



00 84288

SOLICITANTE
PATE
INVI

Radicación: 0084288 0202020

Folios: 50

Fecha (53): 2020-11-07 14:29:29

Tramite : C32 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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 2857460

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

Katherine Louisa WIDDOWSON

Brent McCLELAND

Identificación

Dirección

King of Prussia, Pennsylvania, Estados Unidos

Greenlane, Pennsylvania, Estados Unidos

Ciudad

Teléfono

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCIÓN

(54) Título de la Invención

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR IL-8

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒

NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☐

(33) País E.U.A.

(32) Fecha Nov. 9, 1999

(31) No. Solicitud 60/164,350

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

A61K 31/17 // 31/16 // 31/05

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a nuevos compuestos y a sus composiciones,
útiles en el tratamiento de estados de enfermedad mediados por la
quimioquina, interleuquina-8 (IL-8).

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 Btá

FP. No. 2978

3

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Modificacion : 62384288 62222003 Folios: 30
Fecha (GTO): 2000-11-07 14:25:29
Tramite : 632 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
MIT : 6 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 69,161
FECHA : NOVIEMBRE 7 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
CASTILLO BRAU Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	3148402	608,000.00

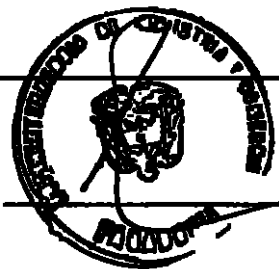
***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRANITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
		TOTAL :	\$ 608,000.00

SOM: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR IL-8

CAMPO DE LA INVENCION

- 5 Esta invención se refiere a nuevos compuestos de difenilurea sustituidos con sulfonamida, composiciones farmacéuticas, procedimientos para su preparación, y su utilización en el tratamiento de enfermedades mediadas por IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 y ENA-78.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 10 Se han aplicado muchos nombres diferentes a la interleuquina-8 (IL-8), tales como la proteína 1 de activación/atracción de neutrófilos (NAP-1), factor quimotáctico de neutrófilos derivado de monocitos (MDNCF), factor activante de neutrófilos (NAF) y factor quimiotáctico de linfocitos T. La interleuquina-8 es una quimiotaxina para neutrófilos, basófilos, y un subgrupo de células T. Es producido por una mayoría de células nucleadas, entre ellas los macrófagos, fibroblastos, células endoteliales y epiteliales expuestas a TNF, IL-1 α , IL-1 β o LPS, y por los propios neutrófilos cuando se exponen a LPS o factores quimiotácticos tales como FMLP. M. Baggiolini y col., J. Clin. Invest. 84, 1045 (1989); J. Schroder y col., J. Immunol. 139, 3474 (1987) y J. Immunol. 144, 2223 (1990); Strieter y col., Science 243, 1467 (1989) y J. Biol. Chem. 264, 10621 (1989); Cassatella y col., J. Immunol. 148, 3216 (1992).

- 25 GRO α , GRO β , GRO γ y NAP-2 también pertenecen a la familia de las quimioquinas. Al igual que IL-8, estas quimioquinas también se han denominado por diferentes nombres. Por ejemplo, GRO α , β y γ se han denominado MGS α , β y γ respectivamente (actividad de estimulación del crecimiento de melanoma), véase Richmond y col., J. Cell Physiology 129, 375 (1986) y Chang y col., J. Immunol 148, 451 (1992). Todas las quimioquinas de la familia α que poseen la secuencia ELR precediendo directamente a la secuencia CXC se unen al receptor IL-8 B (CXCR2).

- 30 IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 y ENA-78 estimulan cierto número de funciones *in vitro*. Se ha demostrado que todos ellos poseen propiedades quimiotácticas para neutrófilos, mientras que se ha demostrado que IL-8 y GRO α tienen actividad quimiotáctica para basófilos y linfocitos T. Además, IL-8 puede inducir liberación de histamina de los basófilos tanto en individuos normales como atópicos. Adicionalmente, GRO α e IL-8 pueden inducir liberación de enzimas lisosómicas y estallido respiratorio de

neutrófilos. También se ha demostrado que IL-8 incrementa la expresión superficial de Mac-1 (CD11b/CD18) sobre los neutrófilos sin la 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 una infiltración masiva de neutrófilos. Ya que IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ y NAP-2 estimulan la acumulación y activación de los neutrófilos, estas quimioquinas han sido implicadas en una amplia gama de trastornos inflamatorios agudos y crónicos, entre ellos la psoriasis y la artritis reumatoide, Baggiolini y col., FEBS Lett. 307, 97 (1992); Miller y col., Crit. Rev. Immunol. 12, 17 (1992); Oppenheim y col., Annu. Rev. Immunol. 9, 617 (1991); Seitz y col., J. Clin. Invest. 87, 463 (1991); Miller y col., Am. Rev. Respir. Dis. 146, 427 (1992); Donnelly y col., Lancet 341, 643 (1993). Además, las quimioquinas ELR (aquellas que contienen la secuencia de aminoácidos ELR justo antes de la secuencia CXC) también han sido implicadas en angiostasia, Strieter y col., Science 258 1798 (1992).

In vitro, IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ y NAP-2 inducen cambio en la forma de los neutrófilos, quimiotaxia, liberación de gránulos, y estallido respiratorio, al unirse a y activar los receptores transmembrana siete, familia vinculada a la proteína G, en particular al unirse a los receptores IL-8, lo más notablemente al receptor IL-8 β (CXCR2). Thomas y col., J. Biol. Chem. 266, 14839 (1991); y Holmes y col., Science 253, 1278 (1991). El desarrollo de antagonistas de molécula pequeña no peptídica para miembros de esta familia de receptores tiene precedentes. Para una revisión véase R. Freidinger en: Progress in Drug Research, vol. 40, págs. 33-98, Editorial Birkhauser, Basilea 1993. Por lo tanto, el receptor IL-8 representa una diana prometedora para el desarrollo de nuevos agentes anti-inflamatorios.

Se han caracterizado dos receptores IL-8 humanos de alta afinidad (77% de homología): IL-8R α , que se une sólo a IL-8 con alta afinidad, e IL-8R β , que tiene alta afinidad por IL-8 así como por GRO α , GRO β , GRO γ y NAP-2. Véase Holmes y col., supra; Murphy y col., Science 253, 1280 (1991); Lee y col., J. Biol. Chem. 267, 16823 (1992); LaRosa y col., J. Biol. Chem. 267, 25402 (1992); y Gayle y col., J. Biol. Chem. 268, 7283 (1993).

Persiste una necesidad de tratamiento, en este campo, con compuestos que sean capaces de unirse al receptor IL-8 α ó β . Por lo tanto, los procesos asociados con un incremento en la producción de IL-8 (que es la responsable de la quimiotaxia de neutrófilos y de subgrupos de células T en la zona de inflamación) se beneficiarían de compuestos que sean inhibidores de la unión al receptor IL-8.

COMPENDIO DE LA INVENCION

Esta invención proporciona un método de tratamiento de una enfermedad mediada por una quimioquina, donde la quimioquina es una que se une a un receptor IL-8 a ó b y cuyo método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En particular, la quimioquina es IL-8.

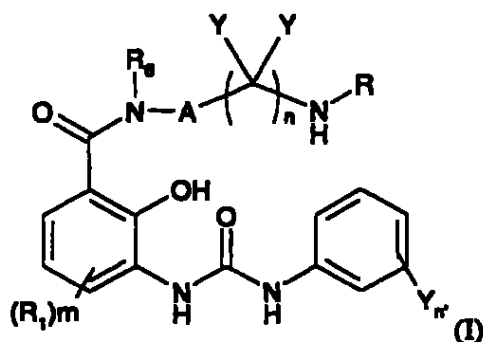
Esta invención se refiere también a un método de inhibición de la unión de IL-8 a sus receptores en un mamífero con necesidad de ello, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I).

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

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

15

20



donde

25 R representa R6, C(O)ORa', CORa' o S(O)2Ra';

A representa heteroarilo, heterociclilo, arilo o un enlace covalente;

n representa un número entero de 1 a 8;

Ra' es un grupo alquilo, arilo, aril-alquilo C1-4, heteroarilo, heteroaril-alquilo C1-4, heterociclilo o heterociclil-alquilo C1-4, pudiendo estar todos ellos opcionalmente sustituidos;

30

m es un número entero que tiene un valor de 1 a 3;

m' es 0, o un número entero que tiene un valor de 1 ó 2;

n' 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;

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;

R_1 , independientemente, se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo

5 C_{1-10} , alquilo C_{1-10} sustituido con halógeno, alquenilo C_{2-10} , alcoxi C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} sustituido con halógeno, azida, $S(O)_t R_4$, $(CR_8 R_8)_q S(O)_t R_4$, hidroxil, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxil, arilo, aril-alquilo C_{1-4} , aril-alquenilo C_{2-10} , ariloxil, aril-alquil C_{1-4} -oxil, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroaril-alquenilo C_{2-10} , heteroaril-alquil C_{1-4} -oxil, heterociclilo, heterocicilil-alquilo C_{1-4} , heterocicilil-alquil C_{1-4} -oxil, heterocicilil-alquenilo C_{2-10} , $(CR_8 R_8)_q NR_4 R_5$, $(CR_8 R_8)_q C(O) NR_4 R_5$, alquenil 10 $C_{2-10}-C(O) NR_4 R_5$, $(CR_8 R_8)_q C(O) NR_4 R_{10}$, $S(O)_3 R_8$, $(CR_8 R_8)_q C(O) R_{11}$, alquenil $C_{2-10}-C(O) R_{11}$, alquenil $C_{2-10}-C(O) OR_{11}$, $(CR_8 R_8)_q C(O) OR_{11}$, $(CR_8 R_8)_q OC(O) R_{11}$, $(CR_8 R_8)_q NR_4 C(O) R_{11}$, $(CR_8 R_8)_q C(NR_4) NR_4 R_5$, $(CR_8 R_8)_q NR_4 C(NR_5) R_{11}$, $(CR_8 R_8)_q NHS(O)_t R_{13}$, $(CR_8 R_8)_q S(O)_t NR_4 R_5$, o dos 15 restos R_1 juntos pueden formar $O-(CH_2)_5 O$ o un anillo saturado o insaturado de 5 a 6 miembros, y donde los restos alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos;

R_4 y R_5 son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, arilo 20 opcionalmente sustituido, aril-alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, heterocicli- lo, heterocicilil-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 opcionalmente pueden comprender un heteroátomo adicional seleccionado entre O, N y S;

R_6 se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, 25 arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, heterocicli- lo y heterocicilil-alquilo C_{1-4} ;

Y es hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo C_{1-10} sustituido con halógeno, alquilo 30 C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alcoxi C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} sustituido con halógeno, azida, $(CR_8 R_8)_q S(O)_t R_2$, $(CR_8 R_8)_q OR_2$, hidroxil, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxil, arilo; aril-alquilo C_{1-4} , ariloxil, aril-alquil C_{1-4} -oxil, aril-alquenilo C_{2-10} , heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroaril-alquil C_{1-4} -oxil, heteroaril-alquenilo C_{2-10} , heterociclilo, heterocicilil-alquilo C_{1-4} , heterocicilil-alquenilo C_{2-10} , $(CR_8 R_8)_q NR_4 NR_5$, alquenil $C_{2-10}-C(O) NR_4 R_5$, $(CR_8 R_8)_q C(O) NR_4 R_5$, $(CR_8 R_8)_q C(O) NR_4 R_{10}$, $S(O)_3 R_8$, $(CR_8 R_8)_q C(O) R_{11}$, alquenil $C_{2-10}-C(O) R_{11}$, $(CR_8 R_8)_q C(O) OR_{11}$, alquenil $C_{2-10}-$

- $C(O)OR_{11}$, $(CR_8R_8)_qOC(O)R_{11}$, $(CR_8R_8)_qNR_4C(O)R_{11}$, $(CR_8R_8)_qNHS(O)_tR_{13}$, $(CR_8R_8)_qS(O)_tNR_4R_5$, $(CR_8R_8)_qC(NR_4)NR_4R_5$, $(CR_8R_8)_qNR_4C(NR_5)R_{11}$, o dos restos Y juntos pueden formar $O-(CH_2)_5-O$ o un anillo saturado o insaturado de 5 a 6 miembros, y donde los grupos alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo, heterociclilo, heterociclil-alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos;
- R_8 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;
- R_9 es 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} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido o heterociclil-alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido;
- R_{13} es adecuadamente alquilo C_{1-4} , arilo, aril-alquilo C_{1-4} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-4} , heterociclilo o heterociclil-alquilo C_{1-4} ;
- o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

- Los compuestos de Fórmula (I) también se pueden utilizar en asociación con el tratamiento veterinario de mamíferos, distintos de seres humanos, con necesidad de inhibición de IL-8 u otras quimioquinas que se unen a los receptores IL-8 α y β . Las enfermedades mediadas por quimioquinas para tratamiento, terapéutico o profiláctico, en animales incluyen estados de enfermedad tales como los indicados aquí en la sección de los Métodos de Tratamiento.

