3): δ 7,49 (d, 1H), 7,03 (bs, 2H), 6,80 (d, 1H), 5,78 (bs, 2H).

c) Preparación de 4-ciano-7-nitrobenzotriazol

5 Una solución de 2-ciano-5-nitro-fenilenodiamina (120 mg, 0,67 mmol) en ácido acético (20 ml) se agitó con nitrito de sodio (50 mg, 0,72 mmol). La mezcla se calentó luego a 60°C durante 1 h. Se enfrió después la mezcla de reacción a la temperatura ambiente, se evaporaron los disolventes y la
10 cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (50% EtOAc/hexano) dio el producto deseado (120 mg, 95%). ^1H NMR (CD_3COCD_3): δ 8,70 (d, 1H), 8,25 (d, 1H).

d) Preparación de 4-ciano-7-aminobenzotriazol

A una solución de 4-ciano-7-nitrobenzotriazol (120 mg,
15 0,63 mmol) en metanol (250 ml) se añadió 10% Pd/C (1,0 g). Se lavó la mezcla abundantemente con argón, se borboteó luego hidrógeno a través de la solución durante 10 min, y se mantuvo una atmósfera de hidrógeno a la presión del matraz durante 4 h. La mezcla de reacción se lavó abundantemente con argón,
20 se añadió una nueva cantidad de 10% Pd/C (1,0 g) y se mantuvo una atmósfera de hidrógeno a la presión del matraz durante 1 h. Se filtró la mezcla a través de celita y la celita se lavó con metanol. Se evaporó el disolvente y la cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (5% MeOH/ CH_2Cl_2)
25 dio el producto deseado (95 mg, 94%). ^1H NMR (CD_3OD): δ 7,58 (d, 1H), 6,53 (d, 1H).

e) Preparación de N-[4-ciano-[1,4]-benzotriazol-7-il]-N'-[2-bromofenil]urea

Se preparó N-[5-ciano-2-benzotriazol]-N'-[2-bromofenil]-
30 urea a partir de 7-amino-4-cianobenzotriazol (95 mg, 0,60 mmol) de acuerdo con el procedimiento indicado en el Método General B. El producto se purificó por cromatografía del sólido resultante sobre gel de sílice (EtOAc/hexano (2 equiv./3 equiv.)) (410 mg, 68%). ^1H NMR ($\text{CD}_3\text{SO}_2\text{CD}_3$): δ
35 10,83 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,06 (t, 1H).

Utilizando los procedimientos análogos a los indicados anteriormente o en los esquemas, pueden sintetizarse los compuestos siguientes:

- Ejemplo 8: N-(2H,4H-3,2,4-benzotiazol-3,3-dióxido)-N'-(2-bromofenil)urea. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10,96 (s, 1H), 10,32 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, $J = 11,50$ Hz), 7,63 (d, 1H, $J = 11,50$ Hz), 7,35 (t, 1H), 7,18 (d, 1H, $J = 11,50$), 7,01 (t, 1H), 6,91 (t, 1H), 6,60 (d, 1H, $J = 11,50$).
- 10 Ejemplo 9: N-(5-ciano-4-N-metil-bencimidazolin-3-tiona)-N'-(2,3-dicloro-fenil)-urea. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11,20 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,15 (m, 2H), 7,61 (d, 1H, $J = 13,25$ Hz), 7,45 (d, 1H, $J = 13,25$ Hz), 7,37 (m, 2H), 3,94 (d, 3H).
- 15 Ejemplo 10: N-(5-ciano-bencimidazolin-3-tiona)-N'-(2-bromofenil)urea. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11,57 (s, 1H), 10,43 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, $J = 13,25$ Hz), 7,68 (d, 1H, $J = 13,25$ Hz), 7,54 (d, 1H, $J = 13,25$), 7,44-7,36 (m, 2H), 7,07 (t, 1H).
- 20 Ejemplo 11: N-(5-ciano-4-N-metil-bencimidazolin-3-tiona)-N'-(2-bromofenil)urea. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11,25 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,09 (d, 1H, $J = 13,25$), 7,67 (d, 1H, $J = 13,25$ Hz), 7,61 (d, 1H, $J = 13,25$ Hz), 7,50 (d, 1H, $J = 13,25$), 7,39 (t, 1H), 7,06 (t, 1H), 3,94 (s, 3H).
- 25 Ejemplo 12: N-(4-ciano-2-oxo-3-metilbencimidazol-7-il)-N'-(2,3-diclorofenil)urea. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10,94 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,18 (m, 1H), 7,40-7,31 (m, 3H), 7,26 (d, 1H, $J = 13,25$ Hz), 3,55 (s, 3H).
- Ejemplo 13: N-(4-ciano-2-oxo-2,3-dihidrobencimidazol-7-il)-N'-(2-bromofenil)urea. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11,86 (s, 1H), 10,82 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,65 (d, 1H, $J = 13,25$ Hz), 8,11 (d, 1H, $J = 13,25$ Hz), 7,85 (t, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,50 (t, 1H).
- Ejemplo 14: N-(4-ciano-2-trifluorometil-7-bencimidazolil)-N'-(2-bromofenil)urea. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10,30 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,85 (d, 1H, $J = 13,25$ Hz), 7,66 (d, 1H, $J = 13,25$ Hz), 7,49 (t, 1H), 7,07 (t, 1H).

Ejemplo 15: N-(4-ciano-7-bencimidazolil)-N'-(2,3-diclorofenil)urea. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10,45 (s, 1H), 10,34 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,15 (m, 2H), 7,68 (d, 1H, J = 13,25 Hz), 7,85 (t, 1H), 7,37 (m, 2H).

5 Ejemplo 16: N-(4-Ciano-7-bencimidazolil)-N'-(2-bromofenil)urea. ^1H NMR (acetona- d_6) δ 11,81 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,26 (m, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,41 (t, 1H), 7,06 (t, 1H).

Ejemplo 17: N-(5-Ciano-bencimidazolin-3-tiona)-N'-(2,3-diclorofenil)urea. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11,54 (s, 1H), 10,42 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,15 (m, 1H), 7,54 (d, 1H, J = 13,25 Hz), 7,40-7,30 (t, m, 3H).

Ejemplo 18: N-(5-Ciano-N-ciano-2-guanidina)-N'-(2-bromofenil)urea. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10,89 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,04 (d, 1H, J = 13,25 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 13,25 Hz), 7,50 (m, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,06 (t, 1H).

Ejemplo 19: N-(4-Ciano-2-oxo-3-metilbencimidazol-7-il)-N'-(2-bromofenil)urea, denominada alternativamente: N-4-(7-ciano-1-metilbencimidazolin-2-ona)-N'-(2-bromofenil)urea. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10,89 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,10 (d, 1H, J = 13,25), 7,76 (d, 1H, J = 13,25 Hz), 7,45-7,32 (m, 2H), 7,26 (d, 1H, J = 13,25), 7,03 (t, 1H), 3,57 (s, 3H).

