



00 47404

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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) Joseph WEINSTOCK - Robert G. FRANZ- Dimitri E. GAITANOPOULOS

Identificación _____

Dirección Wayne, Pennsylvania, EUA-Plymouth Meeting, Pennsylvania, EUA- Eagleville, Pennsylvania, Estados Unidos de América

Ciudad _____ Teléfono _____

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES BASUREROS DE LOS MACRÓFAGOS

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

(33) País E.U.A. (32) Fecha Junio 24, 1999 (31) No. Solicitud 60/140.965

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

A 61 K 31/18 // 31/165 // 31/47

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Se proporcionan antagonistas de los receptores basureros de los macrófagos. También se proporcionan métodos de tratamiento de enfermedades cardiovasculares que comprenden administrar los presentes compuestos. Los presentes compuestos inhiben la acumulación de lípidos dentro de las células espumosas derivadas de los macrófagos.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica

☒

Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC

☒

Recibo de la tasa respectiva

☒

Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación

☐

Si se reivindica prioridad Andina:

Copia de la primera solicitud

☐

Traducción oficial

☐

Si se reivindica prioridad Unionista:

☒

Copia certificada de la primera solicitud:

☐

Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior

Traducción simple

☒

Capítulo descriptivo

☒

Dibujos, planos necesarios

☒

Capítulo reivindicatorio

☒

Tarjeta archivo propietarios según formato

☒

Tarjeta archivo temático según formato

☒

Extracto para publicación según formato

☒

Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms

☐

Otros Documentos

☐

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE

GERMAN CASTILLO GRAU

CC. 17'017.671 Bta

T.P.No. 2978



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 00047404 00000000

Folios: 29

Fecha (RMD): 2003-03-23 15:21:20

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAR

Dependencia: 0020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 000174000

RECEIBO DE PAGO - 20,705
FECHA: JUNIO 23 DE 2000

***** CONDICIONADO *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUCUTILLA	CUENTA	Nº. PAGO	V. PAGO
CAJERILLO S. A.	ASOCIACIONES/CONSIGNACION	BANCO POPULAR	000001	0000000000	00000007	1,079,100.00
CAJERILLO S. A.	ASOCIACIONES/CONSIGNACION	BANCO POPULAR	000001	0000000000	00000007	1,079,100.00

***** CONDICIONADO *****

DATE: 01/06/2000

DE: 01/06/2000

TOTAL: 20,705.00

01/01 SOLICITUDES

1. 00000000 DE 01/01 DE PATENTE DE IN
TOTAL: 1,079,100.00

SUM: 1,079,100.00 DE 01/01 DE 00000000

RECIBO DE PAGO

RECIBO DE PAGO RELACIONADO AL EXPEDIENTE N°

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES
BASUREROS DE LOS MACRÓFAGOS

5 **CAMPO DE LA INVENCION**

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en los EE.UU., ascendiendo anualmente a más de un millón de muertes. La aterosclerosis es el factor que más contribuye a la cardiopatía coronaria y una de las causas principales de muerte no accidental en las sociedades occidentales. Ya que la prevención de la aterosclerosis es una enorme necesidad médica no satisfecha, se ha hecho un esfuerzo considerable en definir la etiología y el tratamiento potencial de la aterosclerosis y sus consecuencias, entre las que se incluyen el infarto de miocardio, la angina, las insuficiencias orgánicas y la apoplejía. A pesar de este esfuerzo, sigue habiendo muchas preguntas sin respuesta entre las que se incluyen cómo y cuándo las lesiones ateroscleróticas ponen en peligro la vida, cuál es el mejor momento para intervenir, y cómo detectar y vigilar la progresión de las lesiones.

Existe un acuerdo generalizado en que hay múltiples factores de riesgo que contribuyen a la aterosclerosis, incluyendo la hipertensión, el colesterol total en suero elevado, los altos niveles de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad ("LDL"), los bajos niveles de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad ("HDL"), la diabetes mellitus, la obesidad mórbida, y el hábito de fumar. Hasta la fecha, el tratamiento de la aterosclerosis se ha centrado principalmente en tratar los niveles elevados de colesterol, y la modificación de los lípidos ha sido el principal foco de tratamiento e investigación.

25 Sin embargo, estudios recientes han indicado que 40% de las muertes debidas a enfermedades coronarias ocurrieron en hombres con niveles totales de colesterol por debajo de 220 mg/dl. Por lo tanto, es obvio que se está poniendo demasiado énfasis en producir descenso de los niveles de lípidos. En realidad, sólo 30% de pacientes con aterosclerosis tienen niveles elevados de lípidos, lo que indica que están implicados otros factores patógenos. Un escenario lógico para futuras terapias y medidas preventivas sería, por tanto, incluir una estrategia multidisciplinar consistente en la modificación de la dieta, la inhibición de HMG-CoA-reductasa y nuevas terapias dirigidas

directamente contra el crecimiento de la placa y su estabilidad.

La lesión inicial en la aterosclerosis es la veta de grasa, que se forma a partir de los ésteres de colessterilo mantenidos como gotitas de lípidos en el interior de las células espumosas derivadas de los macrófagos. Los macrófagos regulan a la baja sus receptores de LDL y expresan, en lugar de otro, mRNA y experimentan la síntesis de nuevas proteínas para un nuevo receptor que reconoce LDL modificadas. Este receptor reconoce todas las formas modificadas de lipoproteínas de baja densidad y se ha denominado receptor basurero de los macrófagos ("MSR", del inglés Macrophage Scavenger Receptor)). Si el macrófago está presente en un medio que está generando continuamente LDL modificada, acumulará gotitas de lípido de ésteres de colessterilo, continuando hasta que el macrófago muere debido a su carga tóxica de lípidos. El lípido liberado forma entonces el núcleo necrótico acelular de la lesión aterosclerótica. El reclutamiento subsiguiente de fibroblastos, células de los músculos lisos vasculares y monocitos y linfocitos T circulantes completan la respuesta inflamatoria y la formación de la placa aterosclerótica madura. Las células espumosas derivadas de los macrófagos se concentran en los hombros de las placas, donde sus proteasas y colagenasas secretadas pueden contribuir a la ruptura de la placa, lo cual puede conducir a un episodio trombótico fatal.

Se ha demostrado inequívocamente la regresión de la placa, una función del balance dinámico entre iniciación, progresión, estabilización y eliminación de los constituyentes de la placa, en seres humanos así como en numerosos modelos animales. Múltiples estudios de regresión en primates no humanos han demostrado que incluso las lesiones relativamente avanzadas revierten a lo largo del tiempo cuando se interrumpen los estímulos dietéticos aterogénicos o se inician regímenes farmacológicos.

Es de esperar que la inhibición de la acumulación de lípidos dentro de las células espumosas derivadas de los macrófagos mediante utilización de antagonistas de MSR prevengan la iniciación de la placa, retarden la progresión de la placa e inicien la regresión de la placa a través del procedimiento de "transporte inverso de colesterol" a las HDL aceptoras. Así, los antagonistas de MSR proporcionan una estrategia única dirigida a la farmacoterapia de las enfermedades cardiovasculares tales como aterosclerosis, enfermedad de la arteria coronaria, enfermedad renal, trombosis,

isquemia pasajera debida a la formación de coágulos, apoplejía, infarto de miocardio, trasplante de órganos, insuficiencias orgánicas e hipercolesteremia.