- Adecuadamente, R_1 se selecciona independientemente a partir 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, alquenilo C_{2-10} , alcoxi C_{1-10} , tal como metoxi o etoxi; alcoxi C_{1-10} sustituido con halógeno, tal como trifluorometoxi, azida; $(CR_8R_8)_qS(O)_tR_4$, donde t es 0, 1 ó 2, hidroxil, hidroxil-alquilo C_{1-4} , tal como metanol o etanol, arilo, tal como fenilo o naftilo, aril-alquilo C_{1-4} , tal como bencilo, ariloxi, tal como fenoxi, aril-alquil C_{1-4} -oxi, tal como benciloxi; heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroaril-alquil C_{1-4} -oxi; aril-alquenilo C_{2-10} , heteroaril-alquenilo C_{2-10} , heterociclil-alquenilo C_{2-10} , $(CR_8R_8)_qNR_4R_5$, alquenil $C_{2-10}-C(O)NR_4R_5$, $(CR_8R_8)_qC(O)NR_4R_5$, $(CR_8R_8)_qC(O)NR_4R_{10}$, $S(O)_3H$, $S(O)_3R_8$, $(CR_8R_8)_qC(O)R_{11}$, alquenil $C_{2-10}-C(O)R_{11}$, alquenil $C_{2-10}-C(O)OR_{11}$, $(CR_8R_8)_qC(O)R_{11}$, $(CR_8R_8)_qC(O)OR_{11}$.

$(CR_8R_8)_qOC(O)R_{11}$, $(CR_8R_8)_qNR_4C(O)R_{11}$, $(CR_8R_8)_qC(NR_4)NR_4R_5$,
 $(CR_8R_8)_qNR_4C(NR_5)R_{11}$, $(CR_8R_8)_qNHS(O)_tR_{13}$, $(CR_8R_8)_qS(O)_tNR_4R_5$.

Todos los restos que contienen arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos como se define aquí más adelante.

- 5 Para utilizar aquí, la expresión "restos que contienen arilo, heteroarilo y heterociclilo" se refiere tanto al anillo como a los anillos de alquilo, o si está incluido, alqueno, tales como los anillo de arilo, arilalquilo y arilalqueno. Los términos "restos" y "anillos" pueden utilizarse indistintamente en toda la memoria.

- Adecuadamente, R_4 y R_5 son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4}
 10 opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, heterociclilo, heterociclil-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 opcionalmente puede comprender un heteroátomo adicional seleccionado entre O, N y S.

- 15 Adecuadamente, R_8 es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} .

Adecuadamente, R_9 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

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

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

- 20 Adecuadamente, R_{11} es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , arilo, aril-alquilo C_{1-4} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-4} , heterociclilo o heterociclil-alquilo C_{1-4} .

Adecuadamente, R_{12} es hidrógeno, alquilo C_{1-10} , arilo opcionalmente sustituido o aril-alquilo opcionalmente sustituido.

- Adecuadamente, R_{13} es alquilo C_{1-14} , arilo, aril-alquilo, heteroarilo, heteroaril-
 25 alquilo C_{1-4} , heterociclilo o heterociclil-alquilo C_{1-4} , donde todos los restos que contienen arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos.

- Adecuadamente, Y se selecciona independientemente a partir 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; $(CR_8R_8)_qS(O)_tR_2$;
 30 hidroxil, hidroxil-alquilo C_{1-4} ; arilo; aril-alquilo C_{1-4} ; ariloxil; aril-alquil C_{1-4} -oxil; heteroarilo; heteroarilalquilo; heteroaril-alquil C_{1-4} -oxil; heterociclilo, heterociclil-alquilo C_{1-4} ; aril-alqueno C_{2-10} ; heteroaril-alqueno C_{2-10} ; heterociclil-alqueno C_{2-10} ; $(CR_8R_8)_qNR_4R_5$; alqueno $C_{2-10}-C(O)NR_4R_5$; $(CR_8R_8)_qC(O)NR_4R_5$; $(CR_8R_8)_qC(O)NR_4R_{10}$; $S(O)_3H$; $S(O)_3R_8$; $(CR_8R_8)_qC(O)R_{11}$; alqueno $C_{2-10}-C(O)R_{11}$;

alquenil $C_{2-10}-C(O)OR_{11}$; $(CR_8R_8)_qC(O)OR_{12}$; $(CR_8R_8)_qOC(O)R_{11}$; $(CR_8R_8)_qC(NR_4)NR_4R_5$; $(CR_8R_8)_qNR_4C(NR_5)R_{11}$; $(CR_8R_8)_qNR_4C(O)R_{11}$; $(CR_8R_8)_qNHS(O)_tR_{13}$ o $(CR_8R_8)_qS(O)_tNR_4R_5$; o dos restos Y juntos pueden formar $O-(CH_2)_5-O$ o un anillo saturado o insaturado de 5 a 6 miembros. Los restos que contienen
5 anillo, heteroarilo y heterocíclico indicados anteriormente pueden estar opcionalmente sustituidos como aquí se define.

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

Cuando Y forma un puente dioxi, s es preferiblemente 1. Cuando Y forma un anillo insaturado adicional, es preferiblemente un anillo de 6 miembros que da como
10 resultado un sistema de anillos naftileno. Estos sistemas de anillos pueden estar sustituidos de 1 a 3 veces con otros tantos restos Y como se han definido anteriormente.

Y es preferiblemente un halógeno, alcoxi C_{1-4} , arilo opcionalmente sustituido, ariloxi o arilalcoxi opcionalmente sustituido, metilen-dioxi, NR_4R_5 , tio-alquilo C_{1-4} , tioarilo, alcoxi sustituido con halógeno, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, o hidroxialquilo. Y es más preferiblemente halógeno mono-sustituido, halógeno di-sustituido, alcoxi
15 mono-sustituido, alcoxi di-sustituido, metilendioxi, arilo o alquilo, más preferiblemente estos grupos están mono- o di-sustituidos en la posición 2' o en las posiciones 2' y 3'.

Si bien Y puede estar sustituido en cualquiera de las posiciones del anillo, n es preferiblemente uno. Si bien tanto R_1 como Y pueden ser ambos hidrógeno, se prefiere que
20 al menos uno de los anillos esté sustituido, preferiblemente ambos anillos están sustituidos.

Como se utiliza aquí, "opcionalmente sustituido", salvo indicación específica en contrario, significará grupos tales como halógeno, tal como flúor, cloro, bromo o yodo, hidroxil; alquilo C_{1-10} sustituido con hidroxil, alcoxi C_{1-10} , tal como metoxil o etoxil, $S(O)_{m'}$ -alquilo C_{1-10} , donde m' es 0, 1 ó 2, tal como metil-tio, metil-sulfinilo o metil-sulfonilo; amino, amino mono- y di-sustituido, tal como en el grupo NR_4R_5 ; $NHC(O)R_4$, $C(O)NR_4R_5$, $COOR_4$, $S(O)_tNR_4R_5$, $NHS(O)_tR_{20}$, alquilo C_{1-10} , tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo o t-butilo, alquilo C_{1-10} sustituido con halógeno, tal como CF_3 , un arilo
25 opcionalmente sustituido, tal como fenilo, o un arilalquilo opcionalmente sustituido, tal como bencilo o fenetilo, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo
30 opcionalmente sustituido, donde estos restos arilo, heteroarilo o heterociclilo pueden estar sustituidos una o dos veces con halógeno; hidroxil; alquilo sustituido con hidroxil, alcoxi C_{1-10} ; $S(O)_{m'}$ -alquilo C_{1-10} ; amino, alquil-amino mono- y di-sustituido, tal como en el grupo NR_4R_5 ; alquilo C_{1-10} , o alquilo C_{1-10} sustituido con halógeno, tal como CF_3 .

R_{20} es adecuadamente alquilo C_{1-4} , arilo, aril-alquilo C_{1-4} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-4} , heterociclilo o heterociclil-alquilo C_{1-4} .

Las sales farmacéuticamente aceptables y adecuadas son bien conocidas por los expertos en la técnica e incluyen sales básicas de ácidos inorgánicos y orgánicos, tales como

5 ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metano-sulfónico, ácido etano-sulfónico, ácido acético, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido fenilacético y ácido mandélico. Además, también se pueden formar sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I) con un catión

10 farmacéuticamente aceptable. Los cationes farmacéuticamente aceptables y adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen cationes de metales alcalinos, alcalino-térreos, amonio y amonio cuaternario.

Los siguientes términos, tal como se utilizan aquí, se refieren a:

- "halo" - todos los halógenos, es decir cloro, flúor, bromo y yodo.
- 15 • "alquilo C_{1-10} " o "alquilo" - restos tanto de cadena lineal como ramificada de 1 a 10 átomos de carbono, salvo que la longitud de la cadena esté limitada de otro modo, incluyendo pero sin limitarse a ellos, metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo y similares.
- "cicloalquilo" se utiliza aquí para designar un resto cíclico, preferiblemente
- 20 de 3 a 8 carbonos, incluyendo pero sin limitarse a ellos, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.
- "alquenilo" se utiliza aquí siempre que aparece para representar un resto alquilo de cadena lineal o ramificada de 2 a 10 átomos de carbono, salvo que la longitud de la cadena esté limitada de otro modo, incluyendo pero sin limitarse a ellos, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo y similares.
- 25 • "arilo" - fenilo y naftilo.
- "heteroarilo" (ya sea como tal o en cualquier combinación, tal como "heteroariloxi" o "heteroarilalquilo") - un sistema de anillos aromáticos de 5 a 10 miembros en el que uno o más anillos contienen uno o más heteroátomos seleccionados del grupo
- 30 constituido por N, O ó S, tal como, pero sin limitarse a ellos, pirrol, pirazol, furano, tiofeno, quinolina, isoquinolina, quinazolinilo, piridina, pirimidina, oxazol, tetrazol, tiazol, tiadiazol, triazol, imidazol o bencimidazol.
- "heterociclilo" (ya sea solo o en cualquier combinación, tal como "heterociclil-alquilo") - un sistema de anillos de 4 a 10 miembros saturado o parcialmente insaturado, en

el que uno o más anillos contienen uno o más heteroátomos seleccionados del grupo constituido por N, O ó S, tal como, pero sin limitarse a ellos, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tetrahidropirano, tiomorfolina o imidazolidina. Además, el azufre puede oxidarse opcionalmente a la sulfona o al sulfóxido.

- 5 • "arilalquilo" o "heteroarilalquilo" o "heterociclilalquilo" se utiliza aquí para representar alquilo C_{1-10} , como se ha definido anteriormente, unido a un resto arilo, heteroarilo o heterociclilo, como también se han definido aquí, salvo indicación en contrario.
 • "sulfinilo" - el óxido S(O) del correspondiente sulfuro, el término "tio" se refiere al sulfuro y el término "sulfonilo" se refiere al resto S(O)₂ completamente oxidado.
- 10 • "donde dos restos R₁ (o dos restos Y) pueden formar juntos un anillo saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros se utiliza aquí para representar la formación de un sistema de anillos aromáticos, tal como naftaleno, o un resto fenilo que tiene unido un anillo de 6 miembros parcialmente saturado o insaturado tal como cicloalqueno C₆, es decir hexeno o un resto cicloalqueno C₅, tal como ciclopenteno.
- 15 Compuestos ilustrativos de Fórmula (I) incluyen:
 3-[[[(2-bromofenil)amino]carbonil]amino]-6-cloro-N-[4-[2-[[[(1,1-dimetiletoxi)-carbonil]amino]etil]fenil]-2-hidroxibenzamida;
 3-[[[(2,3-diclorofenil)amino]carbonil]amino]-6-cloro-N-[4-[2-[[[(1,1-dimetiletoxi)-carbonil]amino]etil]fenil]-2-hidroxibenzamida;
- 20 N-[4-(2-aminoetil)fenil]-3-[[[(2-bromofenil)amino]carbonil]amino]-6-cloro-2-hidroxibenzamida;
 N-[4-(2-aminoetil)fenil]-3-[[[(2,3-diclorofenil)amino]carbonil]amino]-6-cloro-2-hidroxibenzamida;
 3-[[[(2,3-diclorofenil)amino]carbonil]amino]-6-cloro-N-[6-[[[(1,1-dimetiletoxi)-carbonil]amino]hexil]-2-hidroxibenzamida;
- 25 3-[[[(2-bromofenil)amino]carbonil]amino]-6-cloro-N-[6-[[[(1,1-dimetiletoxi)-carbonil]amino]hexil]-2-hidroxibenzamida;
 N-(6-aminoheptil)-3-[[[(2,3-diclorofenil)amino]carbonil]amino]-6-cloro-2-hidroxibenzamida; y
- 30 N-(6-aminoheptil)-3-[[[(2-bromofenil)amino]carbonil]amino]-6-cloro-2-hidroxibenzamida;
 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

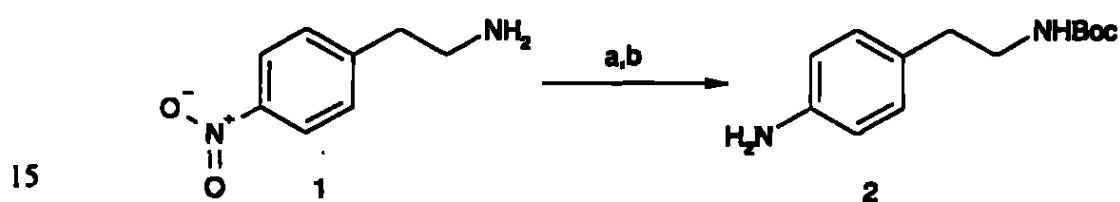
MÉTODOS DE PREPARACIÓN

Métodos de preparación

Si la amina protegida con Boc deseada no está disponible en el mercado, las anilinas para la formación de la amida se pueden obtener como se describe a continuación en el Esquema 1. La etilamina 1 disponible en el mercado puede protegerse utilizando anhídrido tBoc. Después el nitrobenceno resultante puede reducirse utilizando procedimientos clásicos como Pd/C y gas hidrógeno, SnCl₂ o Zn para formar la anilina 2.