METODO DE TRATAMIENTO

25 Los compuestos de fórmula (I) y/o fórmula (II), o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden utilizarse en la fabricación de un medicamento para el tratamiento profiláctico o terapéutico de cualquier estado de enfermedad en un humano, u otro mamífero, que es exacerbado o causado por una
30 producción excesiva o descontrolada de la citocina IL-8 por las células de dicho mamífero, tal como, pero sin carácter limitante, monocitos y/o macrófagos, u otras quimiocinas que se fijan al receptor α o β de IL-8, a los que se hace referencia también como el receptor de tipo I o tipo II.

35 Para los propósitos de esta memoria, la expresión "compuestos de fórmula (I)", o "fórmula (I)" se referirá también

a "compuestos de fórmula (II)" o "fórmula (II)" a no ser que se indique otra cosa.

De acuerdo con ello, la presente invención proporciona un método de tratamiento de un estado mediado por quimiocinas, en el cual la quimiocina es una que se fija a un receptor α o β de IL-8, comprendiendo dicho método administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En particular, las quimiocinas son IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 o ENA-78.

Los compuestos de fórmula (I) se administran en una cantidad suficiente para inhibir la función de las citocinas, en particular IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2, o ENA-78, tal que dichas citocinas se regulan biológicamente reduciéndose a los niveles normales de función fisiológica, o en algún caso a niveles inferiores a los normales, a fin de mejorar el estado de enfermedad. Niveles anormales de IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2, o ENA-78 por ejemplo, en el contexto de la presente invención, constituyen: (i) niveles de IL-8 libre mayores que o iguales a 1 picogramo por ml; (ii) cualquier cantidad de IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2, o ENA-78 superior a los niveles fisiológicos normales asociada a las células; o (iii) la presencia de IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2, o ENA-78 por encima de los niveles basales en las células o tejidos en que se produce IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 o ENA-78 respectivamente.

Existen muchos estados de enfermedad en los cuales una producción excesiva o descontrolada de IL-8 está implicada en la exacerbación y/o la causa de la enfermedad. Enfermedades mediadas por quimiocinas incluyen psoriasis, dermatitis atópica, artritis, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de fatiga respiratoria de los adultos, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, ataque fulminante, choque séptico, choque endotóxico, sepsis gram-negativa, síndrome del choque tóxico, lesión por reperfusión cardíaca y renal, glomerulonefritis, trombosis, reacción del injerto contra el huésped, enfermedad de Alzheimer, rechazos de aloinjertos, malaria, restenosis,

cional de células endoteliales. Por consiguiente, la inhibición de la quimiotaxis o activación inducida por IL-8 podría conducir a una reducción directa de la infiltración de neutrófilos.

- 5 Pruebas recientes implican también el papel de las quimiocinas en el tratamiento de las infecciones por HIV, Littleman et al., Nature, 381, pp. 661 (1996) y Koup et al., Nature 381, pp. 667 (1996).

La presente invención proporciona también un medio de
10 tratamiento, en una situación aguda, así como de prevención, en aquellos individuos que están considerados como sensibles a ellas, de lesiones en el sistema nervioso central (CNS) por los compuestos antagonistas de los receptores de quimiocinas de fórmula (I).

- 15 Las lesiones del CNS como se definen en esta memoria incluyen traumatismos craneales abiertos o penetrantes, tales como los causados por cirugía, o una lesión traumática de cráneo cerrada, tal como la producida por una lesión en la región craneal. Se incluye también dentro de esta definición
20 el ataque fulminante isquémico, en particular en el área del cerebro.

El ataque fulminante isquémico puede definirse como un trastorno neurológico focal que es resultado de un suministro insuficiente de sangre a un área particular del cerebro,
25 usualmente como consecuencia de un coágulo, trombo, o cierre ateromatoso local del vaso sanguíneo. El papel de las citocinas inflamatorias en esta área ha sido suscitado recientemente, y la presente invención proporciona un medio para el tratamiento potencial de estas lesiones. Han estado disponi-
30 bles relativamente pocos tratamientos para una lesión aguda tal como las citadas.

TNF- α es una citocina con acciones proinflamatorias, que incluyen la expresión endotelial de moléculas de adhesión a los leucocitos. Los leucocitos se infiltran en las lesiones
35 isquémicas cerebrales y por consiguiente los compuestos que inhiben o reducen los niveles de TNF podrían ser útiles para el tratamiento de la lesión isquémica cerebral. Véase Liu et

Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "enfermedad o estado de enfermedad mediado(a) por IL-8" se refiere a cualquiera y a la totalidad de los estados de enfermedad en los cuales desempeña un papel IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2, o ENA-78, sea por producción de IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2, o ENA-78 propiamente dichos, o porque IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 o ENA-78 provoquen la liberación de otra monocina, tal como, pero sin carácter limitante, IL-1, IL-6 o TNF. Por consiguiente, un estado de enfermedad en el que, por ejemplo, IL-1 es un componente principal, y cuya producción o acción es exacerbada o secretada en respuesta a IL-8, debería considerarse como un estado de enfermedad mediado por IL-8.

Tal como se utiliza en esta memoria, la expresión "enfermedad o estado de enfermedad mediado(a) por quimiocinas" hace referencia a cualquiera y a la totalidad de los estados de enfermedad en los cuales desempeña un papel una quimiocina que se fija a un receptor α o β de IL-8, tal como, pero sin carácter limitante, IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 o ENA-78. Esto incluiría un estado de enfermedad en el que IL-8 desempeña un papel, sea por producción de IL-8 propiamente dicha, o porque IL-8 provoque la liberación de otra monocina, tal como, pero sin carácter limitante, IL-1, IL-6 o TNF. Por consiguiente, un estado de enfermedad en el que, por ejemplo, IL-1 es un componente principal, y cuya producción o acción es exacerbada o secretada en respuesta a IL-8, debería considerarse como un estado de enfermedad mediado por IL-8.

Tal como se utiliza en esta memoria, el término "citocina" se refiere a cualquier polipéptido secretado que afecta a las funciones de las células y es una molécula que modula interacciones entre las células en la respuesta inmune, inflamatoria o hematopoyética. Una citocina incluye, pero sin carácter limitante, monocinas y linfocinas, con indiferencia de qué células las produzcan. Por ejemplo, se hace referencia generalmente a una monocina como una citocina producida y secretada por una célula mononuclear, tal como un macrófago y/o monocito. Sin embargo, muchas otras células producen

49

también monocinas, tales como células asesinas naturales, fibroblastos, basófilos, neutrófilos, células endoteliales, astrocitos del cerebro, células estromáticas de la médula ósea, queratinocitos epidérmicos y linfocitos B. Se hace
5 referencia generalmente a las linfocinas como citocinas producidas por células linfocíticas. Ejemplos de citocinas incluyen, pero sin carácter limitante, Interleucina-1 (IL-1), Interleucina-6 (IL-6), Interleucina-8 (IL-8), Factor-alfa de Necrosis Tumoral (TNF- α) y Factor beta de Necrosis Tumoral
10 (TNF- β).