COMPENDIO DE LA INVENCION

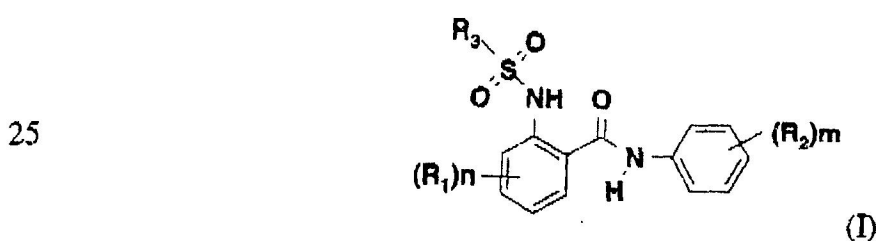
5 La presente invención se refiere a los compuestos de sulfonamidobenzanilida representados por la Fórmula (I) aquí más adelante y a su uso como antagonistas de los receptores basureros de los macrófagos ("MSR"), que son útiles en el tratamiento de diversas enfermedades cardiovasculares, incluidas pero sin limitarse a ellas, la aterosclerosis, enfermedad de la arteria coronaria, enfermedad renal, trombosis, 10 isquemia pasajera debida a la formación de coágulos, apoplejía, infarto de miocardio, trasplante de órganos, insuficiencias orgánicas e hipercolesteremia.

La presente invención proporciona también métodos para antagonizar el receptor basurero de los macrófagos en animales, incluidos los seres humanos, que comprenden administrar a un animal que tiene necesidad de tratamiento una cantidad 15 eficaz de un compuesto de Fórmula (I), indicada aquí más adelante.

La presente invención proporciona además métodos para inhibir la acumulación de lípidos dentro de las células espumosas derivadas de los macrófagos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

20 Los compuestos de la presente invención se seleccionan a partir de la Fórmula (I) siguiente:



en la que:

30 R_1 y R_2 se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo, alquenilo, arilalquilo, acilo, aroilo, haloalquilo, halo, carboxi, carboalcoxi, carbamilo, alquilcarbamilo, arilcarbamilo, ciano, alcoxi, hidroxilo, fenilazo, amino, nitro,

alquilamino, arilamino, arilalquilamino, acilamino, aroilamino, alquiltio, arilalquiltio, ariltio, alquilsulfinilo, arilsulfinilo, arilalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, sulfamilo, arilsulfonamido y alquilsulfonamido;

- 5 o el resto R_1 representa un anillo condensado que forma un benzotiofeno, naftaleno, quinolina o isoquinolina con el anillo en el que se encuentra como sustituyente; o $(R_1)_n$ y el anillo en el que se encuentra como sustituyente representan un heterociclo seleccionado del grupo formado por tiofeno, furano, piridina, pirimidina y pirazina, y sus benzo análogos; y

- 10 R_3 se selecciona independientemente del grupo formado por alquilo, haloalquilo, R_1 -arilo y R_1 -aralquilo, y heterociclos sustituidos con R_1 seleccionados del grupo formado por tiofeno, furano, piridina, pirimidina, pirazina, imidazol y tiazol, y sus benzo análogos;

- o R_3 y el anillo en el que se encuentra como sustituyente representan un heterociclo sustituido con R_1 seleccionado del grupo formado por tiofeno, furano, piridina, pirimidina y pirazina, y sus benzo análogos;
- 15

- Tal como se utiliza aquí, "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido cuyos átomos de carbono están unidos entre sí por enlaces sencillos. Los sustituyentes alquilo preferidos son los que se indican en toda la memoria. El grupo hidrocarbonado alquilo puede ser lineal, ramificado o cíclico, saturado o insaturado.
- 20

- Tal como se utiliza aquí, "arilo" se refiere a un grupo aromático opcionalmente sustituido, al menos uno de cuyos anillos tiene un sistema conjugado de electrones pi, que contiene hasta dos sistemas de anillos conjugados o condensados. "Arilo" incluye grupos arilo carbocíclicos, arilo heterocíclicos y biarilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos. Los sustituyentes arilo preferidos son los que se indican a lo largo de la memoria.
- 25

- Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más carbonos asimétricos y pueden existir en formas racémicas y ópticamente activas. Todos estos compuestos y los diastereómeros se contemplan dentro del alcance de la presente invención.
- 30

Los compuestos preferidos de la presente invención se seleccionan del grupo formado por:

- N-Fenil-2-(3-trifluorometilfenilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(3,4-diclorofenil)-2-(3-trifluorometilfenilsulfonamido)benzamida,
N-(4-Clorofenil)-2-(2-fluorofenilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(3-trifluorometilfenil)-2-(5-cloro-2-tienilsulfonamido)benzamida,
5-Cloro-N-(4-clorofenil)-2-(5-cloro-2-tienilsulfonamido)benzamida,
N-(3-Cloro-4-metoxifenil)-2-(4-metoxi-fenilsulfonamido)benzamida,
N-Fenil-2-(2-fluorofenilsulfonamido)benzamida,
N-(4-Clorofenil)-2-(3-trifluorometilfenilsulfonamido)benzamida,
N-Fenil-2-(4-metoxifenilsulfonamido)benzamida,
N-(4-Clorofenil)-2-(3-trifluorometilfenilsulfonamido)-4-metoxi-benzamida,
N-(3-Cloro-4-metoxifenil)-2-(3-trifluorometilsulfonilamido)-4-metoxibenzami-
da,
N-(3,4-Diclorofenil)-2-(2-fluorofenilsulfonamido)-5-metoxibenzamida,
N-(4-Clorofenil)-2-(3-trifluorometilfenilsulfonamido)-5-metoxibenzamida,
5-Cloro-N-(4-clorofenil)-2-(4-clorofenilsulfonamido)benzamida,
5-Cloro-N-(4-clorofenil)-2-(3,3,3-trifluoroetilsulfonamido)benzamida,
N-(3,4-Diclorofenil)-2-(fenilsulfonamido)-5-metoxibenzamida,
2-(4-Clorofenilsulfonamido)-N-(4-etroxicarbonilfenil)benzamida,
5-Bromo-N-fenil-2-(2-fluorofenilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-fenil-2-fenilsulfonamidobenzamida,
5-Bromo-N-fenil-2-(5-cloro-2-tienilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(4-clorofenil)-2-(5-cloro-2-tienilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-fenil-2-(4-metoxifenilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(4-clorofenil)-2-(2-fluorofenilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(4-nitrofenilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(5-dimetilamino-1-naftilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(fenilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(3,4-difluorofenilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(3-trifluorometilfenilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(n-butilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(bencilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(8-isoquinolilsulfonamido)benzamida,

5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(2-fluorofenilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(2,1,3-benzotiadiazol-4-ilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(4-clorofenilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(3-cloro-4-fluorofenilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(3-cloro-2-metilfenilsulfonamido)benzamida. y
5-Bromo-2-N-(5-bromofenil)-2-(2,4,6-trimetilfenilsulfonamido)benzamida.
5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(4-yodofenilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(3-cloropropilsulfonamido)benzamida,
N-(4-Bromofenil)-5-cloro-2-(4-trifluorometoxifenil)benzamida,
5-Bromo-N-(3-trifluorometilfenil)-2-(3-trifluorometilfenilsulfonamido)-
benzamida,
5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(4-clorofenilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(3-cloro-4-fluorofenilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(3-cloro-2-metilfenilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(2,4,6-trimetilfenilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(2-fluorofenilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(3,4-dimetoxifenilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(4-fenilazofenilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(4-trifluorometilfenilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(2-metilfenilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(fenilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(2-naftilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(4-fenilfenilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(3-cloropropilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(2-fenilvinil)benzamida,
5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(4-yodofenilsulfonamido)benzamida, y
5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(4-t-butilfenilsulfonamido)benzamida.