10

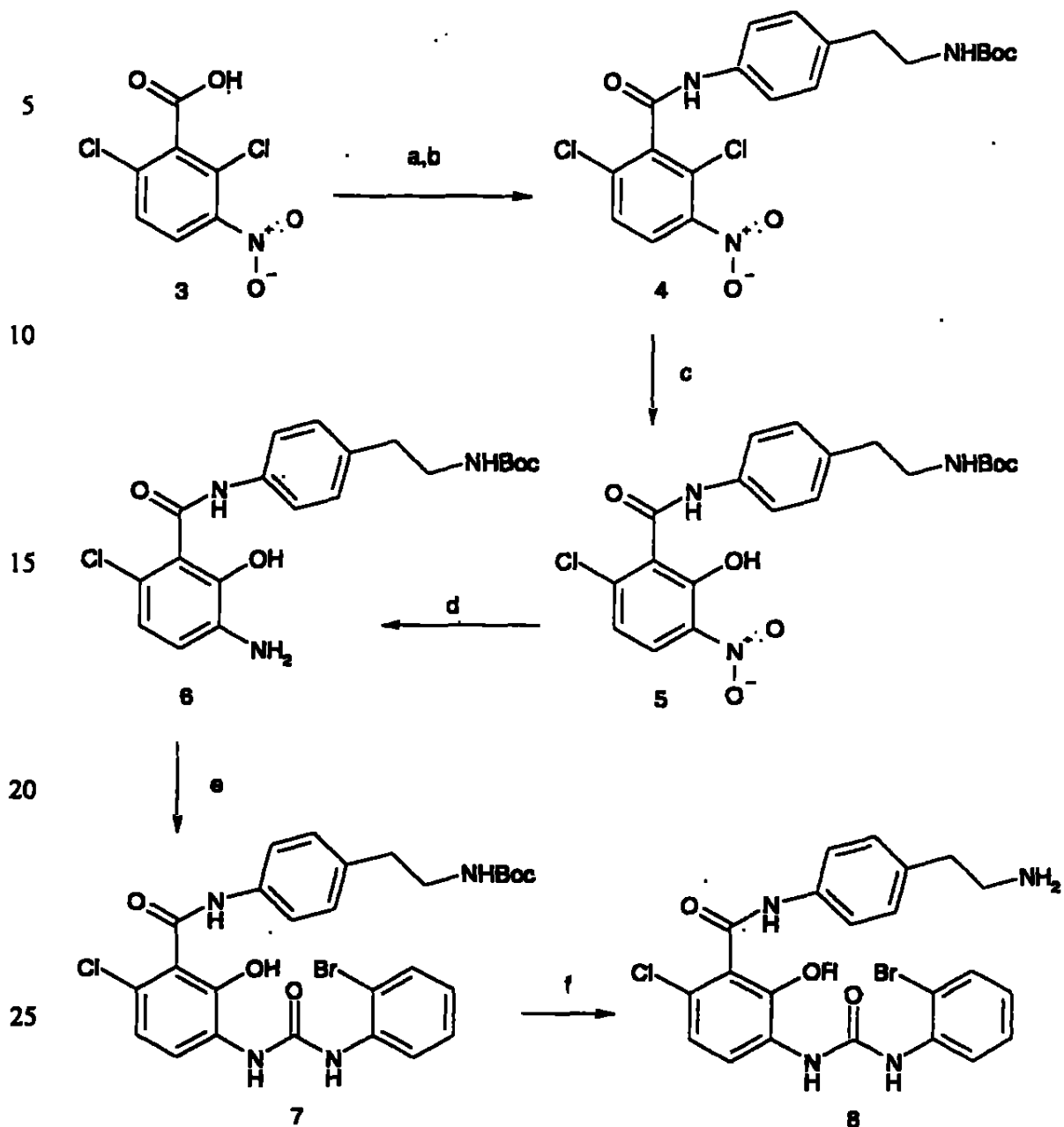
Esquema 1



a) anhídrido tBoc, Et₃N, CH₂Cl₂; b) H₂, Pd/C, EtOAc, 99,8%

El ácido 3 disponible en el mercado primero se convierte en el cloruro de ácido utilizando procedimientos clásicos tales como el uso de cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo. Luego, el cloruro de ácido resultante se acopla con las aminas del Esquema 1 para generar la dicloroamida 4. Se consigue hidrólisis selectiva del 2-Cl con KOAc y 18-Corona-6 para dar el fenol 5. Después el grupo nitro se reduce utilizando SnCl₂ y la anilina resultante se condensa con el isocianato deseado que puede obtenerse en el mercado. Luego, la amina protegida puede desprotegerse por condiciones clásicas tales como el uso de ácido trifluoroacético para formar la urea 8.

Esquema 2



a) cloruro de oxalilo, CH_2Cl_2 , DMF, 0°C ; b) 2, Et_3N , DMF, 61%; c) KOAc, 18-Corona-6, DMSO, 100°C , 46%; d) SnCl_2 , EtOH, 72%; e) isocianato de 2-bromofenilo, DMF, 71%; f) TFA, 94%

Para formar la amina 13, el ácido 3 disponible en el mercado primero se convierte en el cloruro de ácido utilizando procedimientos clásicos tales como el uso de cloruro de

oxalilo o cloruro de tienilo. Luego, el cloruro de ácido resultante se acopla con aminas protegidas con Boc disponibles en el mercado para generar la dicloro-amida 9. Si las aminas no están disponibles en el mercado pueden sintetizarse acoplando la diamina deseada con un equivalente de anhídrido *t*-Boc. La hidrólisis selectiva del 2-Cl se produce con KOAc y

5 18-Corona-6 para dar el fenol 10. Luego se reduce el grupo nitro utilizando SnCl_2 , y la anilina resultante se condensa con el isocianato deseado que se puede obtener en el mercado para formar la biaril-urea 12. Luego, la Boc-amina puede desprotegerse por condiciones convencionales tales como el uso de ácido trifluoroacético para formar la urea 13.

Esquema 3



15

20

25

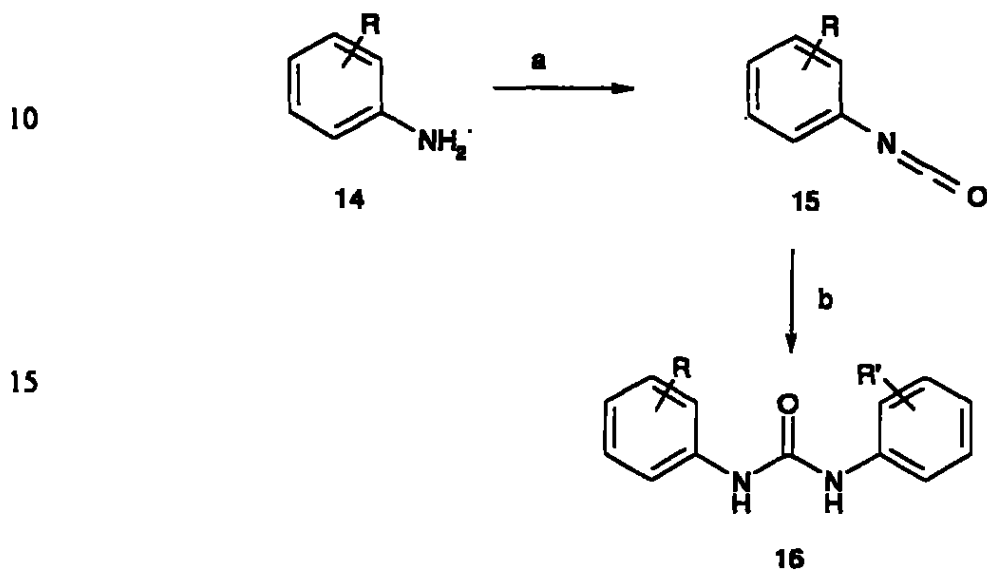
30

Si el disocianato deseado no está disponible en el mercado, puede prepararse de diversos modos como se indica a continuación en los Esquemas 4 y 5. La anilina 14 puede hacerse reaccionar con un equivalente de fosgeno como trifosgeno o carbonil-diimidazol en

presencia de una base tal como bicarbonato de sodio para formar el isocianato 15 (o con tiofosgeno para formar el tioisocianato). Luego, este isocianato puede condensarse con la amina deseada que, o bien puede sintetizarse como se ha indicado antes, o puede obtenerse en el mercado, para formar la urea 16.

5

Esquema 4

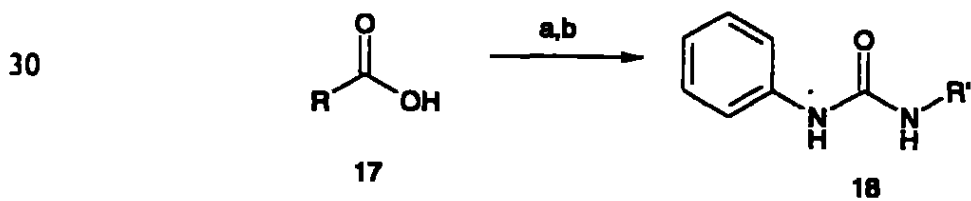


20 a) trifosgeno, NaHCO_3 ; b) $\text{R}'\text{NH}_2$

Alternativamente, el isocianato puede sintetizarse a partir del ácido carboxílico correspondiente utilizando la trasposición de Curtius (dppa y trietilamina, cloruro de oxalilo seguido por azida sódica, Esquema 5). Luego, este isocianato puede condensarse con la

25

Esquema 5



a) DPPA, Et_3N ; b) $\text{R}'\text{NH}_2$

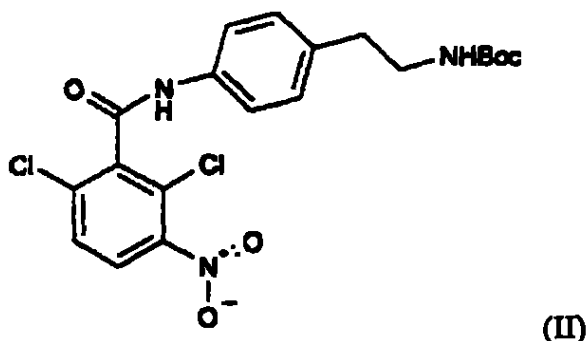
Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I) pueden obtenerse de manera conocida, por ejemplo por tratamiento de los mismos con una cantidad apropiada de ácido o base en presencia de un disolvente adecuado.

En los Ejemplos, todas las temperaturas están en grados Centígrados (°C). Los espectros de masas se realizaron empleando un espectrómetro de masas VG Zab utilizando bombardeo de átomos rápidos, salvo indicación específica en contrario. Los espectros de ¹H NMR (en lo sucesivo "NMR") se registraron a 250 MHz o 400 MHz utilizando un espectrómetro Bruker AM 250 o Am 400, respectivamente. Las multiplicidades indicadas son: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, m = multiplete y br indica una señal ancha. Sat. indica una solución saturada, equiv. indica la proporción de un equivalente molar de reactivo respecto del agente reaccionante principal. La cromatografía instantánea se lleva a cabo en gel de sílice Merck 60 (malla 230-400).

Las presentes síntesis incluyen los siguientes intermedios novedosos representados por las Fórmulas (II), (III), (IV), (V), (VI) y (VII):

15

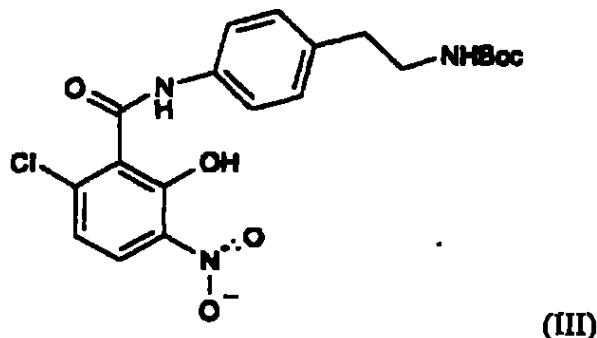
20



2,6-dicloro-N-[4-[2-[[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]etil]fenil]-3-nitrobenzamida;

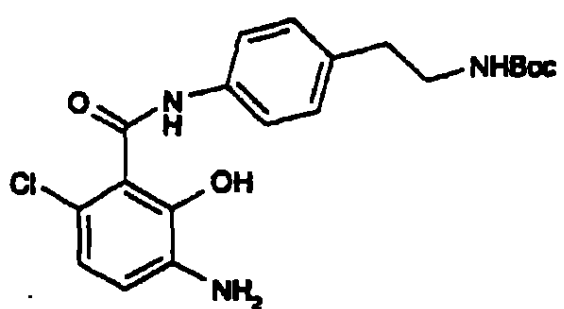
25

30



6-cloro-N-[4-[2-[[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]etil]fenil]-2-hidroxi-3-nitrobenzamida;

5

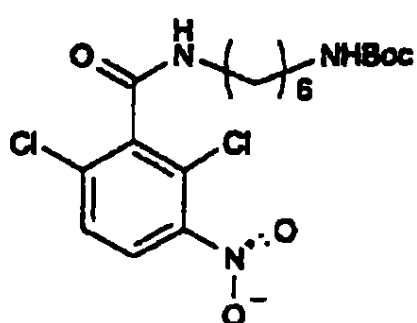


(IV)

10

3-amino-6-cloro-N-[4-[2-[[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]etil]fenil]-2-hidroxibenzamida:

15

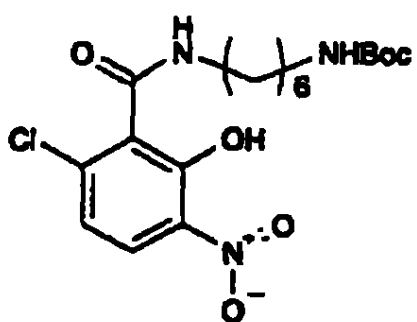


(V)

20

2,6-dicloro-N-[6-[[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]hexil]-3-nitrobenzamida;

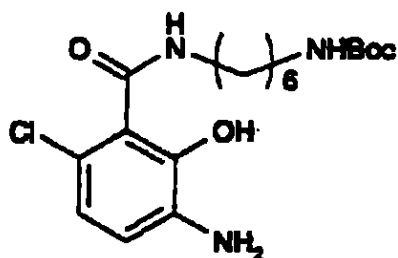
25



(VI)

30

6-cloro-N-[6-[[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]hexil]-2-hidroxi-3-nitrobenzamida;



(VII)

3-amino-6-cloro-N-[6-[[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]hexil]-2-hidroxibenzamida.