Tal como se utiliza en esta memoria, el término "quimio-
cina" se refiere a cualquier polipéptido secretado que afecta a las funciones de las células y es una molécula que modula interacciones entre las células en la respuesta inmune, in-
15 flamatoria o hematopoyética, similar al término "citocina" anterior. Una quimiocina es secretada fundamentalmente a través de las transmembranas celulares y causa quimiotaxis y activación de glóbulos blancos específicos y leucocitos, neutrófilos, monocitos, macrófagos, células T, células B,
20 células endoteliales y células de la musculatura lisa. Ejemplos de quimiocinas incluyen, pero sin carácter limitante, IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2, ENA-78, IP-10, MIP-1 α , MIP- β , PF4, y MCP 1, 2 y 3.

Para utilizar un compuesto de fórmula (I) o una de sus
25 sales farmacéuticamente aceptables en terapia, el mismo se formulará normalmente en una composición farmacéutica de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar. Por consiguiente, esta invención se refiere también a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz y no tóxica de
30 un compuesto de fórmula (I) y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de fórmula (I), sus sales farmacéuticamente aceptables y composiciones farmacéuticas que incorporan los mismos pueden administrarse convenientemente por cual-
35 quiera de las vías utilizadas convencionalmente para administración de fármacos, por ejemplo, por vía oral, tópica, parenteral o por inhalación. Los compuestos de fórmula (I) se

9

pueden administrar en formas de dosificación convencionales preparadas por combinación de un compuesto de fórmula (I) con vehículos farmacéuticos estándar de acuerdo con procedimientos convencionales. Los compuestos de fórmula (I) pueden 5 administrarse también en dosis convencionales en combinación con un segundo compuesto terapéuticamente activo conocido. Estos procedimientos pueden implicar mezcla, granulación y compresión o disolución de los ingredientes según sea apropiado para la preparación deseada. Se apreciará que la forma 10 y el carácter del vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable está dictado por la cantidad de ingrediente activo con la cual haya de combinarse, la vía de administración y otras variables bien conocidas. El o los vehículos tienen que ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los 15 otros ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el receptor de los mismos.

El vehículo farmacéutico empleado puede ser, por ejemplo, un sólido o un líquido. Vehículos sólidos ilustrativos son lactosa, terra alba, sacarosa, talco, gelatina, agar, pecti- 20 na, goma arábiga, estearato de magnesio, ácido esteárico y análogos. Vehículos líquidos ilustrativos son jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, agua y análogos. de manera similar, el vehículo o diluyente puede incluir un material de retardo temporal bien conocido en la técnica, tal como mono- 25 estearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o con una cera.

Puede emplearse una gran diversidad de formas farmacéuticas. Así, si se utiliza un vehículo sólido, la preparación puede comprimirse en tabletas, introducirse en una cápsula de 30 gelatina dura en forma de polvo o de pelets, o en forma de un trocisco o pastilla. La cantidad de vehículo sólido variará ampliamente, pero de manera preferible estará comprendida entre aproximadamente 25 mg y aproximadamente 1 g. Cuando se utiliza un vehículo líquido, la preparación se encontrará en 35 forma de un jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda, líquido inyectable estéril tal como una ampolla, o suspensión líquida no acuosa.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar por vía tópica, es decir por administración no sistémica. Esto incluye la aplicación de un compuesto de fórmula (I) externamente a la epidermis o la cavidad bucal y la instilación de un compuesto de este tipo en el oído, el ojo y la nariz, de tal manera que el compuesto no penetra significativamente en el torrente sanguíneo. En contraste, la administración sistémica se refiere a administración oral, intravenosa, intraperitoneal e intramuscular.

10 Formulaciones adecuadas para administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas adecuadas para penetración a través de la piel hasta el sitio de inflamación, tales como linimentos, lociones, cremas, ungüentos o pastas, y gotas adecuadas para administración al ojo, el oído
15 o la nariz. El ingrediente activo puede comprender, para administración tópica, desde 0,001% a 10% p/p, por ejemplo desde 1% a 2% en peso de la formulación. Sin embargo, puede comprender tanto como 10% p/p, pero preferiblemente comprenderá menos de 5% p/p, más preferiblemente desde 0,1% a 1% p/p
20 de la formulación.

Lociones de acuerdo con la presente invención incluyen aquéllas que son adecuadas para administración a la piel o al ojo. Una loción oftálmica puede comprender una solución acuosa estéril que contenga opcionalmente un bactericida, y puede
25 prepararse por métodos similares a los empleados para la preparación de gotas. Lociones o linimentos para aplicación a la piel pueden incluir también un agente para acelerar el secado y refrigerar la piel, tal como un alcohol o acetona, y/o un humidificador tal como glicerol o un aceite tal como
30 aceite de ricino o aceite de cacahuete.

Las cremas, ungüentos o pastas de acuerdo con la presente invención son formulaciones semi-sólidas del ingrediente activo para aplicación externa. Las mismas pueden fabricarse por mezcla del ingrediente activo en forma finamente dividida
35 o pulverizada, solo o en solución o suspensión en un fluido acuoso o no acuoso, con ayuda de maquinaria adecuada, con una base de naturaleza grasa o no grasa. La base puede comprender

52

hidrocarburos tales como parafina dura o blanda o aceite de parafina, glicerol, cera de abejas o un jabón metálico; un mucílago; un aceite de origen natural tal como aceite de almendras, maíz, cacahuete, ricino u oliva; grasa de lana sin
5 refinar (wool fat) o sus derivados, o un ácido graso tal como ácido esteárico u oleico junto con un alcohol tal como propilenglicol o un macrogel. La formulación puede incorporar cualquier agente con actividad superficial adecuado tal como un tensioactivo aniónico, catiónico o no iónico, tal como un
10 éster de sorbitán o un derivado polioxietilenado del mismo. También pueden incluirse agentes de suspensión tales como gomas naturales, derivados de celulosa o materiales inorgánicos tales como sílices silíceas, y otros ingredientes tales como lanolina (grasa de lana refinada).

15 Las gotas de acuerdo con la presente invención pueden comprender soluciones o suspensiones estériles acuosas u aceitosas, y se pueden preparar disolviendo el ingrediente activo en una solución acuosa adecuada de un agente bacteri-
cida y/o fungicida y/o cualquier otro conservante adecuado,
20 y que incluya preferiblemente un agente tensioactivo. La solución resultante puede clarificarse luego por filtración, y transferirse a un envase adecuado que se cierra luego herméticamente y se esteriliza por tratamiento en autoclave o
mediante mantenimiento a 98-100°C durante media hora. Alter-
25 nativamente, la solución puede esterilizarse por filtración y transferirse al envase por una técnica aséptica. Ejemplos de agentes bactericidas y fungicidas adecuados para inclusión en las gotas son nitrato o acetato fenilmercúrico (0,002%),
cloruro de benzalconio (0,01%) y acetato de clorhexidina
30 (0,01%). Disolventes adecuados para la preparación de una solución aceitosa incluyen glicerol, alcohol diluido y propilenglicol.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar por vía parenteral, es decir por administración intravenosa,
35 intramuscular, subcutánea, intranasal, intrarrectal, intravaginal o intraperitoneal. Generalmente se prefieren las formas de administración parenteral subcutánea e intramuscular.