Los compuestos más preferidos de la presente invención se seleccionan del grupo formado por:

5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(4-clorofenilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(3-cloro-4-fluorofenilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(3-cloro-2-metilfenilsulfonamido)benzamida, y

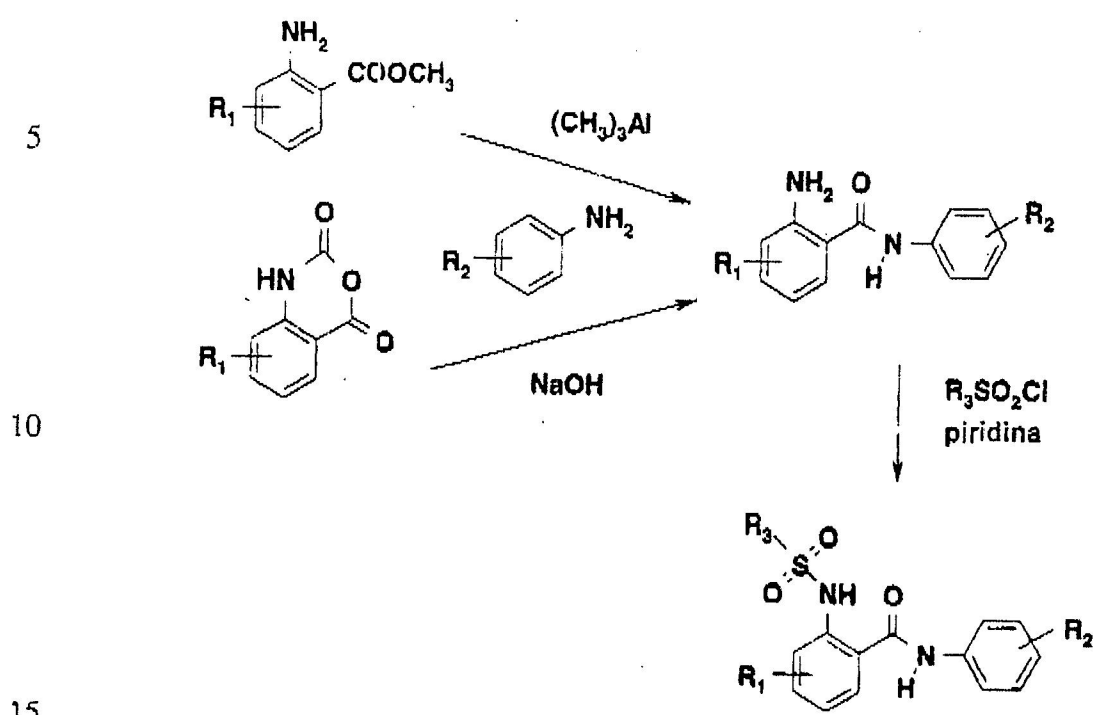
5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(2,4,6-trimetilfenilsulfonamido)benzamida.

Las sales farmacéuticamente aceptables que se utilizan cuando están presentes grupos básicos incluyen las sales de adición de ácido, tales como aquellas que contienen sulfato, hidrocloreuro, fumarato, maleato, fosfato, sulfamato, acetato, citrato, lactato, tartrato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato, 5 ciclohexilsulfamato y quinato. Las sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse a partir de ácidos tales como ácido clorhídrico, ácido maleico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido sulfámico, ácido acético, ácido cítrico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido malónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, 10 ácido *p*-toluenosulfónico, ácido ciclohexilsulfámico, ácido fumárico y ácido quínico.

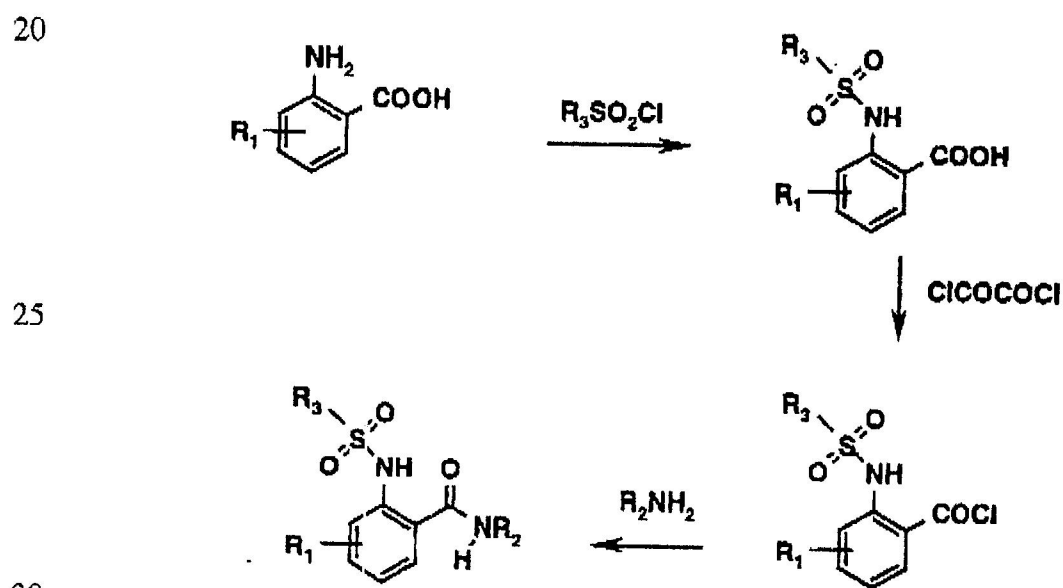
Las sales farmacéuticamente aceptables también incluyen sales de adición de bases tales como aquellas que contienen benztina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina, procaína, aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, amonio, alquilamina y zinc, cuando están presentes grupos funcionales ácidos 15 tales como ácido carboxílico o fenol.

La presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I), definida anteriormente, que se pueden preparar utilizando técnicas clásicas. Una estrategia general para preparar los compuestos preferidos descritos aquí se puede llevar a cabo como se describe en esta sección. Los Ejemplos que siguen ilustran la síntesis de 20 compuestos específicos. Utilizando los protocolos descritos aquí como modelo, cualquier experto en la técnica puede producir fácilmente otros compuestos de la presente invención.