10 EJEMPLOS DE SÍNTESIS

La invención se describirá ahora haciendo referencia a los siguientes Ejemplos que son simplemente ilustrativos y no deben interpretarse como una limitación del alcance de la presente invención. Todas las temperaturas se dan en grados centígrados, todos los disolventes utilizados aquí son de la máxima pureza disponible y todas las reacciones se llevan a cabo en condiciones anhidras en atmósfera de aire salvo indicación específica en contrario.

En los Ejemplos, todas las temperaturas están en grados centígrados (°C). Los espectros de masas se realizaron empleando un espectrómetro de masas VG Zab utilizando bombardeo de átomos rápidos, salvo indicación específica en contrario. Los espectros de ¹H NMR (en lo sucesivo "NMR") se registraron a 250 MHz o 400 MHz utilizando un espectrómetro Bruker AM 250 o Am 400, respectivamente. Las multiplicidades indicadas son: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, m = multiplete y br indica una señal ancha. Sat. indica una solución saturada, equiv. indica la proporción de un equivalente molar de reactivo respecto del agente reaccionante principal. La purificación, los rendimientos y las características espectrales para cada compuesto individual se indican a continuación.

Método General A: Síntesis de N,N'-difenil-urea

A una solución de anilina (1,0 equiv.) en dimetil-formamida se añadió el correspondiente isocianato de fenilo (1,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, y luego la capa orgánica se secó con MgSO₄. El disolvente se evaporó y la recristalización de la mezcla resultante produjo la difenil-urea. La purificación, los rendimientos y las características espectrales para cada compuesto individual se proporcionan más abajo.

Preparación de *N*-[4-(2-aminoetil)fenil]-3-[[[(2-bromofenil)amino]carbonil]amino]-6-cloro-2-hidroxibenzamida

a) Preparación de 2: 4-[2-[[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]etil]anilina

- 5 A una suspensión de hidrocloreto de 4-nitrofenetilamina (11,00 g, 54,28 mmol) en CH₂Cl₂ (170 ml) se añadió Et₃N (8,40 ml, 60,27 mmol). Se añadió anhídrido *t*-Boc (13,03 g, 59,70 mmol) en tres porciones, dejando que cesara el burbujeo de la mezcla de reacción entre las adiciones. La reacción se dejó con agitación a temperatura ambiente durante 14 h, en el transcurso de las cuales se disolvió todo el sólido. La mezcla de reacción
- 10 se diluyó con HCl 1N, se extrajo con CH₂Cl₂, y luego la capa orgánica se secó con MgSO₄. El disolvente se evaporó dando como resultado un sólido amarillo, la amina protegida con Boc (14,45 g, 100%). Este sólido (14,45 g, 54,28 mmol) se disolvió en EtOAc (400 ml) y se le añadió Pd al 10%/C (5,4 g). La mezcla se impregnó con argón, después se burbujó hidrógeno a través de la solución durante 10 min y se mantuvo una atmósfera de hidrógeno
- 15 a presión de balón durante una noche. La mezcla se filtró a través de celite y el celite se lavó con EtOAc. El disolvente se evaporó para proporcionar el producto deseado (12,80 g, 100%). EI-MS *m/z* 237 (M-H)⁺.

b) Preparación de 4: 2,6-dicloro-*N*-[4-[2-[[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]etil]fenil]-3-nitrobenzamida

- 20 Una suspensión de ácido 2,6-dicloro-3-nitrobenzoico (1,99 g, 8,46 mmol) en CH₂Cl₂ (33 ml) se enfrió en un baño de hielo. A esta suspensión se añadió DMF (0,3 ml) seguida por cloruro de oxalilo (1,36 ml, 15,59 mmol). La solución se dejó calentar lentamente hasta la temperatura ambiente a lo largo de la noche, luego los disolventes se
- 25 eliminaron a vacío. Esta mezcla se disolvió en DMF (30 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió Et₃N (1,3 ml, 9,32 mmol), seguido por 2 (2,19 g, 9,27 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante la noche. Después la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ y luego se concentraron para proporcionar un aceite pardo. El producto se purificó
- 30 por precipitación en CH₂Cl₂/hexano (1/20) y filtración (2,27 g, 61%). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 10,85 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 6,89 (t, 1H), 3,11 (m, 2H), 2,67 (t, 2H), 1,37 (s, 9H).

c) Preparación de 5: 6-cloro-*N*-[4-[2-[[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]etil]fenil]-2-hidroxi-3-nitrobenzamida

A una solución de 4 (4,60 g, 10,12 mmol) en DMSO (45 ml) se añadió KOAc (2,98 g, 30,36 mmol) seguido por 18-Corona-6 (8,03 g, 30,38 mmol). Después la mezcla de reacción se calentó a 100°C via un baño de aceite a lo largo de una noche. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió 10% de NaOH. La mezcla se dejó con agitación durante 5 h y luego se aciduló a pH = 1 con HCl 6 N. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ y se concentraron. La cromatografía del aceite pardo resultante sobre gel de sílice (hexano/EtOAc 7/3 a hexano/EtOAc/HOAc 7/3/0,1) dio el producto deseado (2,02 g, 46%). EI-MS *m/z* 434 (M-H)⁺.

d) Preparación de 6: 3-amino-6-cloro-*N*-[4-[2-[[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]etil]fenil]-2-hidroxibenzamida

A una solución de 5 (2,55 g, 5,85 mmol) en EtOH (475 ml) se añadió SnCl₂·2H₂O (5,21 g, 23,09 mmol) y la solución se dejó con agitación a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla de reacción se concentró y luego se diluyó con EtOAc y NaHCO₃ acuoso saturado causando que precipitara en la solución un sólido blanco. La mezcla entera se filtró a través de celite y el celite se lavó con EtOAc. La capa orgánica se separó y secó con MgSO₄. La concentración de la capa orgánica dio como resultado el producto deseado (1,76 g, 74%). EI-MS *m/z* 404 (M-H)⁺.

e) Preparación de 7: 3-[[[(2-bromofenil)amino]carbonil]amino]-6-cloro-*N*-[4-[2-[[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]etil]fenil]-2-hidroxibenzamida

Se preparó 7 a partir de 6 (1,74 g, 4,29 mmol) en DMF (9,0 ml) de acuerdo con el procedimiento del Método General A. El producto se purificó por precipitación a partir de CH₂Cl₂/hexano (1 equiv./20 equiv.) y filtración (1,82 g, 71%). EI-MS *m/z* 601 (M-H)⁺.

f) Preparación de 8: *N*-[4-(2-aminoetil)fenil]-3-[[[(2-bromofenil)amino]carbonil]amino]-6-cloro-2-hidroxibenzamida

El compuesto 7 (1,82 g, 3,01 mmol) se trató con ácido trifluoroacético (6,0 ml). La solución burbujeó y se disolvió todo el sólido. La solución se agitó durante 25 min a temperatura ambiente y luego se diluyó con MeOH. La solución se concentró y luego se diluyó con MeOH y se concentró nuevamente, dando como resultado un polvo grisáceo del

producto deseado (1,75 g, 94%). EI-MS m/z 505 (M-H)⁺.

Preparación de *N*-[4-(2-aminoetil)fenil]-3-[[[(2,3-diclorofenil)amino]carbonil]amino]-6-cloro-2-hidroxibenzamida

5

a) Preparación de 3-[[[(2,3-diclorofenil)amino]carbonil]amino]-6-cloro-*N*-[4-[2-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]etil]fenil]-2-hidroxibenzamida

Este compuesto se preparó a partir de 6 (0,140 g, 0,985 mmol) en DMF (1,5 ml) de acuerdo con el procedimiento del Método General A. El producto se purificó por precipitación a partir de CH₂Cl₂/hexano (1 equiv./20 equiv.) y filtración (0,133 g, 65%). EI-MS m/z 591 (M-H)⁻.

10

b) Preparación de *N*-[4-(2-aminoetil)fenil]-3-[[[(2,3-diclorofenil)amino]carbonil]amino]-6-cloro-2-hidroxibenzamida

15

El compuesto anterior (0,102 g, 0,172 mmol) se trató con ácido trifluoroacético (1,5 ml). La solución burbujeó y todos los sólidos se disolvieron. La solución se agitó durante 15 min a temperatura ambiente y luego se diluyó con MeOH. La solución se concentró y luego se diluyó con MeOH y se concentró nuevamente dando como resultado un polvo blanco del producto deseado (0,0926 g, 89%). EI-MS m/z (M-H)⁻.

20

Preparación de *N*-(6-aminohexil)-3-[[[(2-bromofenil)amino]carbonil]amino]-6-cloro-2-hidroxibenzamida

25

a) Preparación de 9: 2,6-dicloro-*N*-[6-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]hexil]-3-nitrobenzamida

30

Una suspensión de ácido 2,6-dicloro-3-nitrobenzoico (6,00 g, 25,42 mmol) en CH₂Cl₂ (90 ml) se enfrió en un baño de hielo. A esta suspensión se añadió DMF (0,6 ml) seguida por cloruro de oxalilo (3,80 ml, 43,56 mmol). La solución se dejó calentar lentamente hasta la temperatura ambiente durante una noche, y después los disolventes se separaron a vacío. Esta mezcla se disolvió en DMF (80 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió Et₃N (7,8 ml, 55,96 mmol) seguida por hidrocloreuro de *N*-(6-aminohexil)-carbamato de terc-butilo (7,28 g, 28,80 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante una noche. Después la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ y se

2A 24

concentraron para proporcionar un sólido amarillo aceitoso (9,54 g, 86%) que se utilizó en la siguiente reacción. $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,81 (t, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 6,79 (t, 1H), 3,25 (q, 2H), 2,88 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,24 (m, 6H).

5 b) Preparación de 10: 6-cloro-*N*-[6-[[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]hexil]-2-hidroxi-3-nitrobenzamida

A una solución de 9 (9,49 g, 21,85 mmol) en DMSO (90 ml) se añadió KOAc (6,41 g, 65,31 mmol) seguido por 18-Corona-6 (17,32 g, 65,53 mmol). Después la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante una noche utilizando un baño de aceite. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió NaOH al 10%. La mezcla se dejó con agitación durante 4 h y luego se aciduló a pH = 1 con HCl 6 N. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO_4 y se concentraron. La cromatografía del aceite pardo resultante sobre gel de sílice (hexano/EtOAc 7/3 a hexano/EtOAc/HOAc 7/3/0.1 a hexano/EtOAc/HOAc 6/4/0.1) dio el producto deseado (4,07 g, 45%). LC/MS m/z 416 (M-H) $^+$.

c) Preparación de 11: 3-amino-6-cloro-*N*-[6-[[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]hexil]-2-hidroxibenzamida

A una solución de 10 (1,50 g, 3,61 mmol) en EtOAc (330 ml) se añadió Pd al 10%/C (0,83 g). La mezcla se impregnó con argón, después se burbujó hidrógeno a través de la solución durante 10 min y se mantuvo una atmósfera de hidrógeno a presión de balón durante 2 h 30 min. La mezcla se filtró a través de celite y el celite se lavó con EtOAc. El disolvente se evaporó para proporcionar el producto deseado (1,27 g, 91%). LC/MS m/z 386 (M-H) $^+$.

25 d) Preparación de 12: 3-[[[(2-bromofenil)amino]carbonil]amino]-6-cloro-*N*-[6-[[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]hexil]-2-hidroxibenzamida

El compuesto 12 se preparó a partir de 11 (1,27 g, 3,29 mmol) en DMF (8,0 ml) de acuerdo con el procedimiento del Método General A. El producto se purificó por precipitación a partir de CH_2Cl_2 /hexano (1 equiv./20 equiv.) y filtración (1,16 g, 60%). EI-MS m/z 582 (M-H) $^+$.

25

e) Preparación de 13: *N*-(6-aminohexil)-3-[[[(2-bromofenil)amino]carbonil]amino]-6-cloro-2-hidroxibenzamida

Al compuesto 12 (1,09 g, 1,87 mmol) se añadió lentamente ácido trifluoroacético (9,5 ml). La solución burbujeó y todo el sólido se disolvió. La solución se agitó durante 25 min a temperatura ambiente y luego se diluyó con MeOH. La solución se concentró y luego se diluyó con MeOH y se concentró dos veces más dando como resultado un polvo beige del producto deseado (1,12 g, 100%). EI-MS m/z 483 (M-H)⁺.