Formas de dosificación apropiadas para dicha administración pueden prepararse por técnicas convencionales. Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar también por inhalación, es decir mediante administración por inhalación intranasal y 5 oral. Formas de dosificación apropiadas para dicha administración, tales como una formulación de aerosol o un inhalador de dosis medidas, pueden prepararse por técnicas convencionales.

Para todos los métodos de utilización expuestos en esta 10 memoria para los compuestos de fórmula (I), el régimen de dosificación oral diario será de manera preferible desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente 80 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación parenteral diario será aproximadamente 0,001 a aproximadamente 80 mg/kg de peso 15 corporal total. El régimen de dosificación tópica diario será preferiblemente de 0,1 mg a 150 mg, administrado una a cuatro veces al día, preferiblemente dos o tres veces. El régimen de dosificación por inhalación diario será de modo preferible desde aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg 20 por día. Se reconocerá también por los expertos en la técnica que la cantidad y el espaciamiento óptimos de las dosificaciones individuales de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables estarán determinadas por la naturaleza y extensión de la condición de que se tra- 25 te, la forma, vía y sitio de administración, y el paciente particular que se esté tratando, y que dichos valores óptimos pueden ser determinados por técnicas convencionales. Será apreciado también por un experto en la técnica que el curso óptimo de tratamiento, es decir, el número de dosis de un 30 compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables administrados por día durante un número determinado de días, puede ser determinado por los expertos en la técnica utilizando ensayos convencionales de determinación del curso de tratamiento.

35 La invención se describirá a continuación por referencia a los ejemplos biológicos siguientes, que son meramente ilus-

trativos y no deben interpretarse como limitación del alcance de la presente invención.

EJEMPLOS BIOLOGICOS

Los efectos inhibidores de las quimiocinas IL-8 y GRO- α de los compuestos de la presente invención se determinan por el ensayo in vitro siguiente:

Ensayos de Fijación de Receptores:

Se obtuvo [^{125}I]IL-8 (humana recombinante) de Amersham Corp., Arlington Heights, IL, con actividad específica de 2000 Ci/mmol. Se obtuvo GRO-a de NEN - New England Nuclear. Todos los restantes productos químicos eran de calidad analítica. Se expresaron niveles elevados de los receptores tipo a y b de IL-8 humana recombinante individualmente en células de ovario de hámster chino como se ha descrito previamente (Holmes, et al., Science, 1991, 253, 1278). Las membranas de ovario de hámster chino se homogeneizaron de acuerdo con un protocolo descrito previamente (Haour, et al., J. Biol. Chem., 249 pp. 2195-2205 (1974)), excepto que el tampón de homogeneización se cambió a Tris-HCl 10 mM, MgSO_4 1 mM, EDTA (ácido etileno-diamina-tetraacético) 0,5 mM, MPMSF (fluoruro de a-toluenosulfonilo) 1 mM, 0,5 mg/l de leupeptina, pH 7,5. La concentración de proteínas de membrana se determina con utilización de un estuche de micro-ensayo Pierce Co. empleando sero-albúmina bovina como patrón. Todos los ensayos se realizan en un formato de micro-placa de 96 pocillos. Cada mezcla de reacción contiene ^{125}I IL-8 (0,25 nM) o ^{125}I Gro-a y 0,5 $\mu\text{g/ml}$ de membranas de IL-8Ra o 1,0 $\mu\text{g/ml}$ de membranas de IL-8Rb en Bis-Trispropano 20 mM y tampones de Tris-HCl 0,4 mM, de pH 8,0, que contienen MgSO_4 1,2 mM, EDTA 0,1 mM, NaCl 25 mM y 0,03% de CHAPS. Adicionalmente, se añade el fármaco o compuesto de interés, que se ha disuelto previamente en DMSO a fin de alcanzar una concentración final comprendida entre 0,01 nM y 100 μM . El ensayo se inicia por adición de ^{125}I -IL-8. Después de 1 hora a la temperatura ambiente, se recolecta la placa utilizando un cosechador Tomtec de 96 pocillos sobre una esterilla filtrante de fibra de vidrio bloqueada con 1% de polietilenimina/0,5% de BSA, y se lava

tres veces con NaCl 25 mM, Tris-HCl 10 mM, MgSO₄ 1 mM, EDTA 0,5 mM, 0,03% de CHAPS, pH 7,4. El filtro se seca luego y se somete a recuento en el contador de centelleo de líquidos Betaplate. Se hace referencia también en esta memoria al receptor Ra o tipo I de IL-8 recombinante como el receptor no permisivo, haciéndose referencia al receptor Rb o tipo II de IL-8 recombinante como el receptor permisivo.

Compuestos representativos de fórmula (I) y (II), Ejemplos 1 a 11, y 13 a 19 de esta memoria demostraron actividad inhibidora positiva de <30 µmg en este ensayo. El compuesto del Ejemplo 12 no demostró actividad a <30 µmg en este ensayo, debido probablemente a problemas de solubilidad.

Ensayo de quimiotaxis:

Las propiedades inhibidoras in vitro de estos compuestos se determinan en el ensayo de quimiotaxis de los neutrófilos como se describe en Current Protocols in Immunology, vol. I, Suppl. 1, Unit 6.12.3., cuya descripción se incorpora en esta memoria por referencia en su totalidad. Se aislaron los neutrófilos de sangre humana como se describe en Current Protocols in Immunology, vol. I, Suppl. 1, Unit 7.23.1, cuya descripción se incorpora en esta memoria por referencia en su totalidad. Las sustancias quimioattractivas IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ y NAP-2 se ponen en la cámara inferior de una cámara de 48 multipocillos (Neuro Probe, Cabin John, MD) a una concentración comprendida entre 0,1 y 100 nM. Las dos cámaras están separadas por un filtro de polycarbonato de 5 µm. Cuando se ensayan los compuestos de esta invención, se mezclan los mismos con las células (0,001-1000 nM) inmediatamente antes de la adición de las células a la cámara superior. La incubación se deja transcurrir durante un período de tiempo comprendido entre aproximadamente 45 y 90 min a aproximadamente 37°C en una incubadora humidificada con 5% de CO₂. Al final del período de incubación, se retira la membrana de polycarbonato y se lava el lado superior, se tiñe luego la membrana utilizando el protocolo de tinción Diff Quick (Baxter Products, McGraw Park, IL, EE.UU.). Las células que han migrado por quimiotaxis hacia la quimiocina se cuentan visual-

mente utilizando un microscopio. Generalmente se cuentan cuatro campos para cada muestra, y se determina luego la media aritmética de dichos números para dar el número medio de células que habían migrado. Cada muestra se ensaya por triplicado, y cada compuesto se repite al menos cuatro veces. En el caso de ciertas células (células de control positivas) no se añade compuesto alguno, representando estas células la respuesta quimiotáctica máxima de las células. En el caso en que se desea un control negativo (no estimulado), no se añade quimiocina alguna a la cámara del fondo. La diferencia entre el control positivo y el control negativo representa la actividad quimiotáctica de las células.