Esquema 1



Esquema 2



Ejemplo 1

N-(4-Bromofenil)-2-amino-5-bromobenzamida

Se añadió una porción de 11,6 ml de una solución 2,0 M de trimetilaluminio (23,2 mmol) a una solución de 4,0 g (23,25 mmol) de 4-bromoanilina a 0°C. La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 45 min y después se enfrió a 0°C. Se añadió 2-amino-5-bromobenzoato de metilo (4,72 g, 23,25 mmol) en pequeñas porciones y después de cesar un desprendimiento enérgico de gas, la mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió luego en 250 ml de HCl al 10% (ocurrió nuevamente desprendimiento de gas) y el sólido que se formó se recogió por filtración. El sólido se lavó con agua y tolueno, por este orden, y después se secó a temperatura ambiente. CCF sílice, CHCl₃:MeOH 9:1 con una gota de ácido fórmico R_f 0,80-0,90 y NMR idéntica a la de una muestra auténtica. Éste es un procedimiento general que sirve para una amplia gama de análogos aromáticos y heteroaromáticos de ácido antranílico y anilina.

Una mezcla de 12,1 g (50 mmol) de anhídrido 5-bromoisatoico, 9,4 g (55 mmol) de 4-bromoanilina y 0,2 g (5 mmol) de NaOH en 150 ml de dioxano se mantuvo a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción enfriada se filtró y concentró a vacío. El residuo cristalizó al añadir EtOH del 95%. El sólido se recogió por filtración y se lavó con etanol. Una muestra purificada por cromatografía en capa gruesa (sílice, 15% de EtOAc en hexano) dio el NMR, MS y análisis elemental esperados.

Un procedimiento similar partiendo de anhídrido 5-cloroisatoico y bromoanilina dio N-(4-bromofenil)-2-amino-5-clorobenzamida, que dio los datos esperados de NMR, MS y análisis elemental.

Ejemplo 2

5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(4-clorofenilsulfonilamino)benzamida

Una solución de N-(4-bromofenil)-2-amino-5-bromobenzamida (8,64 g, 23,3 mmol), cloruro de 4-clorobencenosulfonilo (4,98 g, 23,6 mmol) y 7,37 g (93,2 mmol) en 300 ml de CH₂Cl₂ se dejó estar a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se disolvió en EtOAc. La solución se lavó dos veces con HCl al 10%, agua, NaHCO₃ al 5%, agua, y se secó sobre MgSO₄. La

13

concentración y recristalización en 10% de EtOAc en hexano dio un producto que tenía NMR, MS y análisis elemental satisfactorios.

Ejemplo 3

5 **5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(4-bromofenilsulfonilamino)benzamida**

Una solución de 31,5 mg (85 μ mol) de N-(4-bromofenil)-2-amino-5-bromobenzamida, 32,5 mg (127,5 μ mol) de cloruro de 4-bromobencenosulfonilo y 28 μ l (340 μ mol) de piridina en 1 ml de CH_2Cl_2 se agitó durante 18 h. Después, se añadieron 84,5 mg (382 μ mol) de resina poliamínica HL (Nova Biochem, 4,53 mmol/g), la mezcla se agitó durante 18 h y los sólidos se separaron por filtración. La concentración a vacío y la purificación por HPLC preparativa (C18, 20-95% de acetonitrilo - 0,1% de TFA acuoso) dio un producto que tenía un análisis por HPLC-MS satisfactorio.

Utilizando procedimientos similares a los de los Ejemplos 2 y 3, se obtuvieron los productos de reacción de 5-bromo-N-(4-bromofenil)-2-(4-clorofenilsulfonamido)benzamida con los siguientes cloruros de sulfonilo: 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-cloro-4-fluoro, 2-fluorofenilo, 2,5-dimetoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 4-n-butoxifenilo, 2-trifluorometilfenilo, 4-fenilazofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3,5-bis-trifluorometilfenilo, 2-metilfenilo, 2,4,6-trimetilfenilo, 2-naftilo, metano, trifluorometano, 2-tienilo, 5-cloro-2-tienilo, 4-bifenililo, 3-cloropropilo, 4-cianofenilo, 3,5-diclorofenilo, estirilo, 2-metoxycarbonil-3-tienilo, 4-yodofenilo, 2,6-diclorofenilo, 4-t-butilfenilo y 2,2,2-trifluoroetilo. Los productos dieron resultados satisfactorios en los análisis HPLC-MS.

25

Ejemplo 4

N-(3-Cloro-4-metoxifenil)-2-(4-metilfenilsulfonilamino)benzamida

Una solución de 3,45 g (25 mmol) de carbonato de sodio y 1,0 g (7,3 mmol) de ácido antranílico en 50 ml de agua a 60° se trató con 2,09 g (10,95 mmol) de cloruro de p-toluenosulfonilo y se mantuvo a 70° durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se aciduló con HCl al 10%. Después de dejar estar durante 18 h, el producto se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para dar ácido N-4-metilfenilsulfonilantranílico como un sólido, p.f. 226-229°.

30

Una suspensión de 0,5 g (1,7 mmol) de este ácido en 25 ml de cloruro de metileno se trató con 1,09 g (8,6 mmol) de cloruro de oxalilo y una gota de DMF. Después de 4,5 h se añadieron 50 ml de tolueno y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en 50 ml de tolueno y se trató con una mezcla de 3-cloro-p-anisidina (0,33 g, 1,89 mmol) y 8 g (8 mmol) de trietilamina y se dejó estar durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con HCl diluido y los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con agua y tolueno para dar el producto esperado como cristales, p.f. 181-182°C, reblandece a 173°C.

Se pudo utilizar este procedimiento para obtener una amplia gama de benzamidas N-sustituídas, a partir de un ácido N-sulfonilantranílico corriente y diversas aminas.

Con la manipulación y protección adecuadas de cualquier funcionalidad química, se efectúa la síntesis de los compuestos de Fórmula (I) restantes por métodos análogos a los anteriores y a los descritos en la Sección Experimental.

Con el fin de utilizar un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable para el tratamiento de seres humanos y otros mamíferos, normalmente se formula de acuerdo con la práctica farmacéutica clásica en forma de una composición farmacéutica.

Los presentes compuestos se pueden administrar por diferentes rutas incluyendo administración intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, oral, tópica (transdérmica) o transmucosa. Para la administración sistémica, se prefiere la administración oral. Para la administración oral, por ejemplo, los compuestos se pueden formular en formas de dosificación oral convencionales tales como cápsulas, comprimidos y preparaciones líquidas tales como jarabes, elixires y gotas concentradas.

Alternativamente, se puede utilizar la inyección (administración parenteral), por ejemplo, intramuscular, intravenosa, intraperitoneal y subcutánea. Para inyección, los compuestos de la invención se formulan en soluciones líquidas, preferiblemente en tampones o soluciones fisiológicamente compatibles tales como la solución salina, la solución de Hank o la solución de Ringer. Además, los compuestos pueden formularse en forma sólida y redisolverse o suspenderse inmediatamente antes de su uso. También se pueden producir formas liofilizadas.

La administración sistémica también puede ser por medios transmucosales o transdérmicos. Para la administración transmucosa o transdérmica, se utilizan agentes penetrantes apropiados para atravesar la barrera en la formulación. Tales agentes penetrantes son, por lo general, conocidos en la técnica, e incluyen, por ejemplo, para
5 administración transmucosa, las sales biliares y los derivados de ácido fusídico. Además, se pueden utilizar detergentes para facilitar la penetración. La administración transmucosa, por ejemplo, puede hacerse a través de pulverizaciones nasales, supositorios rectales o supositorios vaginales.

Para administración tópica, los compuestos de la invención pueden formularse
10 en pomadas, ungüentos, geles o cremas, como es generalmente conocido en la técnica.

Las cantidades de diversos compuestos que se van a administrar se pueden determinar por procedimientos clásicos, teniendo en cuenta factores tales como la CI_{50} del compuesto, su EC_{50} , la semivida biológica del compuesto, la edad, el tamaño y el peso del paciente, y la enfermedad o trastorno asociado al paciente. La importancia
15 de estos y otros factores que han de considerarse es conocida por los expertos en la técnica.

Las cantidades administradas también dependen de las rutas de administración y del grado de biodisponibilidad oral. Por ejemplo, para compuestos con baja biodisponibilidad oral, han de administrarse dosis relativamente más altas.

Preferiblemente, la composición está en forma de dosificación unitaria. Para
20 aplicación oral, por ejemplo, se puede administrar un comprimido o cápsula, para aplicación nasal, una dosis de aerosol medida, para aplicación transdérmica, una formulación tópica o parche y para liberación transmucosa, un parche bucal. En cada caso, la dosificación es tal que el paciente puede recibir una sola dosis.

Cada unidad de dosificación para administración oral contiene adecuadamente
25 de 0,01 a 500 mg/kg, y preferiblemente de 0,1 a 50 mg/kg, de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, calculada como base libre. La dosificación diaria por las rutas parenteral, nasal, oral, inhalación, transmucosa o transdérmica contiene adecuadamente de 0,01 mg a 100 mg/kg de un
30 compuesto de Fórmula (I). Una formulación tópica contiene adecuadamente 0,01 a 5,0% de un compuesto de Fórmula (I). El ingrediente activo se puede administrar de 1 a 6 veces al día, preferiblemente una vez, lo suficiente para exhibir la actividad

deseada, como será evidente para un experto en la técnica.

Tal como se utiliza aquí, "tratamiento" de una enfermedad incluye, pero no se limita a, prevención, demora y profilaxis de la enfermedad.

Los receptores MSR descritos en la presente solicitud pertenecen a un grupo recientemente clasificado que se ha designado grupo SR-A y existe en dos formas, el tipo A-I y el tipo AII, que surgen a través del corte y empalme diferencial de los exones de un solo gen. Los términos "MSR" y "SR-A" se utilizan indistintamente en la presente solicitud.

Las enfermedades y trastornos que podrían tratarse o prevenirse, dependiendo de las células afectadas, incluyen aterosclerosis, enfermedad de la arteria coronaria, enfermedad renal, trombosis, isquemia pasajera debida a la formación de coágulos, apoplejía, trasplante de órganos, insuficiencias orgánicas, infarto de miocardio e hipercolesteremia.

La composición de Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables que son activas cuando se administran oralmente se pueden formular como jarabes, comprimidos, cápsulas y pastillas. Una formulación de jarabe consistirá generalmente en una suspensión o solución del compuesto o sal en un vehículo líquido, por ejemplo, etanol, aceite de cacahuete, aceite de oliva, glicerina o agua con un agente aromatizante o colorante. Cuando la composición está en forma de un comprimido, se puede utilizar cualquier vehículo farmacéutico utilizado rutinariamente para preparar formulaciones sólidas. Ejemplos de tales vehículos incluyen estearato de magnesio, terra alba, talco, gelatina, goma arábiga, ácido esteárico, almidón, lactosa y sacarosa. Cuando la composición está en forma de una cápsula, es adecuada cualquier encapsulación rutinaria, por ejemplo utilizando los vehículos mencionados anteriormente en una cápsula de gelatina dura. Cuando la composición está en forma de cápsula de gelatina blanda, se puede considerar cualquier vehículo farmacéutico utilizado rutinariamente para preparar dispersiones o suspensiones, por ejemplo gomas, celulosas, silicatos o aceites acuosos, y se incorporan en el compartimento de la cápsula de gelatina blanda.

Las composiciones parenterales típicas consisten en una solución o suspensión de un compuesto o sal en un vehículo acuoso o no acuoso estéril que contiene opcionalmente un aceite parenteralmente aceptable, por ejemplo polietilen-glicol, polivinil-pirrolidona, lecitina, aceite de cacahuete o aceite de sésamo.

Las composiciones típicas para inhalación están en forma de una solución, suspensión o emulsión que se puede administrar como un polvo seco o en forma de un aerosol utilizando un propelente convencional tal como diclorodifluorometano o triclorofluorometano.

- 5 Una formulación típica de supositorios comprende un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables que es activa cuando se administra de este modo, con un agente aglutinante y/o lubricante, por ejemplo glicoles polímeros, gelatinas, manteca de cacao u otras ceras o grasas vegetales de bajo punto de fusión o sus análogos sintéticos.

- 10 Las formulaciones dérmicas y transdérmicas típicas comprenden un vehículo acuoso o no acuoso convencional, por ejemplo una crema, pomada, loción o pasta o están en forma de un emplaste, parche o membrana medicado.

- Preferiblemente, la composición está en forma de dosificación unitaria, por ejemplo un comprimido, cápsula o dosis calibrada de aerosol, de modo que el paciente
15 puede recibir una sola dosis.

No se esperan efectos toxicológicos inaceptables cuando los compuestos de la presente invención se administran de acuerdo con la presente invención.

La actividad biológica de los compuestos de Fórmula (I) se demuestra por los siguientes ensayos.

- 20 Los ensayos de actividad de MSR, tanto de degradación como de unión/internalización, fueron adaptaciones del método de Goldstein y col. "Receptor-mediated Endocytosis of Low-density Lipoproteina in cultured Cells", *Methods Enzymol.*, 98:241-260 (1983), que se incorpora aquí íntegramente como referencia. Dicho brevemente, se siembran 293 células transfectadas con MSRI ó II a razón de 10⁵
25 células/ml/pocillo en una placa de 24 pocillos en medio esencial mínimo de Eagle con glutamina 2 mM, 10% de FCS y 0,4 mg/ml de geneticina. Después de 2 días, el medio se sustituye por 500 µl de medio libre de suero, de nueva aportación, que contiene 2 mg/ml de BSA y 5 µg/ml de 125[I]-AcLDL (lipoproteína de baja densidad acetilada y yodada), y se incuban las células a 37°C durante 5 horas. Después de este período
30 adecuado para la degradación del ligando, las células se sacan a una habitación enfriada a 4°C. Se retira el sobrenadante en ácido tricloroacético y la mezcla se centrifuga. El sobrenadante se extrae con cloroformo con objeto de aislar 125[I]-monoyodotirosina,

el producto de degradación de ^{125}I -AcLDL, y se cuentan las porciones para determinar la actividad degradativa. Para determinar el ligando asociado a las células, monocapas de células se lavan e incuban a 4°C con tampón "A" enfriado con hielo, que contiene NaCl 150 mM, Tris-HCl 50 mM y 2 mg/ml de BSA, pH 7,4, para
5 eliminar los recuentos unidos no específicamente. Las células se lavan rápidamente tres veces con 1 ml, se incuban dos veces durante 10 min cada vez en un sacudidor rotatorio en 1 ml de tampón A, y después se lavan dos veces rápidamente en 1 ml de tampón A sin BSA. Después de la aspiración de todo el tampón de lavado, las células se lisan en NaOH 0,1 N y se llevan a viales de recuento para determinar la
10 unión/captación y la subsiguiente determinación de proteínas (ensayo de proteínas BCA de Pierce). Los compuestos activos de la presente invención producen valores de $\text{CI}_{50} < 50 \mu\text{M}$ en ensayos de degradación y $< 100 \mu\text{M}$ en ensayos de unión/captación.

El compuesto fluorescente DiI-AcLDL (LDL marcado con perclorato de 1,1'-dioctadecil-3-3'-3',3'-tetrametilindocarbocianina) también ha resultado ser una
15 herramienta útil en la estimación de la actividad del receptor basurero de los macrófagos (Freeman y col., *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 88:4931-4935 (1991); Penman y col., *J. Biol. Chem.*, 266:23985-23993 (1991)). También se utilizó un ensayo para antagonistas de MSR basado en la captación de DiI-AcLDL por las células HEK 293 transfectadas. Para la mayoría de los ensayos se utilizaron células HEK 293
20 transfectadas con SR-AI, aunque SR-AI y SR-AII parecían tener actividad equivalente en todos los estudios realizados. Dicho brevemente, se sembraron células HEK 293 a razón de 2×10^4 células/pocillo en una placa de 96 pocillos en EMEM con glutamina 2 mM, 10% de FBS y 0,4 mg/ml de geneticina. El ensayo se normalizó y optimizó, y se realizaron pruebas en EMEM libre de suero que contenía 2 mg/ml de albúmina
25 de suero bovino. Las células confluentes se incubaron con DiI-AcLDL (concentración final $2 \mu\text{g/ml}$) en ausencia y presencia de inhibidores (pocillos cuadruplicados) durante 4 horas a 37°C . Después de la aspiración de la solución y de un lavado con tampón de Locke, se cuantificaron los resultados con un lector de placas por fluorescencia a 530 nm (excitación)/590 nm (emisión).

30

Todas las publicaciones, incluidas pero sin limitarse a ellas, las patentes y solicitudes de patente citadas en esta memoria descriptiva, se incorporan aquí como

referencia, igual que si se hubiera indicado específica e individualmente que cada publicación individual se incorpora por referencia en toda su extensión.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo formado por:
- 5 N-Fenil-2-(3-trifluorometilfenilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(3,4-diclorofenil)-2-(3-trifluorometilfenilsulfonamido)benzamida,
N-(4-Clorofenil)-2-(2-fluorofenilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(3-trifluorometilfenil)-2-(5-cloro-2-tienilsulfonamido)benzamida,
5-Cloro-N-(4-clorofenil)-2-(5-cloro-2-tienilsulfonamido)benzamida,
10 N-(3-Cloro-4-metoxifenil)-2-(4-metoxi-fenilsulfonamido)benzamida,
N-Fenil-2-(2-fluorofenilsulfonamido)benzamida,
N-(4-Clorofenil)-2-(3-trifluorometilfenilsulfonamido)benzamida,
N-Fenil-2-(4-metoxifenilsulfonamido)benzamida,
N-(4-Clorofenil)-2-(3-trifluorometilfenilsulfonamido)-4-metoxi-benzamida,
15 N-(3-Cloro-4-metoxifenil)-2-(3-trifluorometilsulfonilamido)-4-metoxibenzamida,
da,
N-(3,4-Diclorofenil)-2-(2-fluorofenilsulfonamido)-5-metoxibenzamida,
N-(4-Clorofenil)-2-(3-trifluorometilfenilsulfonamido)-5-metoxibenzamida,
5-Cloro-N-(4-clorofenil)-2-(4-clorofenilsulfonamido)benzamida,
20 5-Cloro-N-(4-clorofenil)-2-(3,3,3-trifluoroetilsulfonamido)benzamida,
N-(3,4-Diclorofenil)-2-(fenilsulfonamido)-5-metoxibenzamida,
2-(4-Clorofenilsulfonamido)-N-(4-etoxycarbonilfenil)benzamida,
5-Bromo-N-fenil-2-(2-fluorofenilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-fenil-2-fenilsulfonamidobenzamida,
25 5-Bromo-N-fenil-2-(5-cloro-2-tienilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(4-clorofenil)-2-(5-cloro-2-tienilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-fenil-2-(4-metoxifenilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(4-clorofenil)-2-(2-fluorofenilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(4-nitrofenilsulfonamido)benzamida,
30 5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(5-dimetilamino-1-naftilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(fenilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(3,4-difluorofenilsulfonamido)benzamida,

- 5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(3-trifluorometilfenilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(n-butilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(bencilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(8-isoquinolilsulfonamido)benzamida,
5 5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(2-fluorofenilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(2,1,3-benzotiadiazol-4-ilsulfonamido)benzamida,
✓5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(4-clorofenilsulfonamido)benzamida,
✓5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(3-cloro-4-fluorofenilsulfonamido)benzamida,
✓5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(3-cloro-2-metilfenilsulfonamido)benzamida, y
10 5-Bromo-2-N-(5-bromofenil)-2-(2,4,6-trimetilfenilsulfonamido)benzamida.
5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(4-yodofenilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(3-cloropropilsulfonamido)benzamida,
N-(4-Bromofenil)-5-cloro-2-(4-trifluorometoxifenil)benzamida,
5-Bromo-N-(3-trifluorometilfenil)-2-(3-trifluorometilfenilsulfonamido)-
15 benzamida,
5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(4-clorofenilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(3-cloro-4-fluorofenilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(3-cloro-2-metilfenilsulfonamido)benzamida,
✓ 5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(2,4,6-trimetilfenilsulfonamido)benzamida,
20 ✓5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(2-fluorofenilsulfonamido)benzamida,
✓5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(3,4-dimetoxifenilsulfonamido)benzamida,
✓5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(4-fenilazofenilsulfonamido)benzamida,
✓5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(4-trifluorometilfenilsulfonamido)benzamida,
✓5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(2-metilfenilsulfonamido)benzamida,
25 ✓5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(fenilsulfonamido)benzamida,
✓5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(2-naftilsulfonamido)benzamida,
✓5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(4-fenilfenilsulfonamido)benzamida,
✓5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(3-cloropropilsulfonamido)benzamida,
✓5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(2-fenilvinil)benzamida,
30 ✓5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(4-yodofenilsulfonamido)benzamida, y
✓5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(4-t-butilfenilsulfonamido)benzamida.

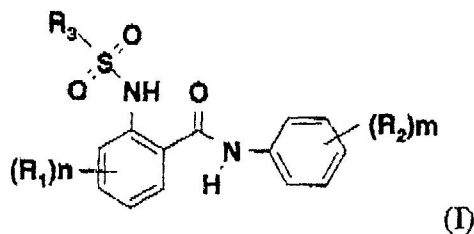
2. Un compuesto según la reivindicación 1, en que el compuesto se

selecciona del grupo formado por:

- 5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(4-clorofenilsulfonamido)benzamida,
- 5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(3-cloro-4-fluorofenilsulfonamido)benzamida,
- 5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(3-cloro-2-metilfenilsulfonamido)benzamida, y
- 5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(2,4,6-trimetilfenilsulfonamido)benzamida.

3. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

4. Un método de tratamiento de una enfermedad o condición cardiovascular, que comprende administrar a un individuo con necesidad de tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto seleccionado a partir de la Fórmula (I) siguiente:



en la que:

- R₁** y **R₂** se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo, alquenilo, arilalquilo, acilo, aroilo, haloalquilo, halo, carboxi, carboalcoxi, carbamilo, alquilcarbamilo, arilcarbamilo, ciano, alcoxi, hidroxilo, fenilazo, amino, nitro, alquilamino, arilamino, arilalquilamino, acilamino, aroilamino, alquiltio, arilalquiltio, ariltio, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, sulfamilo, arilsulfonamido y alquilsulfonamido;
- o el resto **R₁** representa un anillo condensado que forma un benzotiofeno, naftaleno, quinolina o isoquinolina con el anillo en el que se encuentra como sustituyente;
- o (**R₁**)_n y el anillo en el que se encuentra como sustituyente representan un heterociclo seleccionado del grupo formado por tiofeno, furano, piridina, pirimidina y pirazina, y sus benzo análogos; y
- R₃** se selecciona independientemente del grupo formado por alquilo, haloalquilo, **R₁**-arilo y **R₁**-aralquilo, y heterociclos sustituidos con **R₁** seleccionados del grupo formado por tiofeno, furano, piridina, pirimidina, pirazina, imidazol y tiazol, y sus benzo

análogos.

5. Un método según la reivindicación 4, en el que la enfermedad o el trastorno se seleccionan a partir del grupo formado por aterosclerosis, enfermedad de la arteria coronaria, enfermedad renal, trombosis, isquemia pasajera debida a la formación de coágulos, trasplante de órganos, insuficiencias orgánicas, apoplejía, infarto de miocardio, e hipercolesteremia.

6. Un método según la reivindicación 5, en el que la enfermedad o el trastorno que se trata es aterosclerosis.

7. Un método para antagonizar un receptor basurero de los macrófagos, que comprende administrar a un individuo con necesidad de tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto según la reivindicación 1.

8. Un método para inhibir la acumulación de lípidos dentro de las células espumosas derivadas de los macrófagos, que comprende administrar a un individuo con necesidad de tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto según la reivindicación

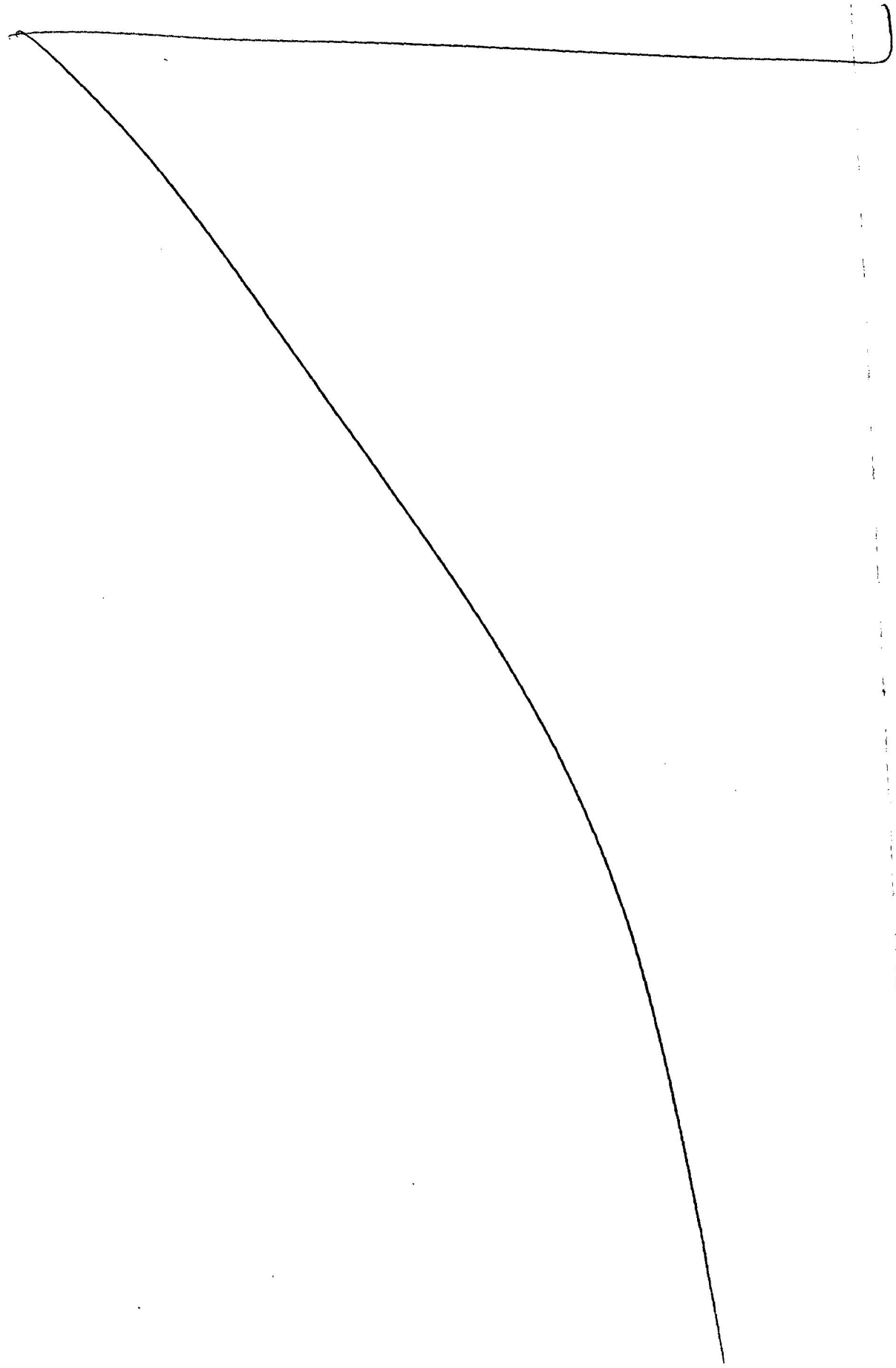
15 1.

24

RESUMEN DE LA DESCRIPCIÓN

Se proporcionan antagonistas de los receptores basureros de los macrófagos.

- 5 También se proporcionan métodos de tratamiento de enfermedades cardiovasculares que comprenden administrar los presentes compuestos. Los presentes compuestos inhiben la acumulación de lípidos dentro de las células espumosas derivadas de los macrófagos.



25

**EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION**

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

(21) No. SOLICITUD:

(51) INT. CL.:

(22) FECHA DE
PRESENTACIÓN:

(71) SOLICITANTE:

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

(30) PRIORIDAD:

(31) No. DE SOLICITUD: 60/140.965

(72) INVENTOR/ES:

Joseph WEINSTOCK - Robert G. FRANZ -
Dimitri E. GAITANOPOULOS

(32) FECHA DE
PRESENTACIÓN: Junio 24, 1999

(33) PAÍS: E.U.A.

(74) APODERADO:

GERMAN CASTILLO GRAU

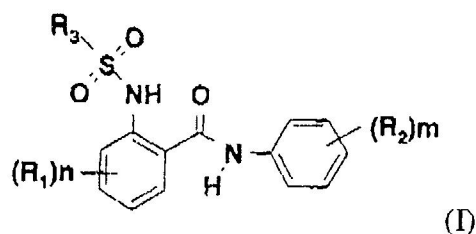
(54) TÍTULO: ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES BASUREROS DE LOS MACRÓFAGOS

(57) RESUMEN:

1. Un compuesto seleccionado del grupo formado por:
N-Fenil-2-(3-trifluorometilfenilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(3,4-diclorofenil)-2-(3-trifluorometilfenilsulfonamido)benzamida,
N-(4-Clorofenil)-2-(2-fluorofenilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(3-trifluorometilfenil)-2-(5-cloro-2-tienilsulfonamido)benzamida,
5-Cloro-N-(4-clorofenil)-2-(5-cloro-2-tienilsulfonamido)benzamida,
N-(3-Cloro-4-metoxifenil)-2-(4-metoxi-fenilsulfonamido)benzamida,
N-Fenil-2-(2-fluorofenilsulfonamido)benzamida,
N-(4-Clorofenil)-2-(3-trifluorometilfenilsulfonamido)benzamida,
N-Fenil-2-(4-metoxifenilsulfonamido)benzamida,
N-(4-Clorofenil)-2-(3-trifluorometilfenilsulfonamido)-4-metoxi-benzamida,
N-(3-Cloro-4-metoxifenil)-2-(3-trifluorometilsulfonilamido)-4-metoxibenzami-
da,
N-(3,4-Diclorofenil)-2-(2-fluorofenilsulfonamido)-5-metoxibenzamida,
N-(4-Clorofenil)-2-(3-trifluorometilfenilsulfonamido)-5-metoxibenzamida,
5-Cloro-N-(4-clorofenil)-2-(4-clorofenilsulfonamido)benzamida,
5-Cloro-N-(4-clorofenil)-2-(3,3,3-trifluoroetilsulfonamido)benzamida,
N-(3,4-Diclorofenil)-2-(fenilsulfonamido)-5-metoxibenzamida,
2-(4-Clorofenilsulfonamido)-N-(4-etoxicarbonilfenil)benzamida,
5-Bromo-N-feril-2-(2-fluorofenilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-feril-2-fenilsulfonamidobenzamida,

5-Bromo-N-ferül-2-(5-cloro-2-tienilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(4-clorofenil)-2-(5-cloro-2-tienilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-ferül-2-(4-metoxifenilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(4-clorofenil)-2-(2-fluorofenilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(4-nitrofenilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(5-dimetilamino-1-naftilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(fenilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(3,4-difluorofenilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(3-trifluorometilfenilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(n-butilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(bencilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(8-isoquinolilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(2-fluorofenilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(2,1,3-benzotiadiazol-4-ilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(4-clorofenilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(3-cloro-4-fluorofenilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(3-cloro-2-metilfenilsulfonamido)benzamida, y
5-Bromo-2-N-(5-bromofenil)-2-(2,4,6-trimetilfenilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(4-yodofenilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(3-cloropropilsulfonamido)benzamida,
N-(4-Bromofenil)-5-cloro-2-(4-trifluorometoxifenil)benzamida,
5-Bromo-N-(3-trifluorometilfenil)-2-(3-trifluorometilfenilsulfonamido)-
benzamida,
5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(4-clorofenilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(3-cloro-4-fluorofenilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(3-cloro-2-metilfenilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(2,4,6-trimetilfenilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(2-fluorofenilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(3,4-dimetoxifenilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(4-fenilazofenilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(4-trifluorometilfenilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(2-metilfenilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(fenilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(2-naftilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(4-fenilfenilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(3-cloropropilsulfonamido)benzamida,
5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(2-fenilvinil)benzamida,
5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(4-yodofenilsulfonamido)benzamida, y
5-Bromo-N-(4-bromofenil)-2-(4-t-butilfenilsulfonamido)benzamida.

4. Un método de tratamiento de una enfermedad o condición cardiovascular, que comprende administrar a un individuo con necesidad de tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto seleccionado a partir de la Fórmula (I) siguiente:



en la que:

R_1 y R_2 se seleccionan independientemente del grupo formado por hidrógeno, alquilo, alquenilo, arilalquilo, acilo, aroilo, haloalquilo, halo, carboxi, carboalcoxi, carbamilo, alquilcarbamilo, arilcarbamilo, ciano, alcoxi, hidroxilo, fenilazo, amino, nitro, alquilamino, arilamino, arilalquilamino, acilamino, aroilamino, alquiltio, arilalquiltio, ariltio, alquilsulfínilo, arilsulfínilo, arilalquilsulfínilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, sulfamilo, arilsulfonamido y alquilsulfonamido;

o el resto R_1 representa un anillo condensado que forma un benzotiofeno, naftaleno, quinolina o isoquinolina con el anillo en el que se encuentra como sustituyente;

o $(R_1)_n$ y el anillo en el que se encuentra como sustituyente representan un heterociclo seleccionado del grupo formado por tiofeno, furano, piridina, pirimidina y pirazina, y sus benzo análogos; y

R_3 se selecciona independientemente del grupo formado por alquilo, haloalquilo, R_1 -arilo y R_1 -aralquilo, y heterociclos sustituidos con R_1 seleccionados del grupo formado por tiofeno, furano, piridina, pirimidina, pirazina, imidazol y tiazol, y sus benzo análogos.

2030



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 00047404 00000000

Folios: 29

REQUISITOS MINIMO

Fecha (AMD): 2000-06-23 15:21:20

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAR

Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante []
- Nombre e identificación del Inventor []
- Título o nombre de la Invención []
- Descripción []
- Reivindicaciones []
- Resumen 24 []
- Comprobante de Pago []

COMPLETA []

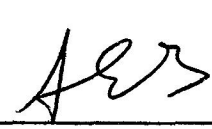
INCOMPLETA []

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

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-4/404

Fecha 27 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

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

430.
2000/06/27

EXPEDIENTE 00-47404

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 París; 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.

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., 27 de Junio del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.

202022

31

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

430.

2000/08/09

CONCEPTO TECNICO
EXPEDIENTE
IPC

1238
00 047.404
A 61 K 31/18 // 31/165 // 31/47

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 o 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 /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 y cumple con los requisitos para publicación (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI ☐ NO ☒ Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 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.,

EXAMINADOR TECNICO

Agosto 9 del 2000

202007

32

Folio 34

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

117
372.
2000/08/08

CONCEPTO TECNICO 1238
EXPEDIENTE 00 047.404
IPC A 61 K 31/18 // 31/165 // 31/47

Realizado el primer examen de forma de esta solicitud se hacen las siguientes observaciones:

1. El título debe mencionar el tipo químico que caracteriza a los antagonistas de los receptores basureros de los macrófagos inventados. Hacer la aclaración necesaria.
2. Debe adjuntarse el arte final de la fórmula química característica en papel fotográfico o papel mantequilla, tamaño 12 X 12 cm, por duplicado. Y otro, tamaño 6 X 6 cm, para la tarjeta del archivo temático.

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES 202007	JEFE DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES	Santa Fe de Bogotá, D.C. Agosto 8 del 2000
--	------------------------------------	---