Preparación de *N*-(6-aminohexil)-3-[[[(2,3-diclorofenil)amino]carbonil]amino]-6-cloro-2-hidroxibenzamida

a) Preparación de 3-[[[(2,3-diclorofenil)amino]carbonil]amino]-6-cloro-*N*-[6-[[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]hexil]-2-hidroxibenzamida

Este compuesto se preparó a partir de 11 (0,253 g, 0,656 mmol) en DMF (2,2 ml) de acuerdo con el procedimiento del Método General A. El producto se purificó por precipitación a partir de CH₂Cl₂/hexano (1 equiv./20 equiv.) y filtración (0,287 g, 82%). ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 9,97 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,42 (t, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,30-7,34 (m, 2H), 6,93 (d, 1H), 6,79 (t, 1H), 3,24 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 1,51-1,27 (m, 17H).

b) Preparación de *N*-(6-aminohexil)-3-[[[(2,3-diclorofenil)amino]carbonil]amino]-6-cloro-2-hidroxibenzamida

Al compuesto anterior (0,203 g, 0,354 mmol) se añadió lentamente ácido trifluoroacético (2,5 ml). La solución burbujeó y se disolvió todo el sólido. La solución se agitó durante 25 min a temperatura ambiente y luego se diluyó con MeOH. La solución se concentró y luego se diluyó con MeOH y se concentró dos veces más dando como resultado un polvo beige del producto deseado (0,201 g, 97%). EI-MS m/z 473 (M-H)⁺.

MÉTODO DE TRATAMIENTO

Los compuestos de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden utilizar en la fabricación de una medicina para el tratamiento profiláctico o terapéutico de cualquier estado de enfermedad, en un ser humano u otro mamífero, que sea exacerbado o causado por una producción excesiva o no regulada de la citoquina IL-8 por células de dicho mamífero, tales como pero sin limitarse a ellas, los monocitos y/o los

macrófagos, o de otras quimioquinas que se unen al receptor IL-8 α ó β , llamado también receptor de tipo I o de tipo II.

Por consiguiente, la presente invención proporciona un método de tratamiento de una enfermedad mediada por una quimioquina, donde la quimioquina es una que se une a un receptor IL-8 α ó β y cuyo método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En particular, las quimioquinas 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 citoquinas, en particular IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 o ENA-78, de modo que sean reguladas biológicamente en descenso hacia niveles normales de función fisiológica, o en el algún caso a niveles inferiores a los normales, en el caso de que se quiera mejorar el estado de enfermedad. Los 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 o iguales que 1 picogramo por ml; (ii) IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 o ENA-78 asociadas a cualquier célula por encima de niveles fisiológicos normales; o (iii) la presencia de IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 o ENA-78 por encima de niveles basales en células o tejidos en los que se produce IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 o ENA-78, respectivamente.

Los compuestos de Fórmula (I), en general, han demostrado tener una $t_{1/2}$ más larga y una biodisponibilidad oral mejorada comparando con los compuestos descritos en los documentos WO 96/25157 y WO 97/29743, cuyas descripciones se incorporan aquí como referencia.

Hay muchos estados de enfermedad en los que está implicada una producción excesiva o no regulada de IL-8 en la exacerbación y/o la causa de la enfermedad. Las enfermedades mediadas por quimioquinas incluyen psoriasis, dermatitis atópica, osteoartritis, artritis reumatoide, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de disnea en el adulto, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Chron, colitis ulcerosa, apoplejía, choque séptico, esclerosis múltiple, choque endotóxico, sepsis gram negativa, síndrome de choque tóxico, lesión por reperfusión cardíaca y renal, glomerulonefritis, trombosis, rechazos inversos, enfermedad de Alzheimer, rechazos de aloinjertos, malaria, restenosis, angiogénesis, aterosclerosis, osteoporosis, gingivitis y liberación no deseada de células indiferenciadas hematopoyéticas y enfermedades causadas por virus respiratorios, herpesvirus y virus de la hepatitis, meningitis, encefalitis herpética, vasculitis del CNS, lesión cerebral traumática, tumores del CNS, hemorragia subaracnoidea,

- 77 28
- traumatismo postquirúrgico, neumonitis intersticial, hipersensibilidad, artritis inducida por cristales, pancreatitis aguda y crónica, hepatitis aguda producida por el alcohol, entorocolitis necrotizante, sinusitis crónica, uveitis, polimiositis, vasculitis, acné, úlceras gástricas y duodenales, enfermedad celíaca, esofaguitis, glositis, obstrucción de las vías respiratorias.
- 5 respuesta excesiva de las vías respiratorias, neumonía asociada a una bronquiolitis obliterativa, bronquiectasia, bronquiolitis, bronquiolitis obliterativa, bronquitis crónica, cardiopatía pulmonar, disnea, enfisema, hipercapnea, distensión pulmonar, hipoxemia, hipoxia, reducción quirúrgica del volumen pulmonar, fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar, hipertrofia ventricular derecha, sarcoidosis, enfermedad microrespiratoria,
- 10 incompatibilidad ventilación-perfusión, estertores secos y lupus.

- Estas enfermedades se caracterizan principalmente por una infiltración masiva de neutrófilos, infiltración de células T, o crecimiento neovascular, y están asociadas a la producción incrementada de IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 o ENA-78 que es responsable de la quimiotaxia de neutrófilos a la zona inflamatoria o del crecimiento
- 15 direccional de las células endoteliales. A diferencia de otras citoquinas inflamatorias (IL-1, TNF e IL-6), IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 o ENA-78 tienen la propiedad exclusiva de estimular la quimiotaxia de neutrófilos, la liberación de enzimas incluyendo, pero sin limitarse a ella, la liberación de elastasa, así como la producción y activación de superóxido. Las α -quimioquinas pero particularmente GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 o ENA-78, que
- 20 funcionan a través del receptor IL-8 de tipo I ó II, pueden estimular la neovascularización de tumores al estimular el crecimiento direccional de las células endoteliales. Por lo tanto, la inhibición de la quimiotaxia o activación inducida por IL-8 conduciría a una disminución directa en la infiltración de neutrófilos.

- Hay indicios recientes que implican también el papel de las quimioquinas en el
- 25 tratamiento de las infecciones por VIH, Littleman y col., Nature 381, pág. 661 (1996) y Koup y col., Nature 381, pág. 667 (1996).

- También hay pruebas actuales que indican el uso de los inhibidores IL-8 en el tratamiento de la aterosclerosis. La primera referencia, Boisvert y col., J. Clin. Invest. 1998, 101:353-363 muestra, a través del trasplante de médula ósea, que la ausencia de receptores
- 30 IL-8 en células indiferenciadas (y, por lo tanto, en monocitos/macrófagos) conduce a una disminución en el desarrollo de las placas ateroscleróticas en ratones deficientes en receptor LDL. Otras referencias que avalan lo anterior son: Apostolopoulos y col., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1996, 16:1007-1012; Liu y col., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1997, 17:317-323; Rus y col., Atherosclerosis 1996, 127:263-271; Wang y col., J. Biol.

28

Chem. 1996, 271:8837-8842; Yue y col., Eur. J. Pharmacol. 1993, 240:81-84; Koch y col., Am. J. Pathol., 1993, 142:1423-1431; Lee y col., Immunol. Lett., 1996, 53, 109-113; y Terkeltaub y col., Arterioscler. Thromb., 1994, 14:47-53.

La presente invención también proporciona un medio de tratamiento en un cuadro agudo así como de prevención de las lesiones en el CNS, en aquellos individuos que parecen ser susceptibles a ellas, con los compuestos de Fórmula (I), antagonistas del receptor de quimioquinas.

Las lesiones en el CNS definidas aquí incluyen tanto el traumatismo craneal abierto o penetrante, tal como el producido por cirugía, o una lesión traumática craneal cerrada, tal como la producida por una lesión en la región craneal. También se incluyen dentro de esta definición la apoplejia isquémica, en particular en el área cerebral.

La apoplejia isquémica puede definirse como un trastorno neurológico focal que se produce a consecuencia de la insuficiencia de riego sanguíneo en una zona particular del cerebro, habitualmente como consecuencia de un émbolo, trombo, o cierre ateromatoso local del vaso sanguíneo. Ha venido destacándose el papel de las citoquinas inflamatorias en esta zona y la presente invención proporciona un medio para el tratamiento potencial de estas lesiones. Ha estado disponible un tratamiento relativamente escaso, para una lesión aguda de este tipo.

TNF- α es una citoquina con acciones proinflamatorias, entre ellas la expresión de moléculas de adhesión a los leucocitos endoteliales. Los leucocitos se infiltran en las lesiones cerebrales isquémicas, de aquí que los compuestos que inhiben o disminuyen los niveles de TNF sean útiles para el tratamiento de una lesión cerebral isquémica. Véase Liu y col., Stroke, vol. 25, N° 7, págs. 1481-88 (1994), cuya descripción se incorpora aquí como referencia.

En Shohami y col., J. of Vasc & Clinical Physiology and Pharmacology, vol. 3, N° 2, págs. 99-197 (1992), cuya descripción se incorpora aquí como referencia, se describen modelos de lesiones craneales cerradas y de su tratamiento con agentes mixtos 5-LO/CO. Se encontró que el tratamiento, que disminuyó la formación de edema, mejoraba la respuesta funcional en los animales tratados.

Los compuestos de Fórmula (I) se administran en una cantidad suficiente para inhibir la unión de IL-8 a los receptores IL-8 alfa o beta, a los que normalmente se une, tal como se pone de manifiesto por una disminución en la quimiotaxia y activación de neutrófilos. El descubrimiento de que los compuestos de Fórmula (I) son inhibidores de la unión de IL-8 se basa en los efectos de los compuestos de Fórmula (I) en los ensayos de

unión al receptor *in vitro* que se describen aquí. Los compuestos de Fórmula (I), según se ha demostrado, son inhibidores de los receptores IL-8 de tipo II.

En el sentido aquí utilizado, la expresión "enfermedad o estado de enfermedad mediado por IL-8" se refiere a todos y cada uno de los estados de enfermedad en los que
5 IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 o ENA-78 desempeña un papel, ya sea por la producción misma de IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 o ENA-78, o porque IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 o ENA-78 cause la liberación de otra monoquina, tal como pero sin limitarse a ellas, IL-1, IL-6 o TNF. Un estado de enfermedad en el que, por ejemplo, la IL-1 es un componente principal, y cuya producción o acción es exacerbada o
10 secretada en respuesta a IL-8, sería considerada, por tanto, como un estado de enfermedad mediado por IL-8.

En el sentido aquí utilizado, la expresión "enfermedad o estado de enfermedad mediado por una quimioquina" se refiere a todos y cada uno de los estados de enfermedad en los que interviene una quimioquina que se une a un receptor IL-8 α ó β , tal como pero
15 sin limitarse a ellos, IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 o ENA-78. Esto incluiría un estado de enfermedad en el que intervenga IL-8, ya sea por la producción misma de IL-8, o porque IL-8 cause la liberación de otra monoquina, tal como pero sin limitarse a ellas, IL-1, IL-6 o TNF. Un estado de enfermedad en el que, por ejemplo, la IL-1 sea un componente principal, y cuya producción o acción sea exacerbada o secretada en respuesta a IL-8, sería
20 considerado por tanto un estado de enfermedad mediado por IL-8.

En el sentido aquí utilizado, el término "citoquina" se refiere a cualquier polipéptido secretado que afecte a las funciones de las células y es una molécula que modula las interacciones entre las células en la respuesta inmunológica, inflamatoria o hematopoyética. Una citoquina incluye, pero sin limitarse a ellas, monoquinas y linfoquinas, independien-
25 temente de las células que las produzcan. Por ejemplo, generalmente se considera que una monoquina es producida y secretada por una célula mononuclear, tal como un macrófago y/o un monocito. Sin embargo, otras muchas células también pueden producir monoquinas, tales como los linfocitos citolíticos naturales, fibroblastos, basófilos, neutrófilos, células endoteliales, astrocitos cerebrales, células de estroma de la médula ósea, queratinocitos
30 epiderales y linfocitos B. Generalmente se dice que las linfoquinas son producidas por linfocitos. Ejemplos de citoquinas incluyen, pero sin limitarse a ellas, interleuquina-1 (IL-1), interleuquina-6 (IL-6), interleuquina-8 (IL-8), factor alfa de necrosis de tumor (TNF- α) y factor beta de necrosis de tumor (TNF- β).

En el sentido aquí utilizado, el término "quimioquina" se refiere a cualquier

polipéptido secretado que afecta a las funciones de las células y es una molécula que modula las interacciones entre las células en la respuesta inmunológica, inflamatoria o hematopoyética, similar al término "citoquina" anterior. Una quimioquina es secretada principalmente a través de las transmembranas celulares y causa quimiotaxia y activación de glóbulos blancos específicos y leucocitos, neutrófilos, monocitos, macrófagos, células T, células B, células endoteliales y células de los músculos lisos. Ejemplos de quimioquinas incluyen, pero sin limitarse a ellas, 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.

Con el fin de utilizar un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en terapia, normalmente se formulará en una composición farmacéutica de acuerdo con las técnicas farmacéuticas clásicas. Por lo tanto, esta invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad no tóxica y eficaz de un compuesto de Fórmula (I) y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de Fórmula (I), sus sales farmacéuticamente aceptables y las composiciones farmacéuticas que los incorporan se pueden administrar convenientemente por cualquiera de las rutas utilizadas convencionalmente para la administración de fármacos, por ejemplo, por vía oral, tópica, parenteral o por inhalación. Los compuestos de Fórmula (I) se pueden administrar en formas de dosificación convencionales preparadas combinando un compuesto de Fórmula (I) con vehículos farmacéuticos clásicos de acuerdo con procedimientos convencionales. Los compuestos de Fórmula (I) también pueden administrarse en dosificaciones convencionales en combinación con un segundo compuesto terapéuticamente activo y conocido. Estos procedimientos pueden implicar mezclado, granulación y prensado o disolución de los ingredientes, lo que resulte más apropiado para la preparación deseada. Se apreciará que la forma y el carácter del vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable está dictada por la cantidad de ingrediente activo con la que puede combinarse, la ruta de administración y otras variables bien conocidas. El o los vehículo(s) debe(n) ser "aceptable(s)" en el sentido de que sea(n) compatible(s) con los demás ingredientes de la formulación y no perjudiciales para su receptor.

El vehículo farmacéutico empleado puede ser, por ejemplo, o bien un sólido o un líquido. Ejemplos de vehículos sólidos son lactosa, terra alba, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Ejemplos de vehículos líquidos son jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, agua y similares. De modo similar, el vehículo o diluyente puede incluir material de liberación retardada bien conocido en la técnica, tal como mono-estearato de glicerilo o diestearato de glicerilo a solas o con una

cera.

Se pueden emplear una amplia gama de formas farmacéuticas. Así, si se utiliza un vehículo sólido, la preparación puede prensarse para formar comprimidos, introducirse en una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o pelets, o en forma de un trocisco o una pastilla. La cantidad de vehículo sólido variará entre amplios límites pero preferiblemente será de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g. Cuando se utiliza un vehículo líquido, la preparación estará en forma de jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda, líquido inyectable estéril tal como una suspensión líquida acuosa o no acuosa.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden administrarse por vía tópica, es decir por administración no sistémica. Ésta incluye la aplicación de un compuesto de Fórmula (I) externamente a la epidermis o a la cavidad bucal y la instilación de dicho compuesto en los oídos, los ojos y la nariz, de modo que el compuesto no entre significativamente en la circulación sanguínea. En cambio, la administración sistémica se refiere a administración oral, intravenosa, interaperitoneal e intramuscular.

Las formulaciones adecuadas para administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semi-líquidas adecuadas para que penetren a través de la piel hasta la zona de inflamación, tales como linimentos, lociones, cremas, pomadas o pastas, y gotas adecuadas para administración a los ojos, los oídos o la nariz. El ingrediente activo puede constituir, para administración tópica, de 0,001% a 10% en peso, por ejemplo de 1% de 2% en peso de la formulación. Sin embargo, puede constituir hasta 10% en peso, aunque preferiblemente constituirá menos de 5% en peso, más preferiblemente de 0,1% a 1% en peso de la formulación.

Las lociones de acuerdo con la presente invención incluyen las adecuadas para aplicación a los ojos o la piel. Una loción oftálmica puede comprender una solución acuosa estéril que opcionalmente contiene un bactericida y se puede preparar por métodos similares a los empleados para la preparación de gotas. Las lociones o los linimentos para aplicación a la piel también pueden incluir un agente que, cuando se seca, deja una sensación de frescor en la piel tal como un alcohol o acetona, y/o un agente hidratante tal como glicerol o un aceite tal como aceite de ricino o aceite de cacahuete.

Las cremas, pomadas o pastas de acuerdo con la presente invención son formulaciones semi-sólidas del ingrediente activo para aplicación externa. Se pueden preparar mezclando el ingrediente activo en forma de polvo u otra forma finamente dividida, a solas o en solución o suspensión en un fluido acuoso o no acuoso, con la ayuda de la maquinaria adecuada, y con una base grasienta o no grasienta. La base puede comprender

23

hidrocarburos tales como parafina dura, blanda o líquida, glicerol, cera de abejas, un jabón metálico, un mucilago, un aceite de origen natural tal como aceite de almendras, maíz, cacahuete, ricino u oliva; grasa de lana o sus derivados o un ácido graso tal como ácido esteárico u oleico junto con un alcohol tal como propilen-glicol o un macrogel. La formulación puede incorporar cualquier agente tensioactivo adecuado tal como un tensioactivo aniónico, catiónico o no iónico tal como un éster de sorbitán o un derivado polioxi-etilénico del mismo. También pueden incluirse agentes de suspensión tales como gomas naturales, derivados de celulosa o materiales inorgánicos tales como las sílices silícicas, y otros ingredientes tales como lanolina.

- 10 Las gotas de acuerdo con la presente invención pueden comprender soluciones o suspensiones acuosas u oleosas estériles y se pueden preparar disolviendo el ingrediente activo en una solución acuosa adecuada de un agente bactericida y/o fungicida y/o cualquier otro conservante adecuado, y preferiblemente incorporando un agente tensioactivo. La solución resultante puede clarificarse seguidamente por filtración, transferirse a un envase
- 15 adecuado que después se cierra herméticamente y se esteriliza poniéndolo en un autoclave o manteniéndolo a 98-100°C durante media hora. Alternativamente, la solución se puede esterilizar por filtración y transferirla al envase por una técnica aséptica. Ejemplos de agentes bactericidas y fungicidas adecuados para incorporarlos en las gotas son nitrato o acetato fenilmercurio (0,002%), cloruro de benzalconio (0,01%) y acetato de clorhexidina (0,01%).
- 20 Los disolventes adecuados para la preparación de una solución oleosa incluyen glicerol, alcohol diluido y propilen-glicol.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden administrarse parenteralmente, es decir por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea, intranasal, intrarrectal, intravaginal o intraperitoneal. Las formas subcutáneas e intramusculares de administración parenteral son generalmente preferidas. Las formas de dosificación apropiadas para ese tipo de administración se pueden preparar por técnicas convencionales. Los compuestos de Fórmula (I) también se pueden administrar por inhalación, es decir por administración intranasal o inhalación oral. Las formas de dosificación apropiadas para dicha administración, tal como una formulación de aerosol o un inhalador de dosis medidas, pueden prepararse por técnicas convencionales.

Para todos los métodos de uso descritos aquí para los compuestos de Fórmula (I), el régimen de dosificación oral diario será, preferiblemente, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 80 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación parenteral diario será de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 80 mg/kg de peso corporal total.

El régimen de dosificación tópico diario será, preferiblemente, de 0,1 mg a 150 mg, administrados una a cuatro, preferiblemente dos o tres veces diarias. El régimen de dosificación diario por inhalación será, preferiblemente, de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg al día. También será reconocido por un experto 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 estará determinado por la naturaleza y la extensión del proceso que se trate, la forma, ruta y la zona de administración, y el paciente particular que esté sometándose al tratamiento, y que estos valores óptimos pueden ser determinados por técnicas convencionales. También será apreciado por un experto en la técnica que el curso óptimo de tratamiento, es decir el número de dosis de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables administradas diariamente durante un número definido de días, puede ser determinado por los expertos en la técnica utilizando un curso convencional de ensayos de determinación del tratamiento.

15

La invención se describirá ahora haciendo referencia a los siguientes ejemplos biológicos que son simplemente ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la presente invención.

20 **EJEMPLOS BIOLÓGICOS**

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

Ensayos de unión al receptor

25 Se obtiene [125 I] IL-8 (recombinante humana) a partir de Amersham Corp., Arlington Heights, IL, con una actividad específica de 2.000 Ci/mmol. Se obtiene GRO- α a partir de NEN-New England Nuclear. Todos los demás productos químicos son de calidad analítica. Se expresaron individualmente niveles elevados de los receptores IL-8 de tipo α y β humanos recombinantes en células de ovario de hámster chino como se ha descrito previamente (Holmes y col., Science, 1991, 253, 1278). Las membranas de ovario de hámster chino se homogeneizaron de acuerdo con un protocolo descrito previamente (Haour y col., J. Biol. Chem., 249 págs. 2195-2205 (1974). La única salvedad es que el tampón de homogeneización se cambia para que sea Tris-HCl 10 mM, MgSO₄ 1 mM, EDTA (ácido etilen-diamino-tetraacético) 0,5 mM, PMSF (flororuro de α -toluenosulfonilo) 1 mM, 0,5

30

44
57

mg/l de leupeptina, pH 7,5. Se determina la concentración de proteínas de las membranas utilizando el estuche de microensayo de Pierce Co. y empleando albúmina de suero bovino como patrón. Todas las determinaciones se realizan en un formato de microplaca de 96 pocillos. Cada mezcla de reacción contiene ^{125}I IL-8 (0,25 nM) o ^{125}I GRO- α y 0,5 $\mu\text{g/ml}$ de membranas IL-8R α o 1,0 $\mu\text{g/ml}$ de membranas IL-8R β en tampones bis-trispropano 20 mM y Tris-HCl 0,4 mM, pH 8, conteniendo MgSO_4 1,2 mM, EDTA 0,1 mM, Na 25 mM y 0,03% de CHAPS. Además, se añade el fármaco o compuesto de interés que ha sido previamente disuelto en DMSO con objeto de obtener una concentración final entre 0,01 nM y 100 μM . La determinación se inicia por adición de ^{125}I -IL-8. Después de 1 hora a temperatura ambiente, se recoge la placa utilizando un recogedor de 96 pocillos Tomtec sobre una lámina filtrante de fibra de vidrio bloqueada con 1% de polietilenimina/0,5% de BSA y se lava 3 veces con NaCl 25 mM, TrisHCl 10 mM, MgSO_4 1 mM, EDTA 0,5 mM, 0,03% de CHAPS, pH 7,4. Después, el filtro se seca y se somete a recuento en el contador de centelleo de líquidos Betaplate. El receptor recombinante IL-8R α o de Tipo I también se refiere aquí como el receptor no permisivo y el receptor recombinante IL-8R β o de Tipo II se refiere como el receptor permisivo.

Los compuestos representativos de Fórmula (I), Ejemplos 1 a 106 han presentado una actividad inhibidora positiva en esta determinación a niveles de CI_{50} menores de 30 μM .

Determinación de quimiotaxia:

Las propiedades inhibidoras *in vitro* de estos compuestos se determinan en el ensayo de quimiotaxia de neutrófilos como se describe en Current Protocols in Immunology Volumen I, Supl. 1, Unidad 6.12.3., cuya descripción se incorpora aquí íntegramente como referencia. Se aislaron neutrófilos de sangre humana como se describe en Current Protocols in Immunology Volumen I, Supl. 1, Unidad 7.23.1., cuya descripción se incorpora aquí íntegramente como referencia. En la cámara del fondo de una cámara de 48 multipocillos (Neuro Probe, Cabin John, MD) se ponen las quimiotaxinas IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ y NAP-2 a una concentración entre 0,1 y 100 nM. Las dos cámaras están separadas por un filtro de policarbonato de 5 μm . Cuando los compuestos de esta invención se ensayan, se mezclan con las células (0,001 - 1.000 nM) justo antes de la adición de las células a la cámara superior. Se deja transcurrir la incubación durante un período entre aproximadamente 45 y 90 min a aproximadamente 37°C en una incubadora humidificada con 5% de CO_2 . Al final de periodo de incubación, la membrana de policarbonato se separa y la cubierta

superior se lava, y después se tiñe la membrana utilizando el protocolo de tinción de Diff Quick (Baxter Products, McGaw Park, IL, EE.UU.). Las células que han producido la quimiotaxia de la quimioquina se cuenta visualmente utilizando un microscopio. Generalmente, se cuentan cuatro campos para cada muestra. estos números se promedian para dar el número medio de células que han migrado. Cada muestra se ensaya por triplicado y cada compuesto se repite al menos cuatro veces. Para ciertas células (células testigo positivo) no se añade ningún compuesto, y estas células representan la respuesta quimotáctica máxima de las células. En el caso de que se desee un testigo negativo (no estimulado), no se añade nada de quimioquina a la cámara del fondo. La diferencia entre el testigo positivo y el contron negativo representa la actividad quimiotáctica de las células.

Ensayo de liberación de elastasa

Los compuestos de esta invención se ensayan para determinar su capacidad de prevenir la liberación de elastasa a partir de los neutrófilos humanos. Se aíslan neutrófilos de sangre humana como se describe en Current Protocols in Immunology Volumen I, Supl. 1 Unidad 7.23.1. En cada pocillo de una placa de 96 pocillos se ponen $0,88 \times 10^6$ células PMN, 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 un volumen de 50 μl . A esta placa se añade el compuesto de ensayo (0,001 - 1.000 nM) en un volumen de 50 μl , citocalasina B en un volumen de 50 μl (20 $\mu\text{g/ml}$) y tampón de Ringer en un volumen de 50 μl . Se dejan calentar estas células (37°C, 5% de CO_2 , 95% de HR) 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 - 1.000 nM. Se deja que transcurra la reacción durante 45 min antes de centrifugar la placa de 96 pocillos (800 xg 5 min) y se separan 100 μl del sobrenadante. Este sobrenadante se añade a una segunda placa de 96 pocillos seguido por un substrato de elastasa artificial (MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMC, Nova Biochem, La Jolla, CA) hasta una concentración final de 6 $\mu\text{g/ml}$ disuelto en solución salina tamponada con fosfato. Inmediatamente, la placa se pone en un lector de placas de 96 pocillos fluorescente (Cytofluor 2350, Millipore, Bedford, MA) y se recogen datos a intervalos de 3 minutos de acuerdo con el método de Nakajima y col. J. Biol. Chem. 254 4027 (1979). La cantidad de elastasa liberada de los PMNs se calcula midiendo la velocidad de degradación de MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMC.

Ensayo de TNF- α en lesión cerebral traumática

El presente ensayo proporciona el examen de la expresión de ARNm de factor de

necrosis tumoral en regiones cerebrales específicas, que sigue a una lesión cerebral traumática por percusión de fluido lateral (TBI) inducida experimentalmente en ratas. Se anestesian ratas adultas Sprague Dawley ($n = 42$) con pentobarbital sódico (60 mg/kg i.p.) y estas ratas anestesiadas se someten a una lesión cerebral por percusión de fluido lateral de intensidad moderada (2,4 atm.) centrada sobre la corteza temporoparietal izquierda ($n = 18$), o tratamiento "placebo" (anestesia y cirugía sin lesión, $n = 18$). Los animales se sacrifican por decapitación 1,6 y 24 horas después de la lesión, se extirpan los cerebros, y se preparan muestras de tejido de la corteza parietal izquierda (LC) (lesionada), de la zona correspondiente a la corteza derecha (RC) contralateral, de la corteza adyacente a la corteza parietal (LA) lesionada, de la zona adyacente correspondiente en la corteza derecha (RA), del hipocampo izquierdo (LH) y del hipocampo derecho (RH). Se aísla ARN total y se realiza hibridación por transferencia Northern que se cuantifica en relación con un ARN testigo positivo para TNF- α (macrófagos = 100%). Se observa un incremento marcado de la expresión de ARNm de TNF- α en LH ($104 \pm 17\%$ del testigo positivo, $p < 0,05$ comparado con placebo), LC ($105 \pm 21\%$, $p < 0,05$) y LA ($69 \pm 8\%$, $p < 0,01$) en el hemisferio traumatizado 1 h después de la lesión. También se observa una expresión de ARNm de TNF- α incrementada en LH ($46 \pm 8\%$, $p < 0,05$), LC ($30 \pm 3\%$, $p < 0,01$) y LA ($32 \pm 3\%$, $p < 0,01$) en 6 h que se resuelve 24 h después de la lesión. En el hemisferio contralateral, la expresión de ARNm de TNF- α se incrementa en RH ($46 \pm 2\%$, $p < 0,01$), RC ($4 \pm 3\%$) y RA ($22 \pm 8\%$) en 1 h y RH ($28 \pm 11\%$), RC ($7 \pm 5\%$) y RA ($26 \pm 6\%$, $p < 0,05$) en 6 h pero no en 24 h después de la lesión. En animales placebo (cirugía sin lesión) o intactos, no se observa ningún cambio consistente en la expresión de ARNm de TNF- α en ninguna de las 6 zonas del cerebro en ninguno de los hemisferios ni en ningún momento. Estos resultados indican que después de una lesión cerebral por percusión de fluido parasagital, la expresión temporal de ARNm de TNF- α se altera en regiones específicas del cerebro, entre ellas las del hemisferio no traumatizado. Como TNF- α es capaz de inducir factor de crecimiento nervioso (NGF) y de estimular la liberación de otras citoquinas a partir de astrocitos activados, esta alteración post-traumática en la expresión génica de TNF- α desempeña un papel importante tanto en la respuesta aguda como regenerativa frente a un traumatismo del CNS.

Modelo de lesión del CNS para ARNm de IL-1 β

Este ensayo caracteriza la expresión regional de ARNm de interlequina-1 β (IL-1 β) en regiones cerebrales específicas después de una lesión cerebral traumática por percusión

57

de fluido lateral experimental (TBI) en ratas. Se anestesian ratas Sprague Dawley adultas (n = 42) con pentobarbital sódico (60 mg/kg i.p.) y se someten a una lesión cerebral por percusión de fluido lateral de intensidad moderada (2,4 atm.) centrada sobre la corteza temporoparietal izquierda (n = 18), o tratamiento "placebo" (anestesia y cirugía sin lesión).

5 Los animales se sacrifican 1,6 y 24 horas después de la lesión, se extirpan los cerebros, y se preparan muestras de tejido de la corteza parietal izquierda (LC)(lesionada), de la zona correspondiente a la corteza derecha (RC) contralateral, de la corteza adyacente a la corteza parietal (LA) lesionada, de la zona adyacente correspondiente en la corteza derecha (RA), del hipocampo izquierdo (LH) y del hipocampo derecho (RH). Se aísla ARN total y se

10 realiza hibridación por transferencia Northern y la cantidad ARNm de IL-1 β de tejido cerebral se presenta como el porcentaje de radiactividad relativa del ARNm de macrófagos positivo en IL-1 β que se cargó en el mismo gel. 1 h después de la lesión cerebral, se observa un incremento marcado y significativo en la expresión de ARNm de IL-1 β en LC (20,0 $\pm$ 0,7% del testigo positivo, n = 6, p < 0,05 comparado con animales placebo), LH (24,5 $\pm$ 0,9%, p < 0,05) y LA (21,5 $\pm$ 3,1%, p < 0,06) en el hemisferio lesionado, que permanecía

15 elevada hasta 6 h después de la lesión en LC (4,0 $\pm$ 0,4%, n = 6, p < 0,05) y LH (5,0 $\pm$ 1,3%, p < 0,05). En animales placebo o intactos, no se observa ninguna expresión de ARNm de IL-1 β en ninguna de las zonas cerebrales respectivas. Estos resultados indican que tras TBI, la expresión temporal de ARNm de IL-1 β está estimulada regionalmente en regiones

20 cerebrales específicas. Estos cambios regionales en citoquinas, tales como IL-1 β desempeñan un papel en la evolución post-traumática.

Todas las publicaciones, incluyendo pero sin limitarse a ellas, las patentes y las solicitudes de patentes que se citan en esta memoria, se incorporan aquí como referencia

25 igual que si se indicara de forma individual y específica que cada publicación individual se incorpora aquí íntegramente por referencia.

La descripción anterior describe completamente la invención, incluida sus realizaciones preferidas. Las modificaciones y mejoras de las realizaciones específicamente

30 descritas aquí están dentro del alcance de las reivindicaciones siguientes. Sin más elaboración, se cree que un experto en la técnica puede, utilizando la descripción precedente, hacer uso de la presente invención en toda su extensión. Por lo tanto, los Ejemplos expuestos aquí se considerarán como simplemente ilustrativos y no como una limitación del alcance de la presente invención en modo alguno. Las realizaciones de la invención sobre las que recae propiedad exclusiva o privilegio se definen a continuación.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



10

donde

15 R representa R_6 , $C(O)OR_{a'}$, $COR_{a'}$ o $S(O)_2R_{a'}$;

A representa heteroarilo, heterociclilo, arilo o un enlace covalente;

n representa un número entero de 1 a 8;

R_a, es un grupo alquilo, arilo, aril-alquilo C₁₋₄, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₄, heterociclilo o heterociclil-alquilo C₁₋₄, pudiendo estar todos ellos opcionalmente

20 **sustituídos:**

m es un número entero que tiene un valor de 1 a 3;

m' es 0, o un número entero que tiene un valor de 1 ó 2;

n' 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;

25 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:

R₁, independientemente, se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo

C₁₋₁₀, alquilo C₁₋₁₀ sustituido con halógeno, alquenilo C₂₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₀, alcoxi

C₁₋₁₀ sustituido con halógeno, azida, S(O)_tR₄, (CR₈R₉)_qS(O)_tR₄, hidroxi, alquilo

30 C₁₋₄ sustituido con hidroxil, arilo, aril-alquilo C₁₋₄, aril-alquenilo C₂₋₁₀, ariloxi, aril-alquil C₁₋₄-oxi, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroaril-alquenilo C₂₋₁₀, heteroaril-alquil C₁₋₄-oxi, heterociclico, heterociclico-alquilo C₁₋₄, heterociclico-alquil C₁₋₄-oxi, heterociclico-alquenilo C₂₋₁₀, (CR₈R₈)_qNR₄R₅, (CR₈R₈)_qC(O)NR₄R₅, alquenil C₂₋₁₀-C(O)NR₄R₅, (CR₈R₈)_qC(O)NR₄R₁₀, S(O)₃R₈, (CR₈R₈)_qC(O)R₁₁, alquenil

$C_{2-10}-C(O)R_{11}$, alquenil $C_{2-10}-C(O)OR_{11}$, $(CR_8R_8)_qC(O)OR_{11}$, $(CR_8R_8)_qOC(O)R_{11}$, $(CR_8R_8)_qNR_4C(O)R_{11}$, $(CR_8R_8)_qC(NR_4)NR_4R_5$, $(CR_8R_8)_qNR_4C(NR_5)R_{11}$, $(CR_8R_8)_qNHS(O)_tR_{13}$, $(CR_8R_8)_qS(O)_tNR_4R_5$, o dos restos R_1 juntos pueden formar $O-(CH_2)_5O$ o un anillo saturado o insaturado de 5 a 6 miembros, y donde los restos alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos;

R_4 y R_5 son independientemente 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, heterociclilo, heterociclil-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 opcionalmente pueden comprender un heteroátomo adicional seleccionado entre O, N y S;

R_6 se selecciona del grupo formado por 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, heterociclilo y heterociclil-alquilo C_{1-4} ;

Y es 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, $(CR_8R_8)_qS(O)_tR_8$, $(CR_8R_8)_qOR_8$, hidroxil, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxil, arilo; aril-alquilo C_{1-4} , ariloxil, aril-alquil C_{1-4} -oxil, aril-alquenilo C_{2-10} , heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroaril-alquil C_{1-4} -oxil, heteroaril-alquenilo C_{2-10} , heterociclilo, heterociclil-alquilo C_{1-4} , heterociclil-alquenilo C_{2-10} , $(CR_8R_8)_qNR_4NR_5$, 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 $C_{2-10}-C(O)R_{11}$, $(CR_8R_8)_qC(O)OR_{11}$, alquenil $C_{2-10}-C(O)OR_{11}$, $(CR_8R_8)_qOC(O)R_{11}$, $(CR_8R_8)_qNR_4C(O)R_{11}$, $(CR_8R_8)_qNHS(O)_tR_{13}$, $(CR_8R_8)_qS(O)_tNR_4R_5$, $(CR_8R_8)_qC(NR_4)NR_4R_5$, $(CR_8R_8)_qNR_4C(NR_5)R_{11}$, o dos restos Y juntos pueden formar $O-(CH_2)_5-O$ o un anillo saturado o insaturado de 5 a 6 miembros, y donde los grupos alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo, heterociclilo, heterociclil-alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos;

R_8 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

R_9 es 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} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido,

heteroaril-alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido o heterocicilil-alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido;

R₁₃ es adecuadamente alquilo C₁₋₄, arilo, aril-alquilo C₁₋₄, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₄, heterociclilo o heterocicilil-alquilo C₁₋₄;

5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R₁ está sustituido en la posición 4 por un resto que atrae electrones.

10 3. El compuesto según la reivindicación 2, en el que R₁ es halógeno, ciano o nitro.

4. El compuesto según la reivindicación 3, en el que R₁ es halógeno.

15 5. El compuesto según la reivindicación 4, en el que R₁ es independientemente flúor, cloro o bromo.

6. El compuesto según la reivindicación 1, en el que Y está mono-sustituido en la posición 2' ó 3', o está disustituido en la posición 2' ó 3' de un anillo monocíclico.

20

7. El compuesto según la reivindicación 6, en el que Y es halógeno.

8. El compuesto según la reivindicación 4, en el que Y es independientemente flúor, cloro o bromo.

25

9. El compuesto según la reivindicación 1, en el que Y es halógeno, n' es 1 ó 2, R₁ es halógeno, y m es 1 ó 2.

10 30 El compuesto según la reivindicación 1, que se selecciona del grupo constituido por:

3-[[[(2-bromofenil)amino]carbonil]amino]-6-cloro-N-[4-[2-[(1,1-dimetiletoxi)-carbonil]amino]etil]fenil]-2-hidroxibenzamida;

3-[[[(2,3-diclorofenil)amino]carbonil]amino]-6-cloro-N-[4-[2-[(1,1-dimetiletoxi)-carbonil]amino]etil]fenil]-2-hidroxibenzamida;

41

N-[4-(2-aminoetil)fenil]-3-[[[(2-bromofenil)amino]carbonil]amino]-6-cloro-2-hidroxibenzamida;

N-[4-(2-aminoetil)fenil]-3-[[[(2,3-diclorofenil)amino]carbonil]amino]-6-cloro-2-hidroxibenzamida;

5 3-[[[(2,3-diclorofenil)amino]carbonil]amino]-6-cloro-*N*-[6-[[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]hexil]-2-hidroxibenzamida;

3-[[[(2-bromofenil)amino]carbonil]amino]-6-cloro-*N*-[6-[[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]hexil]-2-hidroxibenzamida;

10 *N*-(6-aminohexil)-3-[[[(2,3-diclorofenil)amino]carbonil]amino]-6-cloro-2-hidroxibenzamida; y

N-(6-aminohexil)-3-[[[(2-bromofenil)amino]carbonil]amino]-6-cloro-2-hidroxibenzamida;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

20 12. Un método de tratamiento de una enfermedad mediada por una quimioquina, en el que la quimioquina se une a un receptor IL-8 a ó b en un mamífero, cuyo método comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.

25 13. El método según la reivindicación 12, en el que el mamífero padece una enfermedad mediada por una quimioquina, seleccionada entre dermatitis atópica, osteoartritis, artritis reumatoide, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de disnea en el adulto, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Chron, colitis ulcerosa, apoplejía, choque séptico, esclerosis múltiple, choque endotóxico, psoriasis, sepsis gram negativa, síndrome de choque tóxico, lesión por reperfusión cardíaca y renal,
30 glomerulonefritis, trombosis, rechazos inversos, enfermedad de Alzheimer, rechazos de aloinjertos, malaria, restenosis, angiogénesis, aterosclerosis, osteoporosis, gingivitis y liberación no deseada de células indiferenciadas hematopoyéticas y enfermedades causadas por virus respiratorios, herpesvirus y virus de hepatitis, meningitis, encefalitis herpética, vasculitis de CNS, lesión cerebral traumática, tumores del CNS, hemorragia subaracnoidea,

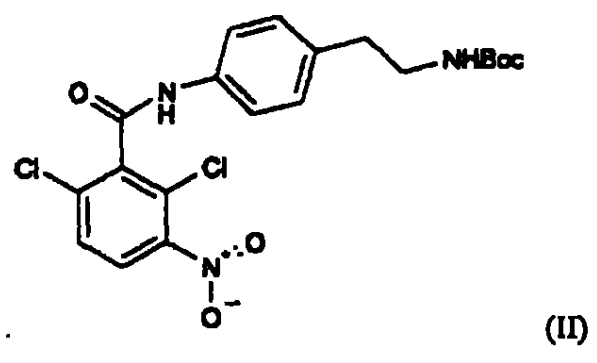
12

traumatismo postquirúrgico, fibrosis quística, parto prematuro, tos, prurito, neumonitis intersticial, hipersensibilidad, artritis inducida por cristales, artritis "lyme", fibrodisplasia osificante progresiva, pancreatitis aguda y crónica, hepatitis aguda producida por el alcohol, entorocolitis necrotizante, sinusitis crónica, uveitis, polimiositis, vasculitis, acné, úlceras
5 gástricas y duodenales. enfermedad celiaca, esofaguitis, glositis, obstrucción de las vías respiratorias, respuesta excesiva de las vías respiratorias, neumonía asociada a una bronquiolitis obliterativa, bronquiectasia, bronquiolitis, bronquiolitis obliterativa, bronquitis crónica, cardiopatía pulmonar, disnea, enfisema, hipercapnea, distensión pulmonar, hipoxemia, hipoxia, reducción quirúrgica del volumen pulmonar, fibrosis pulmonar,
10 hipertensión pulmonar, hipertrofia ventricular derecha, sarcoidosis, enfermedad microrespi- ratoria, incompatibilidad ventilación-perfusión, estertores secos y lupus.

14. Un compuesto seleccionado del grupo constituido por las Fórmulas (II), (III), (IV), (V), (VI) y (VII) siguientes:

15

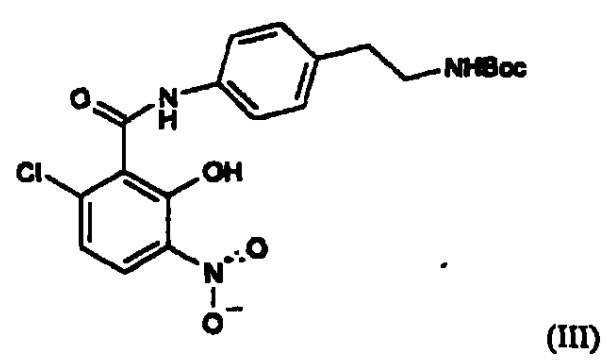
20



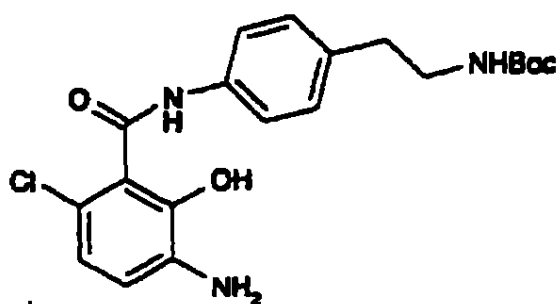
25

2,6-dicloro-N-[4-[2-[[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]etil]fenil]-3-nitrobenzamida;

30

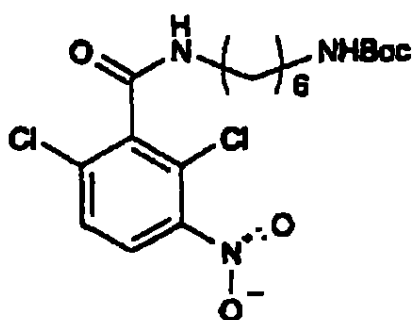


6-cloro-N-[4-[2-[[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]etil]fenil]-2-hidroxi-3-nitrobenzamida:



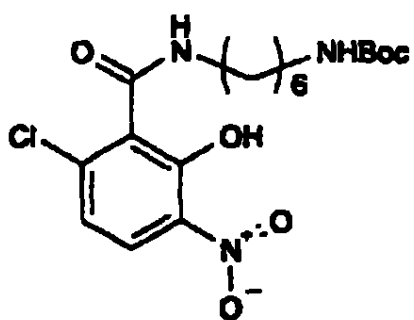
(IV)

3-amino-6-cloro-*N*-[4-[2-[[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]etil]fenil]-2-hidroxi benzamida;



(V)

2,6-dicloro-*N*-[6-[[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]hexil]-3-nitrobenzamida;



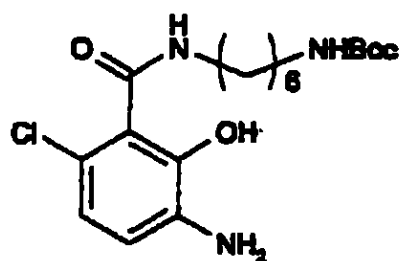
(VI)

6-cloro-*N*-[6-[[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]hexil]-2-hidroxi-3-nitrobenzamida;

94.3

- 41 -

5



(VII)

3-amino-6-cloro-*N*-[6-[[[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]amino]hexil]-2-hidroxi benzamida.

RESUMEN DE LA DESCRIPCIÓN

Esta invención se refiere a nuevos compuestos y a sus composiciones, útiles en el
5 tratamiento de estados de enfermedad mediados por la quimioquina, interleuquina-8 (IL-8).

Nota:

los folios

46 Tarjeta archivo propietarios

47 " " temático

Noviembre 24, 2000

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: 60/164.350

(72) INVENTORES:

Katherine Louisa WIDDOWSON

Brent McCLELAND

(32) FECHA DE
PRESENTACIÓN: Noviembre 9/99

(33) PAÍS: E.U.A.

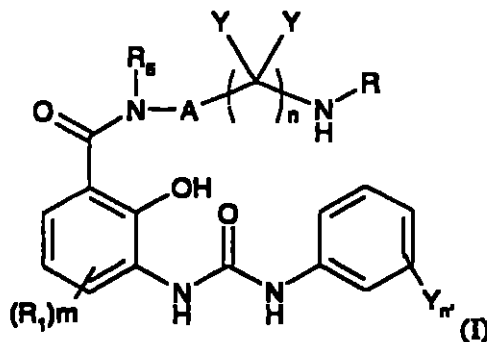
(74) APODERADO:

GERMAN CASTILLO GRAU

(54) TÍTULO: ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR IL-8

(57) RESUMEN:

1. Un compuesto de Fórmula (I):



donde

R representa R_6 , C(O)OR_a , COR_a o $\text{S(O)}_2\text{R}_a$;

A representa heteroarilo, heterociclilo, arilo o un enlace covalente;

n representa un número entero de 1 a 8;

R_a es un grupo alquilo, arilo, aril-alquilo C_{1-4} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-4} , heterociclilo o heterociclil-alquilo C_{1-4} , pudiendo estar todos ellos opcionalmente sustituidos;

m es un número entero que tiene un valor de 1 a 3;

m' es 0, o un número entero que tiene un valor de 1 ó 2;

n' 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;

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;

R_1 , independientemente, se selecciona a partir de hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo

C_{1-10} , alquilo C_{1-10} sustituido con halógeno, alquenilo C_{2-10} , alcoxi C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} sustituido con halógeno, azida, $S(O)_tR_4$, $(CR_8R_8)_qS(O)_tR_4$, hidroxil, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxil, arilo, aril-alquilo C_{1-4} , aril-alquenilo C_{2-10} , ariloxil, aril-alquil C_{1-4} -oxil, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroaril-alquenilo C_{2-10} , heteroaril-alquil C_{1-4} -oxil, heterociclilo, heterociclíl-alquilo C_{1-4} , heterociclíl-alquil C_{1-4} -oxil, heterociclíl-alquenilo C_{2-10} , $(CR_8R_8)_qNR_4R_5$, $(CR_8R_8)_qC(O)NR_4R_5$, alquenil $C_{2-10}-C(O)NR_4R_5$, $(CR_8R_8)_qC(O)NR_4R_{10}$, $S(O)_3R_8$, $(CR_8R_8)_qC(O)R_{11}$, alquenil $C_{2-10}-C(O)R_{11}$, alquenil $C_{2-10}-C(O)OR_{11}$, $(CR_8R_8)_qC(O)OR_{11}$, $(CR_8R_8)_qOC(O)R_{11}$, $(CR_8R_8)_qNR_4C(O)R_{11}$, $(CR_8R_8)_qC(NR_4)NR_4R_5$, $(CR_8R_8)_qNR_4C(NR_5)R_{11}$, $(CR_8R_8)_qNHS(O)_tR_{13}$, $(CR_8R_8)_qS(O)_tNR_4R_5$, o dos restos R_1 juntos pueden formar $O-(CH_2)_5O$ o un anillo saturado o insaturado de 5 a 6 miembros, y donde los restos alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos;

R_4 y R_5 son independientemente 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, heterociclilo, heterociclíl-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 opcionalmente pueden comprender un heteroátomo adicional seleccionado entre O, N y S;

R_6 se selecciona del grupo formado por 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, heterociclilo y heterociclíl-alquilo C_{1-4} ;

Y es 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, $(CR_8R_8)_qS(O)_tR_a$, $(CR_8R_8)_qOR_a$, hidroxil, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxil, arilo, aril-alquilo C_{1-4} , ariloxil, aril-alquil C_{1-4} -oxil, aril-alquenilo C_{2-10} , heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroaril-alquil C_{1-4} -oxil, heteroaril-alquenilo C_{2-10} , heterociclilo, heterociclíl-alquilo C_{1-4} , heterociclíl-alquenilo C_{2-10} , $(CR_8R_8)_qNR_4NR_5$, 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 $C_{2-10}-C(O)R_{11}$, $(CR_8R_8)_qC(O)OR_{11}$, alquenil $C_{2-10}-C(O)OR_{11}$, $(CR_8R_8)_qOC(O)R_{11}$, $(CR_8R_8)_qNR_4C(O)R_{11}$, $(CR_8R_8)_qNHS(O)_tR_{13}$, $(CR_8R_8)_qS(O)_tNR_4R_5$, $(CR_8R_8)_qC(NR_4)NR_4R_5$, $(CR_8R_8)_qNR_4C(NR_5)R_{11}$, o dos restos Y juntos pueden formar $O-(CH_2)_5O$ o un anillo saturado o insaturado de 5 a 6 miembros, y donde los grupos alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo, heterociclilo, heterociclíl-alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos;

R₈ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R₉ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R₁₀ es alquil C₁₋₁₀-C(O)₂R₈;

R₁₁ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido o heterocicilil-alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido;

R₁₃ es adecuadamente alquilo C₁₋₄, arilo, aril-alquilo C₁₋₄, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₄, heterociclilo o heterocicilil-alquilo C₁₋₄;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante []
- Nombre e identificación del Inventor []
- Título o nombre de la Invención []
- Descripción []
- Reivindicaciones 38 []
- Resumen 45 []
- Comprobante de Pago 3 []
- Poder, cuando proceda []
- Copia de la primera solicitud de patente, si reivindica prioridad, señalándola expresamente []
- Firma del solicitante o apoderado []

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 []
- Poder, cuando proceda []
- Firma del solicitante o apoderado []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

483
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 00-84288

Fecha: 9 de Noviembre 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° 15.472 conferido por SMITHKLINE
BEECHAM CORPORATION

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

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

Facultad para desistir SI

Revisado _____

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-84288

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 [x]	NO []	NO APLICABLE [] Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).
SI [x]	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 [x]	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 [x]	NO []	EXTEMPORANEAMENTE [] Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de París.
SI []	NO [X]	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 [X]	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 [x]	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.

Debe allegar comprobante de pago por exceso de 150 palabras del extracto de publicación.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI [] **NO [X]** Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI [] **NO [X]** Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Bogotá, D.C., 9 de Noviembre del 2000

EXAMINADOR JURIDIC .
202022

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

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO
EXPEDIENTE
IPC

1969
00 084.288
A61K 31/17 // 31/16 // 31/05

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.
 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.,
Noviembre 24, 2000

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO	1969
EXPEDIENTE	00 084.288
IPC	A 61 K 31/17 // 31/16 // 31/05

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 del receptor IL-8 inventados. Hacer la aclaración necesaria.
2. Debe adjuntarse un nuevo extracto para publicación con la modificación hecha en el título.
3. 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.
4. Adjuntar también una nueva tarjeta del archivo temático con el resumen de lo más característico de los antagonistas inventados y teniendo en cuenta la modificación del título.
5. Y adjuntar una nueva tarjeta del archivo de propietarios de acuerdo con el nuevo título, debidamente diligenciada.

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES 202007	JEFE DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES	Santa Fe de Bogotá, D.C. Noviembre 24 del 2000
--	------------------------------------	--

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-84288

AUTO 4015

LA JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

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, requírese 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

28 NOV. 2000

Dado en Bogotá D.C., a los _____

LA JEFE DE LA DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO:

Bogotá D.C., **28 NOV. 2000** notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI _____ NO _____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

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