Ensayo de liberación de elastasa:

Los compuestos de esta invención se ensayan en cuanto a su capacidad para prevenir la liberación de elastasa por los neutrófilos humanos. Se aíslan neutrófilos de sangre humana como se describe en Current Protocols in Immunology vol. I, Suppl. 1 Unit 7.23.1. Se ponen $0,88 \times 10^6$ células PMNs suspendidas en Solución de Ringer (NaCl 118, KCl 4,56, NaHCO_3 25, KH_2PO_4 1,03, glucosa 11,1, HEPES 5 mM, pH 7,4) en cada pocillo de una placa de 96 pocillos en un volumen de 50 μl . Se añade a esta placa el compuesto de ensayo (0,001-1000 nM) en un volumen de 50 μl , Cytochalasin B en un volumen de 50 μl (20 $\mu\text{g/ml}$) y tampón Ringers en un volumen de 50 μl . Estas células se dejan calentar moderadamente (37°C, 5% CO_2 , 95% humedad relativa) durante 5 min antes de añadir IL-8, $\text{GRO}\alpha$, $\text{GRO}\beta$, $\text{GRO}\gamma$ o NAP-2 a una concentración final de 0,01-1000 nM. Se deja que transcurra la reacción durante 45 min antes de centrifugar la placa de 96 pocillos (800 x g, 5 min) y se retiran 100 μl del sobrenadante. Se añade este sobrenadante a una segunda placa de 96 pocillos seguido por un sustrato de elastasa artificial (MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMC, Nova Biochem, La Jolla, CA) a una concentración final de 6 $\mu\text{g/ml}$ disuelto en solución salina tamponada con fosfato. Inmediatamente después, se pone la placa en un lector de placas fluorescente de 96 pocillos (Cytofluor 2350, Millipore, Bedford, MA) y se recogen los datos a intervalos de 3 min de acuerdo

con el método de Nakajima et al. (J. Biol. Chem. 254 4027 (1979)). Se calcula la cantidad de elastasa liberada de los PMNs por medida de la tasa de degradación de MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMC.

5 **Ensayo de TNF- α en lesión traumática cerebral**

Este ensayo proporciona el examen de la expresión de mRNA del factor de necrosis tumoral en regiones específicas del cerebro, que siguen experimentalmente a una lesión traumática cerebral (TBI) inducida por percusión lateral de fluido en 10 ratas. Dado que TNF- α es capaz de inducir el factor de crecimiento de los nervios (NGF) y estimular la liberación de otras citocinas por los astrocitos activados, esta alteración post-traumática en la expresión génica de TNF- α desempeña un papel importante tanto en la respuesta aguda como en la rege- 15 nerativa a los traumatismos del CNS. Un ensayo adecuado puede encontrarse en los documentos WO 97/35856 o WO 97/49286, cuyas descripciones se incorporan en esta memoria por referencia.

Modelo de lesión en el CNS para mRNA de IL- β

20 Este ensayo caracteriza la expresión regional de mRNA de interleucina-1 β (IL-1 β) en regiones específicas del cerebro después de lesión traumática cerebral (TBI) experimental por percusión lateral de fluido en ratas. Los resultados de estos ensayos indican que después de la TBI se estimula regional- 25 mente la expresión temporal de mRNA de IL-1 β en regiones específicas del cerebro. Estos cambios regionales en citocinas, tales como IL-1 β , desempeñan un papel en las secuelas post-traumáticas patológicas o regenerativas de la lesión cerebral. Un ensayo adecuado puede encontrarse en los docu- 30 mentos WO 97/35856 o WO 97/49286, cuyas descripciones se incorporan en esta memoria por referencia.

Ensayo de aterosclerosis in vivo:

El modelo in vivo para medida de la aterosclerosis en los ratones está basado en el ensayo de Paigen et al. con pe- 35 queñas modificaciones que se describen a continuación. Véase Paigen B, Morrow A, Holmes PA, Mitchell D, Williams RA. Quantitative assessment of atherosclerotic lesions in mice. Athe-

rosclerosis 68: 231-240 (1987); y Groot PHE, van Vlijmen BGM, Benson GM, Hofker MH, Schiffelers, Vidgeon-Hart M, Havekes LM. Quantitative assessment of aortic atherosclerosis in APOE*3 Leiden transgenic mice and its relationship to serum
5 cholesterol exposure. Artheroscler. Thromb. Vasc. Biol. 16: 926-933 (1996).

Seccionamiento y tinción del seno aórtico

Se toman secciones transversales de la raíz aórtica como ha sido descrito con anterioridad (1,2). Resumidamente, se
10 efectúa la bisección de los corazones inmediatamente por debajo del nivel de las aurículas y se toman para análisis la base del corazón y la raíz aórtica. Después de equilibración del tejido en un compuesto OCT durante una noche, se sumergen los corazones en el compuesto OCT en un plato criostático
15 (Bright Instrument Company Ltd., Reino Unido) con la aorta vuelta hacia el plato. Se congela el tejido rodeando el plato con hielo seco. Se seccionan luego los corazones en dirección perpendicular al eje de la aorta, partiendo del interior del corazón y avanzando en la dirección de la aorta. Una vez que
20 se ha identificado la raíz aórtica por la aparición de las laminillas de las tres válvulas, se toman secciones alternas de 10 mm y se montan sobre portaobjetos gelatinizados. Las secciones se secan al aire durante 1 hora y a continuación se enjuagan brevemente en alcohol isopropílico al 60%. Se tiñen
25 las secciones con Oil Red O, se someten a tinción de contraste con hematoxilina Mayer's, se tapan con cubreobjetos utilizando glicerol-gelatina y se cierran herméticamente con barniz de uñas.

Cuantificación de la aterosclerosis en la raíz aórtica

30 Se obtienen imágenes de diez secciones alternadas de la raíz aórtica utilizando un microscopio Olympus BH-2 equipado con un objetivo 4x y una cámara de vídeo (Hitachi, HV-C10). Se toman imágenes en color de 24 bits y se analizan utilizando un PC (Datacell Pentium P5-133, Datacell, Berks, Reino
35 Unido) adaptado con una placa de retención de marco (Snapper, Active Imaging Ltd., Berks, Reino Unido) y equipo lógico de ejecución Optimas (version 5.1, Optimas Corp., WA, EE.UU.).

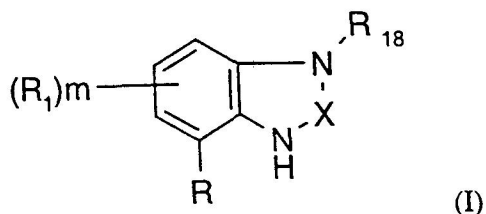
Las imágenes se capturan en condiciones idénticas de iluminación, microscopio, cámara y PC. La cuantificación de las áreas de lesión aterosclerótica se realiza por trazado a mano alrededor de las lesiones utilizando el equipo lógico 5 Optimas. Se ajustan umbrales de color que cuantifican las áreas que se tiñen en rojo dentro de las lesiones. Se obtienen valores absolutos para las áreas de sección transversal de las lesiones y las áreas teñidas en rojo por calibración del equipo lógico utilizando una imagen de la rejilla sobre 10 un portaobjetos de hemocitómetro.

Todas las publicaciones, con inclusión pero sin carácter limitante de patentes y solicitudes de patente, citadas en esta memoria descriptiva se incorporan por la presente por su referencia, como si se indicara de manera específica e individual 15 vidual que cada una de las publicaciones individuales se incorporase por referencia en esta memoria como si estuviera expuesta con todo detalle.

La descripción que antecede expone plenamente la invención con inclusión de realizaciones preferidas de la misma. 20 Modificaciones y mejoras de las realizaciones expuestas específicamente en esta memoria están dentro del alcance las reivindicaciones siguientes. Se cree que, sin elaboración ulterior, un experto en la técnica puede emplear la presente invención en su más plena extensión utilizando la descripción 25 que antecede. Por consiguiente, los ejemplos dados en esta memoria deben interpretarse como meramente ilustrativos y no como limitación del alcance de la presente invención en modo alguno. Las realizaciones de la invención en las que se reivindica una propiedad o privilegio exclusivos se definen como 30 sigue.

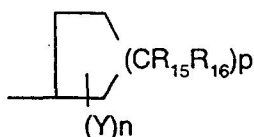
REIVINDICACIONES

1.- Un método de tratamiento de un estado de enfermedad mediado por quimiocinas en un mamífero que se encuentra en necesidad de aquél, en el que la quimiocina se fija a un receptor α o β de IL-8, seleccionado del grupo constituido por malaria, restenosis, angiogénesis, aterosclerosis, osteoporosis, gingivitis, liberación de células primordiales hematopoyéticas no deseada y enfermedades causadas por virus respiratorios, herpesvirus y virus de hepatitis, método que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula:



en la cual

R es $-\text{NH}-\text{C}(\text{X}_2)-\text{NH}-(\text{CR}_{13}\text{R}_{14})_v-\text{Z}$;



Z es W, HET, un alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, un alqueno C_{2-10} opcionalmente sustituido, o un alquino C_{2-10} opcionalmente sustituido;

X es $\text{C}(\text{X}_1)_2$, $\text{C}(\text{O})$, $\text{C}(\text{S})$, $\text{S}(\text{O})_2$, $\text{PO}(\text{OR}_4)$, o $\text{C}=\text{N}-\text{R}_{19}$;

X_1 es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-10} , NR_4R_5 , alquil $\text{C}_{1-10}-\text{NR}_4\text{R}_5$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}_4\text{R}_5$, alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} sustituido con halógeno, hidroxilo, arilo, aril-alquilo C_{1-4} , ariloxi, aril-alquilo C_{1-4} , heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo, heterociclo-alquilo C_{1-4} , o heteroaril-alquilo C_{1-4} ;

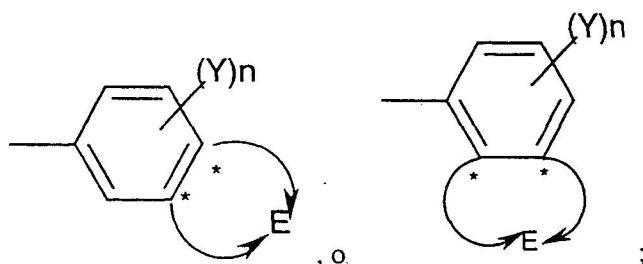
X_2 es $=\text{O}$, o $=\text{S}$;

- 161
- R_1 se selecciona de manera independiente de hidrógeno; halógeno; nitro; ciano; alquilo C_{1-10} sustituido con halógeno; alquilo C_{1-10} ; alqueno C_{2-10} ; alcoxi C_{1-10} ; alcoxi C_{1-10} sustituido con halógeno; azida; $(CR_8R_8)_q S(O)_t R_4$;
- 5 hidroxí; hidroxí-alquilo C_{1-4} ; arilo; aril-alquilo C_{1-4} ; ariloxi; aril-alquilo C_{1-4} ; heteroarilo; heteroarilalquilo; heterociclo, heterociclo-alquilo C_{1-4} ; heteroarilalquilo C_{1-4} ; aril-alqueno C_{2-10} ; heteroaril-alqueno C_{2-10} , heterociclo-alqueno C_{2-10} ; $(CR_8R_8)_q NR_4 R_5$;
- 10 alqueno $C_{2-10}-C(O)NR_4 R_5$; $(CR_8R_8)_q C(O)NR_4 R_5$; $(CR_8R_8)_q C(O)NR_4 R_{10}$; $S(O)_3 R_8$; $(CR_8R_8)_q C(O)R_{11}$; alqueno $C_{2-10}-C(O)R_{11}$; alqueno $C_{2-10}-C(O)OR_{11}$; $C(O)R_{11}$; $(CR_8R_8)_q C(O)OR_{12}$; $(CR_8R_8)_q OC(O)R_{11}$; $(CR_8R_8)_q C(NR_4)-NR_4 R_5$; $(CR_8R_8)_q NR_4 C(NR_5)R_{11}$; $(CR_8R_8)_q NR_4 C(O)R_{11}$; $(CR_8R_8)_q NHS-$
- 15 $(O)_2 R_{17}$; $(CR_8R_8)_q S(O)_2 NR_4 R_5$; o dos restos R_1 juntos pueden formar $O-(CH_2)_5 O$ o un anillo saturado o insaturado de 5 a 6 miembros; y en los cuales los restos que contienen arilo, heteroarilo, y heterociclo pueden estar todos ellos opcionalmente sustituidos;
- 20 n es un número entero que tiene un valor de 1 a 3;
 m es un número entero que tiene un valor de 1 a 3;
 q es 0, o un número entero que tiene un valor de 1 a 10;
 s es un número entero que tiene un valor de 1 a 3;
 t es 0, o un número entero que tiene un valor de 1 ó 2;
- 25 v es 0, o un número entero que tiene un valor de 1 a 4;
 p es un número entero que tiene un valor de 1 a 3;
HET es un heteroarilo opcionalmente sustituido;
- R_4 y R_5 son de manera independiente hidrógeno, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido,
- 30 aril-alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, heterociclo, o heterociclo-alquilo C_{1-4} , o R_4 y R_5 , junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros que puede contener
- 35 opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O/N/S;

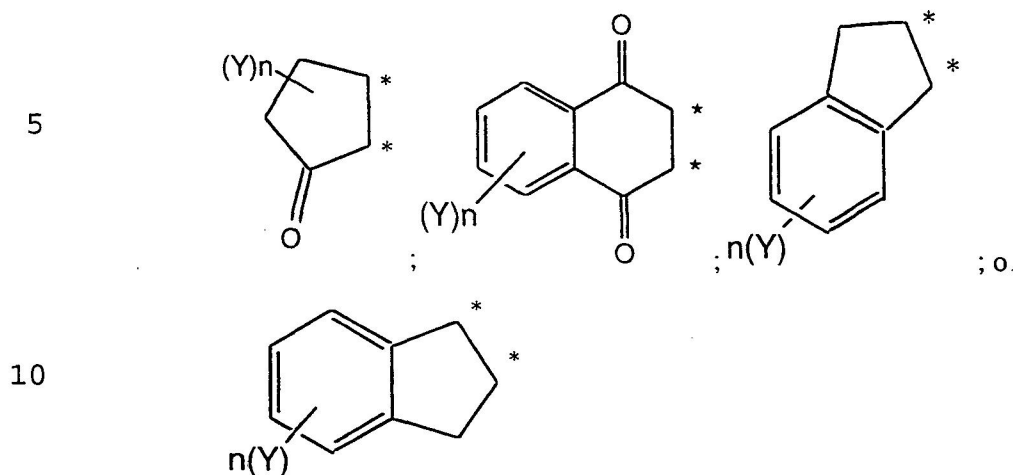
- Y se selecciona de manera independiente de hidrógeno; halógeno, nitro; ciano; alquilo C_{1-10} sustituido con halógeno; alquilo C_{1-10} ; alquenilo C_{2-10} ; alcoxi C_{1-10} ; alcoxi C_{1-10} sustituido con halógeno; azida; $(CR_8R_8)_qS(O)_tR_4$;
- 5 hidroxí; hidroxí-alquilo C_{1-4} ; arilo; aril-alquilo C_{1-4} ; ariloxi; aril-alquilo C_{1-4} ; heteroarilo; heteroarilalquilo; heteroaril-alquilo C_{1-4} ; heterociclo, heterociclo-alquilo C_{1-4} ; aril-alquenilo C_{2-10} ; heteroaril-alquenilo C_{2-10} ; heterociclo-alquenilo C_{2-10} ;
- 10 $(CR_8R_8)_qNR_4R_5$; alquenil $C_{2-10}-C(O)NR_4R_5$; $(CR_8R_8)_qC(O)NR_4R_5$; $(CR_8R_8)_qC(O)NR_4R_{10}$; $S(O)_3R_8$; $(CR_8R_8)_qC(O)R_{11}$; alquenil $C_{2-10}-C(O)R_{11}$; alquenil $C_{2-10}-C(O)OR_{11}$; $(CR_8R_8)_qC(O)OR_{12}$; $(CR_8R_8)_qOC(O)R_{11}$; $(CR_8R_8)_qNR_4C(O)-R_{11}$; $(CR_8R_8)_qC(NR_4)NR_4R_5$;
- 15 $(CR_8R_8)_qNR_4C(NR_5)R_{11}$; $(CR_8R_8)_qNHS(O)_2R_a$; $(CR_8R_8)_qS(O)_2NR_4R_5$; o dos restos Y juntos pueden formar $O-(CH_2)_5O$ o un anillo saturado o insaturado de 5 a 6 miembros; y en los cuales los restos que contienen arilo, heteroarilo, y heterociclo pueden estar todos ellos opcionalmente sustituidos;
- 20 R_6 y R_7 son de manera independiente hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} , o R^6 y R^7 junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros, anillo que puede contener opcionalmente un heteroátomo adicional, heteroátomo que se selecciona de oxígeno, nitrógeno o azufre;
- 25 R_8 es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;
- R_{10} es alquil $C_{1-10}-C(O)_2R_8$;
- R_{11} es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, o heterociclo-alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido;
- 30 R_{12} es hidrógeno, alquilo C_{1-10} , arilo opcionalmente sustituido o arilalquilo opcionalmente sustituido;
- 35

- R_{13} y R_{14} son de manera independiente hidrógeno, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, o uno de R_{13} y R_{14} puede ser arilo opcionalmente sustituido;
- R_{15} y R_{16} son independientemente hidrógeno, o un alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido;
- R_{17} es alquilo C_{1-4} , arilo, arilalquilo, heteroarilo, hetero-aril-alquilo C_{1-4} , heterociclo, o heterociclo-alquilo C_{1-4} , en los cuales los restos arilo, heteroarilo y heterociclo pueden estar todos ellos opcionalmente sustituidos;
- R_{18} es hidrógeno, alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} sustituido con halógeno, hidroxí, aril-alquilo C_{1-4} , aril-alquénilo C_{2-4} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-4} , heteroaril-alquénilo C_{2-4} , heterociclo, o heterociclo-alquilo C_{1-4} , en los cuales los restos que contienen arilo, heteroarilo y heterociclo pueden estar todos ellos opcionalmente sustituidos;
- R_{19} es ciano, nitro, $S(O)_2NR_4R_5$, $S(O)_2R_{17}$, alquilo, aril-alquilo C_{1-4} , aril-alquénilo C_{2-4} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-4} , heteroaril-alquénilo C_{2-4} , heterociclo, o heterociclo-alquilo C_{1-4} , en los cuales los restos que contienen alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclo pueden estar todos ellos opcionalmente sustituidos;
- R_a es NR_6R_7 , alquilo, aril-alquilo C_{1-4} , aril-alquénilo C_{2-4} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-4} , heteroaril-alquénilo C_{2-4} , heterociclo, o heterociclo-alquilo C_{1-4} , en los cuales los restos que contienen arilo, heteroarilo y heterociclo pueden estar todos ellos opcionalmente sustituidos;

W es



el anillo que contiene E se selecciona opcionalmente de



; designando el asterisco * el punto de unión
15 del anillo;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2.- El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el
cual R_1 es halógeno, ciano, nitro, CF_3 , $C(O)NR_4R_5$, alquenil-
 $C(O)NR_4R_5$, $C(O)R_4R_{10}$, alquenil- $C(O)OR_{12}$, heteroarilo, hete-
20 roarilalquilo, heteroaril-alquenilo, o $S(O)NR_4R_5$.

3.- El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el
cual X es C(O) o C(S).

4.- El método de acuerdo con cualquiera de las reivindi-
caciones 1 a 3, en el cual Z es W.

25 5.- El método de acuerdo con la reivindicación 4, en el
cual Y es halógeno, alcoxi C_{1-4} , arilo opcionalmente susti-
tuido, arilalcoxi opcionalmente sustituido, metileno-dioxi,
 NR_4R_5 , tio-alquilo C_{1-4} , tioarilo, alcoxi sustituido con
halógeno, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, o hidrox-
30 alquilo.

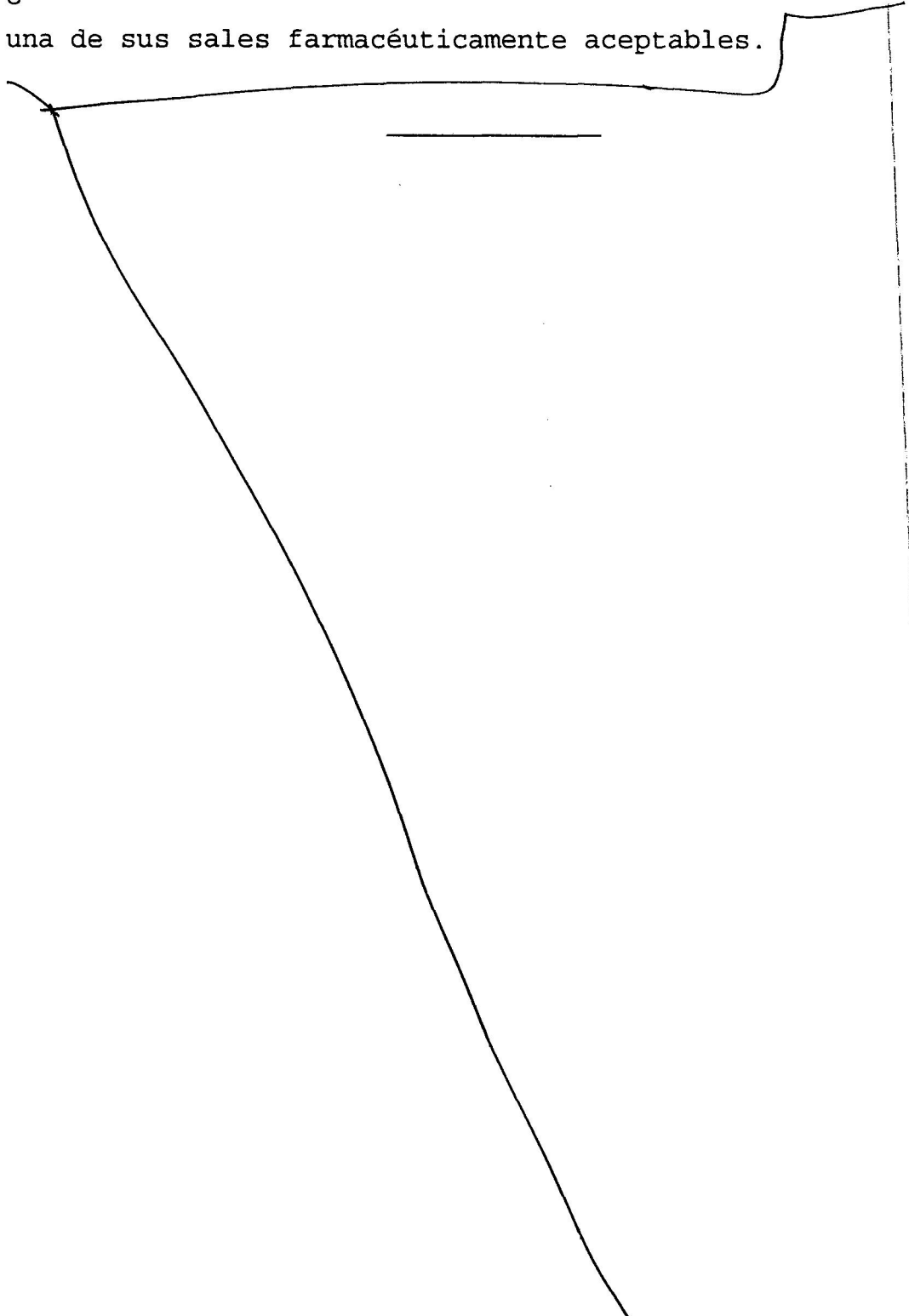
6.- El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el
cual el compuesto se selecciona del grupo constituido por:
N-4-(bencimidazolina-2-ona-N'-(2'-bromofenil)urea;
N-4-(1H,3H-2,1,3-benzotiazol-2,2-dióxido)-N'-(2-bromofenil)-
35 urea;
N-4-(7-ciano-1-N-metil-bencimidazolina-2-tiona)-N'-(2,3-di-
clorofenil)urea;

165

N-4-(7-ciano-bencimidazolina-2-tiona)-N'-(2-bromofenil)urea;
N-4-(7-ciano-1-metil-bencimidazolina-2-tiona)-N'-(2-bromofe-
nil)urea;
N-(4-ciano-2-oxo-3-metilbencimidazol-7-il)-N'-(2-bromofenil)-
5 urea;
N-4-(7-ciano-bencimidazolina-2-ona)-N'-(2-bromofenil)urea;
N-4-(7-ciano-bencimidazolina-2-tiona)-N'-(2,3-diclorofenil)-
urea; y
N-4-(7-ciano-bencimidazolina-2-imina)-N'-(2-bromofenil)urea;

10 o

una de sus sales farmacéuticamente aceptables.



RESUMEN

Esta invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula 5 (I), y composiciones farmacéuticas de los mismos, así como a métodos de tratamiento de estados de enfermedad mediados por la quimiocina Interleucina-8 (IL-8).

74
67



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS P

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 00240396 00000002 Folios: 73
Fecha REC: 2000-10-13 16:15:20
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS OPERACIONES

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante []
- Nombre e identificación del Inventor []
- Título o nombre de la Invención []
- Descripción []
- Reivindicaciones 60 []
- Resumen 66 []
- Comprobante de Pago 3 []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Nombre e identificación del peticionario []
- Nombre e identificación del inventor o diseñador []
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse []
- Representación gráfica []
- Comprobante de pago []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha: _____

✓
Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

75
68
2000-06-14
430

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-43846

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

- SI ☒ NO ☐ **NO APLICABLE** ☐ Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).
- SI ☒ NO ☐ **NO APLICABLE** ☐ Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).
- SI ☒ NO ☐ **NO APLICABLE** ☐ Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de Enero del 2000)
- SI ☒ NO ☐ **EXTEMPORANEAMENTE** ☐ Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.
- SI ☐ NO ☒ **NO APLICABLE** ☐ Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.
- SI ☐ NO ☒ **NO APLICABLE** ☐ Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de Paris; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).
- SI ☐ NO ☒ **CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

OBSERVACIONES JURÍDICAS CONVENIO DE PARIS: Deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad. - *Pago excedente de palabras (extracto publicación)*

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI ☐ NO ☒ Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI ☐ NO ☒ Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 14 de Junio del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.

202022

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-43846

Fecha: 14 de Junio del 2000

Se certifica que:

Desde fecha 13 de octubre de 1994
del folio 78.086 al folio 78.091 del
libro de Protocolo N° 265, obra el poder
N° 15.479 conferido por SMITHKLINE
BEECHAM CORPORATION

domiciliado(a) en Filadelfia - Pensilvania,
E.U.A.

al doctor GERMAN CASTILLO GRAU y/o ADRIANA
CASTILLO GIBSON y/o LUIS FELIPE CASTILLO
GIBSON

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismos

Facultad para desistir SI

Revisado

1° EXAMEN DE FORMA

Radicación n° 00043844

CONCEPTO TÉCNICO N° 1376

IPC: A61K 31/415, 31/42, 31/425

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
- SI ☒ NO ☐ Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94).
- SI ☒ NO ☐ Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
- SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94.
- SI ☒ NO ☐ / Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94.
- SI ☐ NO ☒ / Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
- SI ☒ NO ☐ / **CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☐ NO ☒ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C., 17 de julio de 2000.

202012

2000-08-24
430

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-43846

AUTO 2104

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al Doctor GERMAN CASTILLO GRAU, como apoderado de la Sociedad solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido.

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los

22 AGO 2000

EL JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C. 24 AGO. 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI _____ NO _____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA