Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00056883 00000000 Folios: 492
Fecha (AMD): 2000-09-05 18:59:56
Tramite : 002 Clase : 0 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Deposito : $8899 00 DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITA

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social: PFIZER PRODUCTS INC.

No. de Identificación:

Representante Legal (Persona Jurídica):

País de Domicilio: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

Departamento o Estado: ESTADO DE CONNECTICUT

Dirección: EASTERN POINT ROAD, GROTON, CONNECTICUT 06340

Ciudad: Teléfono:

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: CALLE 35 No. 7-25 Piso 4

Ciudad: SANTAFE DE BOGOTÁ Teléfono: 285-14-00/570-0010

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es): BRUCE HENRY LITTMAN, THASIA LOUISE GOODWIN WOODWORTH, MARK ANTHONY DOMBROSKI.

Identificación:

Dirección:

Ciudad: Teléfono:

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención: TRATAMIENTO DE COMBINACION CON Il-1ra Y COMPUESTOS QUE INHIBEN EL PROCESAMIENTO Y LA LIBERACION DE Il-1.

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

(33) País	(32) Fecha	(31) No. Solicitud
US	Septiembre 14, 1999	60/154,010 ✓

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

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL: A61 K 31/18 // 31/17

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Folio 187

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 **Adjunto**	☒
Recibo de la tasa respectiva	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras de 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 y 6 x 6 cms	☐
Otros Documentos	☐

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

FIRMA

NOMBRE CARLOS R. OLARTE CC. 79.782.747 de Bogotá T.P.No. 74.295

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00066083 00000000 Folios: 492
Fecha (AMD): 2000-09-05 18:59:56
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 45,634
FECHA : JULIO 24 DE 2000

C O N S I G N A C I O N

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
ALVARO CORREA ORDONEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2885674	27,860,000.00

C O N C E P T O

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

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

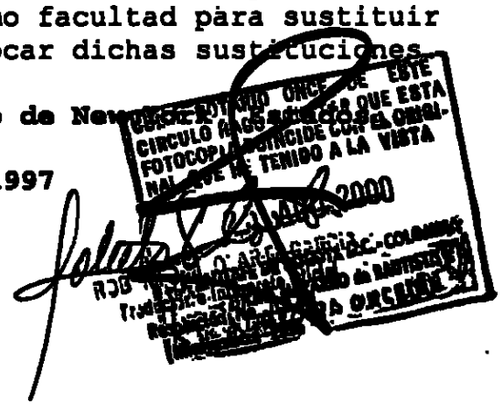
Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

Raisbeck, Lara, Rodriguez
Miembros de la Firma
BAKER & McKENZIE
Abogados
Apartado Aéreo 3746
Teléfono : 285-1400
Santa fe de Bogotá, D.C.
Colombia

PODER

La abajo firmante **PFIZER PRODUCTS INC.**, una sociedad constituida bajo las leyes del Estado de Connecticut, Estados Unidos de América, domiciliada en **Eastern Point Road, Groton Connecticut 06340, Estados Unidos de América**, declara por el presente otorgar a **ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o JAMES W.F. RAISBECK y/o LUZ HELENA VILLAMIL y/o CARLOS R. OLARTE** poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de: **Registro de marcas, renovaciones, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, depósitos de nombres comerciales, cambios de dirección registro de patentes de invención, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, cambios de dirección**, a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante par recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quien vayan a representar a la compañía judicial y estrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las marcas se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

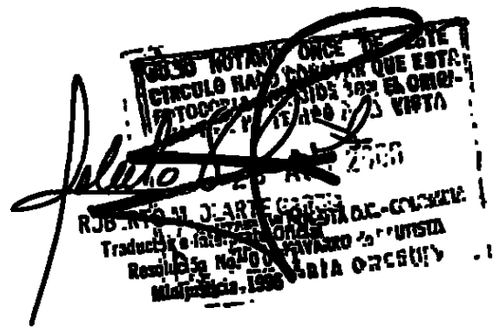
Dado y firmado en **Nueva York, Estado de Nueva York, Estados Unidos de América.**
A los 8 dias del mes de Octubre de 1997



PFIZER PRODUCTS INC.
(Firma ilegible)
ALLEN J. SPIEGEL
Vicepresidente

Estado de nueva York)
Condado de nueva York)

SUSCRITO Y JURADO ante mi a los 8 días del mes de octubre de 1997.
Firmado John (ilegible)
JOHN ALPHONSO
Notario Público, Estado de Nueva York
No. 30-4859888
Calificado en el Condado de Nassau
Certificado Registrado en el Condado de Nueva York
Comisión expira el 19 de mayo de 1998



Raisbeck, Lara, Rodríguez
Miembros de la Firma
BAKER & McKENZIE
Abogados
Apartado Aéreo 3746
Teléfono : 285-1400
Santa fe de Bogotá, D.C.
Colombia

CERTIFICADO NOTARIAL

A los 8 días del mes de Octubre de 1997, el suscrito Notario

DA FE

1. Que **ALLEN J. SPIEGEL**, mayor y domiciliado en **Nueva York, Estado de New York, Estados Unidos de América**, suscribió de su puño y letra el siguiente documento que antecede

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de **Vicepresidente** de la persona jurídica **PFIZER PRODUCTS INC.**

4. Que la persona jurídica **PFIZER PRODUCTS INC.** con sede en **Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América** está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5. Que el otorgante efectivamente tiene la representación que ostenta y que está es legítima.

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 en los siguientes documentos auténticos que el compareciente exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia

   Resolución de Pfizer Products Inc. de fecha 2 de febrero de 1997.



7

Firmado John (ilegible)
JOHN ALPHONSO
El Notario Público
Notario Público, Estado de Nueva York
No. 30-4859888
Calificado en el Condado de Nassau
Certificado Registrado en el Condado de Nueva York
Comisión expira el 19 de mayo de 1998-08-13

Estado de Nueva York)
)b.j.
Condado de Nueva York) No.21320

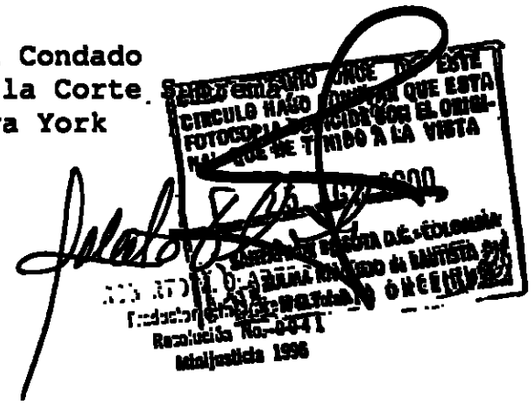
Yo, **NORMAN GOODMAN**, Funcionario del Condado y Funcionario de la Corte Suprema del Estado de Nueva York, en y para el Condado de Nueva York, una Corte de Registro, poseedor, por ley, un sello, CERTIFICO POR EL PRESENTE que

JOHN ALPHONSO

A través de quién se ejecutó el anterior reconocimiento de prueba, y cuyo nombre está suscrito en el mismo, era en el momento de ejecutar dicha prueba, un NOTARIO PUBLICO residente en el Estado de Nueva York, debidamente comisionada juramentada y autorizada por las leyes de dicho Estado, para tomar tales reconocimiento de prueba de escrituras y de otros instrumentos por escrito para ser registrados en dicho estado, y para tomar juramentos o afirmaciones en dicho Condado; que he comparado la firma de dicho NOTARIO PUBLICO con el ejemplar de su firma del archivo de mi oficina y creo firmemente que la firma del anterior certificado original es genuina.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, fijo mi firma y sello este **14 de octubre de 1997.**

Firma ilegible
Funcionario del Condado
Funcionario de la Corte
Condado de Nueva York



Legalización No. **148381** del Consulado de Colombia en Nueva York de la firma de Norman Goodman como Funcionario del Condado de Nueva York. Julio 31 de 1997.
Firma ilegible
Federico Mejía Mejía
Cónsul de Colombia

Legalización No. **065918** del Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia de la firma de Federico Mejía como Cónsul de Colombia en Nueva York, Estados Unidos de América. Santa fe de Bogotá, agosto 13 de 1998.
Firma ilegible
Jefe de Legalizaciones

Traducción Oficial, de un texto del idioma inglés.
Traducción Oficial realizada por **ROBERTO M. OLARTE GARCIA,** Traductor e intérprete oficial juramentado según Resolución 0041 del Ministerio de Justicia 1996. Santa fe de Bogotá, agosto 13, 1998.

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
98 AUG 13 AM 9:53
JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C.

ROBERTO M. OLARTE GARCIA
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0041
Minjusticia 1996

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

CIRCULO NACIONAL DE TRADUCTORES

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
10 EAST 46TH STREET, NUEVA YORK, NY 10017
TEL. (212) 370-0004 FAX (212) 972-1725

EL SUSCRITO CONSUL DE COLOMBIA

VISTOS LOS DOCUMENTOS PRESENTADOS POR LOS INTERESADOS

C E R T I F I C A :

Que el (la) Sr.(a) NORMAN GOODMAN, Clerk del Condado de New York Estados Unidos de América, certifica que JOHN ALPHONSO es Notario Público del Estado de New York y que ejercía en la fecha las funciones allí expresadas y que la firma y sellos que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

Que el notario citado autenticó el documento adjunto firmado por ALLEN J. SPIEGEL en su calidad de VICEPRESIDENTE de la firma PFIZER PRODUCTS, INC., compañía legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de su país y cumple con su objeto social de acuerdo con las mismas.

Que ha tenido a la vistalos documentos probatorios de los hechos citados y constatados por el Notario Público y el County Clerk de New york, los cuales forman parte integral del presente documento.

Se expide esta certificación en concordancia con el artículo 259 del Código de Procedimiento Civil y 480 del Código de Comercio a solicitud del interesado a los 31 días del mes de Julio de 1998.

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD POR EL CONTENIDO DE LOS DOCUMENTOS ADJUNTOS.

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE Y DERECHOS CONSULARES

VALOR CINCUENTA Y SEIS DOLARES US$56.00 RECIBO No. 14881

Cónsul de Colombia



MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

065918

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 AUG 13 AM 9:15

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



10

State of New York
County of New York, } ss.:

NEW YORK

21320

Form 1

I, NORMAN GOODMAN, County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York, a Court of Record, having by law a seal,
DO HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that

John Alphonso

whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his official character, with his autograph signature has been filed in my office; that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath, he was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC or have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and I believe that such signature is genuine.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand affixed my official seal this

OCT 12 1997

FEE PAID $3.00

County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County

CUERO NOTARIO ONCE DE ESTE CIRCULO HACE CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

25 [illegible] 2000

NOTARIA [illegible] DE BOGOTA D.C. - COLOMBIA

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA
Members of the Firm
BAKER & McKENZIE
ATTORNEYS AT LAW
APARTADO AEREO 3748
TELEFONO: 285-1466
SANTAFE DE BOGOTA, D.C.
COLOMBIA

POWER OF ATTORNEY

The undersigned, **PFIZER PRODUCTS INC.**, a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America, located in Eastern Point Road, Groton Connecticut 06340, United States of America, declares that it hereby grants to

ALVARO CORREA ORDOÑEZ and/or
JAMES W.F. RAISBECK and/or
LUZ HELENA VILLAMIL and/or
CARLOS R. OLARTE

a full and sufficient power of attorney to apply to the proper national officers and authorities for the issue of:

Trademark registrations, renewals, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, deposit of commercial names, changes of address.
Letters Patent, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, changes of address,

to which end it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the objects stated, to file petitions, prepare descriptions, make protests, declarations, appeals and objections, pay imposts, apply for certifications, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. To the said mandatories sufficient power is granted hereby to receive notifications for and on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the marks, and to do everything that may be required, before administrative or judicial officers of any class, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions if necessary.

Done and subscribed in New York, New York, USA

Dated 08 October 1997

PFIZER PRODUCTS INC.

ALLEN J. SPIEGEL
VICE PRESIDENT

PODER

La abajo firmada

PFIZER PRODUCTS INC.

domiciliada en
Eastern Point Road, Groton
Connecticut 06340,
Estados Unidos de América.

declara por el presente otrogar a
ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o
JAMES W. F. RAISBECK y/o
LUZ HELENA VILLAMIL y/o
CARLOS R. OLARTE

poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de: Registro de marcas renovaciones, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, depositos de nombres comerciales, cambios de dirección, continua atras a cuyo efecto los faculta para dar ante ellas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otrogar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las marcas se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

COUNTY CLERK

Dado y firmado en New York, Estado de New York, Estados Unidos de América.

8 días del mes de Octubre 1997

State of New York)
County of New York)

SUBSCRIBED AND SWORN to before me this 8th day of October 1997.

JOHN ALPHONSO
Notary Public, State of New York
No. 30-4859888
Qualified in Nassau County
Certificate filed in New York County
Commission Expires May 19, 1998

✱ Continuación...

Registro de Patentes de Invención, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, cambios de dirección.

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA
Members of the Firm
BAKER & McKENZIE
ATTORNEYS AT LAW
APARTADO AEREO 3748
TELEFONO: 285-1400
SANTAFE DE BOGOTA, D.C.
COLOMBIA

12 6

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 8th day of October 1997, the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That ALLEN J. SPIEGEL

of legal age and domiciled in New York, New York, United States of America,

set his hand on the foregoing document

2. That the grantor is to me personally know and that he/she has legal capacity to execute the instrument

3. That the grantor has executed the foregoing documemnt as

VICE PRESIDENT

of the juridical person

PFIZER PRODUCTS INC.

4. That the juridical person
PFIZER PRODUCTS INC.

having its home office in Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, United States of America,

is duly organized, has present existence and that the purposes for which the power of attorney is given within the scope of its corporate purposes.

5. That the grantor ha in fact the referred to authority and that his/her representation is legal.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source:

Resolution of Pfizer Products Inc. dated 24 February 1997.

JOHN ALPHONSO
Notary Public, State of New York
No. 30-4859888
Qualified in Nassau County
Certificate filed in New York County
Commission Expires May 19, 1998

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 8 días del mes de Octubre de 19 97, el suscrito Notario

DA FE

1. Que ALLEN J. SPIEGEL

mayor y domiciliado en New York, Estado de New York, Estados Unidos de América.
suscribio de su puño y letra el documento que antecede

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácte de:

Vice-presidente

de la persona jurídica

PFIZER PRODUCTS INC.

4. Que la persona jurídica

PFIZER PRODUCTS INC.

con sede en Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de America está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social

5. Que el otorgante efectivamente tiene la calidad y suficiencia que ostenta y que esta es

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que para tal efecto se me exhibieron y que menciono específicamente, dando expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

Resolución [illegible] de fecha 24 de [illegible] 1997

El Notario Público

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
700 9400 Fax : 91 319 3810
Jurado del Idioma Inglés

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

A TODO AQUEL A QUIEN CONCIERNA LO PRESENTE

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

23 de Mayo de 2000

LA PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE ADJUNTA A LA MISMA HAY UNA COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS DE LOS DOCUMENTOS DE LA SOLICITUD DE PATENTE IDENTIFICADA EN LO QUE SIGUE, QUE CUMPLEN LOS REQUISITOS PARA OTORGARLE UNA FECHA DE PRESENTACIÓN BAJO 35 USC 111.

NÚMERO DE SOLICITUD: ***60/154.010***
FECHA DE PRESENTACIÓN: ***14 de Septiembre de 1999***

Por la Autoridad del
COMISARIO DE PATENTES Y MARCAS

N. WILLIAMS

Oficial certificador

14

Correo Express Nº: EM 061 021 857 US

Esther González García
C/ Lizaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del Idioma inglés

HOJA PORTADA DE SOLICITUD PROVISIONAL DE PATENTE

Comisionado Asistente para Patentes
Casilla de SOLICITUD PROVISIONAL DE PATENTE
Washington, DC 20231

Señor:
Esta es una petición para presentar una SOLICITUD PROVISIONAL bajo 37 CFR 1.53(b)(2).

Número de expediente	1830-931-888	Escribir a máquina un signo (+) dentro de esta casilla	+

INVENTOR(es) SOLICITANTE(es)

APELLIDO	NOMBRE	INICIAL CENTRAL	RESIDENCIA (CIUDAD Y ESTADO O PAÍS EXTRANJERO)
Limon	Bart	H.	Stonington, Connecticut
Woodworth	Thesia	G.	Watch Hill, Rhode Island
Bondenoski	Mark	A.	Waterford, Connecticut

TÍTULO DE LA INVENCIÓN (máximo 280 caracteres)

TRATAMIENTO DE COMBINACIÓN CON I1-1ra Y COMPUESTOS QUE INHIBEN EL PROCESAMIENTO Y LA LIBERACIÓN DE I-1-1

DIRECCIÓN DE LA CORRESPONDENCIA:

PENNIE & EDMONDS LLP
1155 Avenue of the Americas
New York, NY 10036-2711
(212) 790-9090

PARTES DE LA SOLICITUD ANEJAS *(marcar todo lo que sea pertinente)*

☒ Memoria descriptiva	*Número de páginas*	177	☐ Declaración de pequeña entidad	
☒ Dibujo(s)	*Número de hojas*	8	☐ Otros (especificar)	

MÉTODO DE PAGO *(marcar uno)*

☐ Se adjunta un cheque o dinero en metálico para cubrir las tasas de presentación provisional	CANTIDAD ESTIMADA DE LA TASA DE PRESENTACIÓN PROVISIONAL	☒ $150
☒ El Comisionado está autorizado por la presente para cargar las tasas de presentación requeridas al Número de Cuenta de Depósito 16-1150		☐ $ 75

La invención se efectuó mediante una Agencia del Gobierno de los Estados Unidos o bajo un contrato con una Agencia del Gobierno de los Estados Unidos.

☒ No. ☐ Sí, el nombre de la Agencia del Gobierno de EE.UU. y el número de contrato con el Gobierno son: _____

Respetuosamente remetido

Firma: Samuel B. Abrams — *Nº DE REGISTRO (si procede)*: 30,605 — Fecha: 14 Septiembre 1999
Samuel B. Abrams
PENNIE & EDMONDS LLP

Por:

Firma: Matthew H. Zisk — *Nº DE REGISTRO (si procede)*: P45,257 — Fecha: 14 Septiembre 1999

☐ Los inventores adicionales son nombrados en hojas numeradas por separado anejas al presente. Número total de hojas cubierta: 1

PRESENTACIÓN DE SOLICITUD PROVISIONAL ÚNICAMENTE

Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del Idioma Inglés

15

TRATAMIENTO DE COMBINACIÓN CON Il-1ra Y COMPUESTOS QUE INHIBEN EL PROCESAMIENTO Y LA LIBERACIÓN DE Il-1

I. FUNDAMENTOS DEL INVENTO

La interleuquina 1 se refiere a dos proteínas (Il--1α e Il-1β, también denominadas Il-1a e Il-1b, respectivamente) que desempeñan una función clave temprana en la respuesta inflamatoria [para una revisión, véase C. A. Dinarello, Blood, 87: 2.095-2.147 (1.996) y sus referencias]. Ambas proteínas son generadas como proteínas precursoras intracelulares de 31 kDa que son escindidas y secretadas para producir fragmentos carboxi-terminales maduros de 17 kDa que son biológicamente activos. En el caso de Il-1β, esta escisión implica a una cisteína proteasa intracelular, conocida como ICE, que es necesaria para que se libere el fragmento activo a partir del precursor inactivo. El precursor de Il-1α es activo.

Estas dos proteínas actúan uniéndose a receptores de la superficie celular presentes en casi todos los tipos celulares y desencadenando una variedad de respuestas, solas o junto con otros factores secretados. Estas respuestas incluyen efectos sobre la proliferación (por ejemplo, de fibroblastos y células T), apoptosis (por ejemplo, células de melanoma A375), inducción de citoquinas [por ejemplo, del factor de necrosis tumoral (TNF, del inglés, tumor necrosis factor), Il-1 e Il-8], activación de receptores (por ejemplo, selectina E), producción de compuestos eicosanoides (por ejemplo, PGE2) y secreción de enzimas degradantes (por ejemplo, colagenasa). Para alcanzar esto, la Il-1 activa factores de transcripción tales como NF-κB y AP-1. Se cree que varias de las actividades de la acción de Il-1 sobre células diana son mediadas por la activación de cascadas de quinasas que han sido también asociadas con estreses celulares, tales como las quinasas JNK/SAPK y p38 de MAP activadas por estrés.

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3800
Intérprete Jurado del Idioma Inglés

16

Posteriormente se descubrió un tercer miembro de la familia de Il-1 que actúa como un antagonista natural de Il-1α e Il-1β uniéndose al receptor de Il-1 pero sin transducir una señal intracelular ni una respuesta biológica. La proteína fue llamada Il-1ra (por "antagonista del receptor de Il-1"; del inglés, Il-1 receptor antagonist).

En diversas patentes y publicaciones como las detalladas más adelante se han descrito terapias que implican la administración de proteínas Il-1ra. Sin embargo, en ninguna de estas descripciones se proporciona sugerencia alguna sobre la combinación de una proteína Il-1ra y un agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1. Se ha descubierto ahora que la combinación de un polipéptido Il-1ra y un agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1 del presente invento proporciona un beneficio sinérgico con respecto a los agentes individuales solos. Por lo tanto, las combinaciones del presente invento permiten dosis terapéuticas eficaces de un Il-1ra que están significativamente reducidas en comparación con las que se requieren en ausencia del agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1, y la combinación es además significativamente más eficaz que lo es la administración de un agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1 solo o que el agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1 solo.

En la Solicitud nº 2.039.458 de Patente Canadiense se describe el tratamiento de enfermedades inflamatorias utilizando Il-1ra.

En la Patente de EE.UU. nº 5.508.262 se describe un tratamiento de la pancreatitis aguda utilizando Il-1ra.

En la Publicación PCT WO 97/28828 se describen tratamientos de una enfermedad mediada por Il-1 utilizando Il-1ra y variantes en una matriz polímera de liberación controlada.

Esther González García
o/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del Idioma Inglés

En la Publicación PCT WO 99/11292 se describen terapias génicas para tratar la artritis que, *inter alia*, implican la expresión directa de Il-1ra en un paciente.

En las Patentes de EE.UU. números 5.880.096, 5.861.476, 5.786.331, 5.767.234 y 5.608.035 y en la Publicación PCT WO 95/20973 se describen péptidos y compuestos que se unen al receptor de Il-1. En particular, en estas patentes se describen péptidos pequeños (de 1 a 40 aminoácidos y pesos moleculares inferiores a 3 kDa) para su uso en el tratamiento de diversas enfermedades.

En la Solicitud nº 2.039.458 de Patente Canadiense se describen métodos de tratamiento de enfermedades mediadas por Il-1 mediante la administración de Il-1ra. En particular, en esta solicitud se describe el tratamiento de diversos estados inflamatorios, preferiblemente del shock séptico, mediante la administración parenteral de Il-1ra.

En la Publicación PCT WO 93/21946 se describen terapias de combinación para estados que son mediados tanto por Il-1 como por TNF. En las terapias se usan inhibidores de Il-1, y especialmente Il-1ra, en combinación con un inhibidor de TNF.

En la Publicación PCT WO 97/28828 se describen composiciones farmacéuticas que comprenden polipéptidos Il--1ra y polímeros de liberación controlada.

En la Publicación PCT WO 98/24477 se describen diversas terapias de combinación en que se utilizan polipéptidos Il-1ra junto con una gran variedad de agentes. En particular, esta publicación se dirige a combinaciones de Il-1ra y metotrexato, aunque hay una descripción de otros agentes antiinflamatorios diferentes, tales como leflunomida. El metotrexato, la leflunomida y similares no son agentes inhibidores del procesamiento y la liberación de Il-1 pero pueden influir en el eje de Il-1 porque de ellos se sabe que ejercen sus efectos por medio de una supresión de la división celu-

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

18

lar. Cuando se suprime la división celular, puede reducirse el número de células disponibles para producir citoquinas y, por lo tanto, puede reducirse la cantidad de Il-1 en el sistema.

Muchos estudios en que se utilizan Il-1ra, Il-1R soluble, procedente del dominio intracelular del Il-1R de tipo I, anticuerpos hacia Il-1α o β, y variantes deficientes transgénicas de estos genes han mostrado concluyentemente que las Il-1 desempeñan una función clave en diversas patofisiologías [para una revisión, véase C. A. Dinarello, Blood, 87: 2.095-2.147 (1.996)]. Por ejemplo, se ha mostrado que Il-1ra es eficaz en modelos animales de shock séptico, artritis reumatoide, síndrome del injerto frente al huésped, apoplejía e isquemia cardiaca, y está actualmente en ensayos clínicos para algunas de estas indicaciones; véanse Ohlsson et al., 1.990, "Interleukin-1 receptor antagonist reduced mortality from endotoxin shock" (El antagonista del receptor de la interleuquina 1 redujo la mortalidad del shock endotóxico), Nature 348: 550-551; Aiura et al., 1.991, "Interleukin-1 receptor antagonist blocks hypotension in rabbit model of gram-positive septic shock" (El antagonista del receptor de la interleuquina 1 bloquea la hipotensión en un modelo de shock séptico por bacterias Gram positivas en conejo), Cytokine 4: 498; Fischer et al., 1.991, "A comparison between effects of interleukin-1α administration and sublethal endotoxemia in primates" (Una comparación entre efectos de la administración de interleuquina 1α y endotoxemia subletal en primates), Am. J. Physiol. 261: R444; Waage y Espevik, 1.988, "Interleukin-1 potentiates the lethal effect of tumor necrosis factor/cachectin in mice" (La interleuquina 1 potencia el efecto letal del factor de necrosis tumoral/caquectina en ratones), J. Exp. Med. 1.678: 1.987; Fischer et al., "Interleukin-1 receptor blockade improves survival and hemodynamic performance in E. coli septic shock ..." (El blo-

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

queo del receptor de la interleuquina 1 mejora la supervivencia y el funcionamiento hemodinámico en el shock séptico por E. coli ...), J. Clin. Invest. 89: 1.551-1.557; Granowitz et al., 1.992, "Pharmacokinetics, safety, immunomodulatory effects of human recombinant interleukin-1 receptor antagonist in healthy humans" (Farmacocinética, seguridad y efectos inmunomoduladores del antagonista recombinante humano del receptor de la interleukina 1 en seres humanos sanos), Cytokine 4(5): 353-360; Bloedow et al., 1.992, "Intravenous Disposition of interleukin-1 receptor antagonist in healthy volunteers" (Disposición intravenosa del antagonista del receptor de la interleukina 1 en voluntarios sanos), Amer. Soc. Clin. Pharm. and Therapeutics, Orlando, Florida (Resumen). Además, las Il-1α y β han mostrado cierto potencial como agentes estimuladores de células pluripotenciales hematopoyéticas, con potencial como agentes radioprotectores y quimioprotectores.

Las enfermedades inflamatorias tales como la artritis reumatoide se caracterizan por una excesiva producción de citoquinas que promueven y/o mantienen el estado inflamatorio. Entra dichas citoquinas, sobresalen la Il-1 (tanto la forma α como la β) y el factor α de necrosis tumoral (TNF-α) [C. A. Dinarello, Blood 87: 2.095-2.147 (1.996); B. B. Aggarwal y K. Natarajan, Eur. Cytokine Netw. 7: 93-124 (1.996); S. Ushio et al., J. Immunol. 156: 4.274-4.279 (1.996)]. Una vez liberadas por las células productoras, estas citoquinas se unen a receptores específicos de las células diana para iniciar cascadas de señalización citoquínica. Como resultado de su importancia en el proceso morboso, son deseables planteamientos terapéuticos destinados a regular la producción y/o la actividad de estas citoquinas.

La mayoría de las citoquinas son secretadas por las células mediante el aparato secretor constitutivo, compuesto del retículo endoplásmico rugoso y el aparato de Golgi, pero

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

la Il-1 es exportada por una ruta atípica [A. Rubartelli et al., EMBO J. 9: 1.503-1.510 (1.990)]. La necesidad de una vía de exportación no tradicional es una consecuencia de la síntesis de la Il-1 como un polipéptido que carece de secuencias señal [P. E. Auron et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81: 7.907-7.911 (1.984); C. J. March et al., Nature 315: 641-647 (1.985); S. Ushio et al., J. Immunol. 156: 4.274-4.279 (1.996)]. Esta secuencia líder o señal se encuentra típicamente en el extremo amínico de polipéptidos que están destinados a ser liberados por la célula [G. J. von Heijne, Membrane Biol. 115: 195-201 (1.990)]. Una secuencia señal sirve como una dirección molecular para dirigir los polipéptidos recién sintetizados al retículo endoplásmico. Debido a que la Il-1 (proIl-1) y la Il-18 (proIl-18) recién sintetizadas carecen de esta secuencia, se acumulan en el compartimento citoplásmico de la célula productora. Además de su localización conjunta, la proIl-1b y la proIl-18 deben ser procesadas por la proteasa caspasa I [N. A. Thornberry et al., Nature 356: 768-774 (1.992); T. Ghayur et al., Nature 360: 619-623 (1.997)]; esta escisión genera formas maduras y biológicamente activas de las citoquinas, competentes para unirse a receptores de las células diana. La proIl-1a no comparte este requisito para activación proteolítica [B. Moseley et al., J. Biol. Chem. 262: 2.941-44 (1.987)]. Otros polipéptidos exportados por rutas no tradicionales similares incluyen: la proteína relacionada con MIF (MRP; del inglés, MIF-related protein) 8/14 [A. Rammes et al., J. Biol. Chem. 272: 9.496-9.502 (1.997)], el factor básico de crecimiento de fibroblastos [J. A. Abraham, Science 233: 545-548 (1.986)], galectinas [A. E. Cleves et al., J. Cell Biol. 133: 1.017-26 (1.997)], una forma del antagonista del receptor de la Il-1 [S. Haskill et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88: 3.681-85 (1.991)], la tiorredoxina [A. Rubartelli et al., J. Biol. Chem. 267: 24.161-24.164 (1.992)], y diversos polipéptidos víricamente

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

codificados que incluyen VP22 y Tat [B. Ensoli et al., J. Virol. 67: 277-287 (1.993); G. Elliott y P. OOHare, Cell 88: 223-233 (1.997)].

Los monocitos y macrófagos tratados con lipopolisacárido (LPS) producen grandes cantidades de proIl-1b, pero la liberación de la citoquina madura es ineficaz en ausencia de un estímulo secundario [K. A. Hogquist et al., J. Immunol. 147: 2.181-2.186 (1.991); D. Perregaux et al., J. Immunol. 149: 1.294-1.303 (1.992)]. Tanto la maduración proteolítica de proIl-1b como la liberación de la citoquina madura son potenciadas mediante el tratamiento de las células activadas con LPS, con cualquiera de diversos estímulos diferentes que incluyen: ATP extracelular, células T citolíticas, LPS en elevada concentración, moléculas de tipo ionóforo, toxinas, estrés hipotónico y estrés mecánico [K. A. Hogquist et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88: 8.485-8.489 (1.991); D. Perregaux y C. A. Gabel, J. Biol. Chem. 269: 15.195-203 (1.994); I. Walev et al., Eur. Mol. Biol. Org. J. 14: 1.607-1.614 (1.995); S. Bhakdi et al., J. Clin. Invest. 85: 1.746-1.753 (1.990); J. Chin y M. J. Kostura, J. Immunol. 151: 5.574-85 (1.993)]. Es importante que el procesamiento de citoquinas posterior a la traducción, acoplado a un estímulo, es sensible a la intervención farmacológica. De este modo, diversos inhibidores del transporte aniónico no selectivos pueden bloquear el procesamiento de proIl-1b posterior a la traducción, acoplado a un estímulo [R. Laliberte et al., J. Immunol. 153: 2.168-2.179 (1.994); Perregaux et al., J. Immunol. 157: 57-64 (1.996); Perregaux et al., J. Immunol. 160: 2.469--2.477 (1.998)]. Estos agentes son inhibidores eficaces del procesamiento de Il-1 posterior a la traducción, independientemente de la naturaleza del estímulo activador. Además, su efecto inhibidor se manifiesta como una supresión completa de la exteriorización tanto de Il-1a como de Il-1b.

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete jurado del idioma inglés

Se han identificado una serie de diarilsulfonilureas ("DASU") agentes como potentes inhibidores del procesamiento posterior a la traducción, acoplado a un estímulo. Estos compuestos se describen y reivindican en la Solicitud PCT WO 98/32733, presentada el 29 de Diciembre de 1.997, que entró en la fase nacional de EE.UU. como Solicitud Nº de Serie 09/341.782 el 16 de Agosto de 1.999, y cuya descripción completa se incorpora aquí por referencia a todos los efectos. Debido a que la Il-1 es un mediador importante de la inflamación y a que un inhibidor de su función proporciona un alivio terapéutico en modelos animales de enfermedad [F. Cominelli et al., J. Clin. Invest. 86: 972-980 (1.990); A. L. Akeson et al., J. Biol. Chem. 271: 30.517-30.523 (1.996); J. P. Caron et al., Arthritis Rheum. 39: 1.535-1.544 (1.996); H. Okamura et al., Nature 378: 88-91 (1.995); N. Rothwell, J. Clin. Invest. 100: 2.648-2.652 (1.997)], los agentes que alteran el proceso del procesamiento posterior a la traducción, acoplado a un estímulo, serán útiles para el tratamiento, en hombres y animales, de trastornos que son sustentados por mediadores inflamatorios. Dichos trastornos incluyen artritis reumatoide, osteoartritis, asma, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, neurodegeneración, aterosclerosis y soriasis.

Las actividades de la interleuquina 1 son muchas. La inyección subcutánea de Il-1 conduce a fiebre, somnolencia, anorexia, mialgias generalizadas, artralgias, cefalea, y, tras una exposición prolongada, hipotensión. Se observan también marginación de neutrófilos e infiltración extravascular máxima de los leucocitos polimorfonucleares (PMN). La Il-1 estimula también los condrocitos para que liberen metaloproteasas matriciales, lo que da lugar a la degradación de la matriz del cartílago.

En consecuencia, los estados morbosos que pueden ser tratados o prevenidos mediante la combinación de un poli-

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

péptido Il-1ra y un agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1 incluyen, pero no se limitan a, respuestas inapropiadas del huésped a enfermedades infecciosas en las que existe una infección activa en cualquier lugar del organismo, tales como, shock séptico, coagulación intravascular diseminada, y/o síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto; inflamación aguda o crónica debida al depósito de antígenos, anticuerpos y/o complemento; y estados inflamatorios que incluyen artritis, colangitis, colitis, encefalitis, endocarditis, glomerulonefritis, hepatitis, miocarditis, pancreatitis, pericarditis, daño por reperfusión, y vasculitis. Las enfermedades de base inmunitaria que pueden ser sensibles a combinaciones de polipéptidos Il-1ra y agentes inhibidores del procesamiento y la liberación de Il-1 incluyen, pero no se limitan a, estados en que están implicadas células T y/o macrófagos, tales como hipersensibilidades aguda y diferida, rechazo de injertos y síndrome del injerto frente al huésped; y enfermedades autoinmunes que incluyen diabetes mellitus de Tipo 1 y esclerosis múltiple. Las combinaciones de polipéptidos Il-1ra y agentes inhibidores del procesamiento y la liberación de Il-1 pueden ser también útiles en el tratamiento de las resorciones ósea y cartilaginosa, así como de enfermedades que resultan de un depósito excesivo de matriz extracelular. Dichas enfermedades incluyen osteoporosis, enfermedades periodontales, fibrosis pulmonar intersticial, cirrosis, esclerosis sistémica y formación de queloides. Las combinaciones de polipéptidos Il-1ra y agentes inhibidores del procesamiento y la liberación de Il-1 pueden ser también útiles en el tratamiento de ciertos tumores que producen Il-1 como un factor de crecimiento autocrino, y en la prevención de la caquexia asociada con ciertos tumores. Las combinaciones de polipéptidos Il-1ra y agentes inhibidores del procesamiento y la liberación de Il-1 pueden ser también útiles en el tratamiento de enfermedades neuronales

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

con un componente inflamatorio que incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Alzheimer, apoplejía, depresión y daño por percusión. Las combinaciones de polipéptidos Il-1ra y agentes inhibidores del procesamiento y la liberación de Il-1 pueden ser también útiles en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares en que la reclutación de monocitos en el espacio subendotelial desempeña una función, tales como el desarrollo de placas ateroscleróticas.

Los polipéptidos Il-1ra, para que sean eficaces en el tratamiento de estados morbosos mediados por Il-1, deben residir en fluidos corporales en concentraciones relativamente elevadas durante periodos prolongados de tiempo porque incluso cantidades pequeñas de Il-1 que alcancen el receptor de Il-1 son suficientes para iniciar una cascada de otras citoquinas y otros mediadores inflamatorios. Mantener concentraciones elevadas de agentes peptídicos terapéuticos es difícil a causa de los problemas que surgen en su paso desde el intestino hasta la corriente sanguínea, e incluso en la administración intravenosa, debido a la eliminación de los péptidos por proteasas endógenas. Debido a que los agentes inhibidores del procesamiento y la liberación de Il-1 reducen la producción de Il-1 en más del 90 %, la cantidad de polipéptidos Il-1ra necesaria para tratar eficazmente un estado morboso mediado por Il-1 se ve muy reducida. Asimismo, los agentes inhibidores del procesamiento y la liberación de Il-1 pueden presentar una toxicidad que limite las dosis disponibles. Cuando se combinan los dos tipos de agentes, la sinergia de reducción de la producción de Il-1 por el inhibidor del procesamiento y la liberación, junto con el antagonismo del receptor de Il-1 por el Il-1ra, conduce a una gran reducción de las dosis necesarias de ambos agentes.

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

II. SUMARIO DEL INVENTO

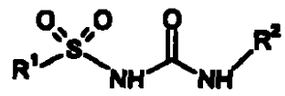
El presente invento proporciona métodos y composiciones para el tratamiento de estados morbosos mediados por Il-1. En particular, el invento proporciona un método para tratar o prevenir estados morbosos mediados por Il-1, que comprende administrar conjuntamente, a un animal mamífero que necesite dicho tratamiento, cantidades eficaces de un polipéptido Il-1ra o de una variante del mismo, y de un agente no esteroide que inhibibe el procesamiento y la liberación de Il-1. El invento proporciona además composiciones que comprenden un polipéptido Il-1ra o una variante del mismo, y un agente no esteroide que inhibibe el procesamiento y la liberación de Il-1. El metotrexato, la leflunomida y similares no son agentes inhibidores del procesamiento y la liberación de Il-1 pero pueden influir en el eje de Il-1 porque de ellos se sabe que ejercen sus efectos por medio de una supresión de la división celular. Cuando se suprime la división celular, puede reducirse el número de células disponibles para producir citoquinas y, por lo tanto, puede reducirse la cantidad de Il-1 en el sistema.

Preferiblemente, en los métodos y composiciones del presente invento se emplea un agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1 seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de ICE, inhibidores de caspasa e inhibidores del procesamiento de Il-1 posterior a la traducción. Más preferiblemente, el agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1 es un inhibidor del procesamiento de Il-1 posterior a la traducción. Los inhibidores del procesamiento de Il-1 posterior a la traducción particularmente preferidos son inhibidores del procesamiento de Il-1 posterior a la traducción, acoplado a un estímulo, y, más particularmente, inhibidores del transporte aniónico, y diuréticos tales como tiazidas y ácido etacrínico. Un diurético particularmente preferido es el ácido etacrínico.

Esther González García
o/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

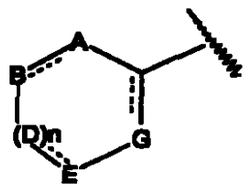
Los agentes inhibidores del procesamiento y la liberación de Il-1 que se prefieren son los que tienen valores de concentración inhibitoria mediana [IC_{50}; del inglés, median (50) inhibitory concentration] inferiores a 50 µM, más preferiblemente inferiores a 1 µM, y muy preferiblemente inferiores a 100 nM.

Una clase particularmente preferida de agentes inhibidores del procesamiento y la liberación de Il-1 que son útiles en los métodos y composiciones del presente invento es la de las diarilsulfonilureas. Las diarilsulfonilureas preferidas son compuestos de fórmula I



I

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, fórmula en la que cada uno de R^1 y R^2 es independientemente un grupo de fórmula II



II

en la que

las líneas discontinuas (---) representan dobles enlaces opcionales;

n es 0, 1, 2 ó 3; y

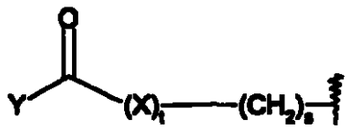
cada uno de A, B, D, E y G es independientemente oxígeno, azufre, nitrógeno o CR^5R^6 en el que cada uno de R^5 y R^6 es independientemente seleccionado entre (1) hidrógeno; (2) alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre alquil(C_1-C_6)amino, alquil(C_1-C_6)tio, alcoxilo(C_1-C_6), hidroxilo, ciano, perfluoroalquilo(C_1-C_6), arilo(C_6-C_{10}), heteroarilo(C_5-C_9), aril(C_6-C_{10})amino, aril-

Esther González García
o/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

(C_6-C_{10})tio, aril(C_6-C_{10})oxilo en que el grupo arilo está opcionalmente sustituido con alcoxilo(C_1-C_6), acilo(C_1-C_6), carboxilo, hidroxilo o halógeno; heteroaril(C_5-C_9)amino, heteroaril(C_5-C_9)tio, heteroaril(C_5-C_9)oxilo, aril(C_6-C_{10})-arilo(C_6-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_6), hidroxilo, piperazinilo, aril(C_6-C_{10})alcoxilo(C_1-C_6), heteroaril(C_5-C_9)alcoxilo(C_1-C_6), acil(C_1-C_6)amino, acil(C_1-C_6)tio, acil(C_1-C_6)oxilo, alquil-(C_1-C_6)sulfinilo, aril(C_6-C_{10})sulfinilo, alquil(C_1-C_6)sulfonilo, aril(C_6-C_{10})sulfonilo, amino, alquil(C_1-C_6)amino y [alquil(C_1-C_6)]$_2$amino; (3) halógeno; (4) ciano; (5) amino; (6) hidroxilo; (7) perfluoroalquilo(C_1-C_6); (8) perfluoroalcoxilo(C_1-C_6); (9) alquenilo(C_2-C_6); (10) carboxi-alquenilo-(C_2-C_6); (11) alquinilo(C_2-C_6); (12) alquil(C_1-C_6)amino; (13) [alquil(C_1-C_6)]$_2$amino; (14) alquil(C_1-C_6)sulfonilamido; (15) alquil(C_1-C_6)sulfinilo; (16) alquil(C_1-C_6)sulfonilo; (17) aminosulfonilo; (18) alquil(C_1-C_6)aminosulfonilo; (19) [alquil(C_1-C_6)]$_2$aminosulfonilo; (20) alquil(C_1-C_6)tio; (21) alcoxilo(C_1-C_6); (22) perfluoroalquilo(C_1-C_6); (23) arilo-(C_6-C_{10}); (24) heteroarilo(C_5-C_9); (25) aril(C_6-C_{10})amino; (26) aril(C_6-C_{10})tio; (27) aril(C_6-C_{10})alcoxilo(C_1-C_6); (28) heteroaril(C_5-C_9)amino; (29) heteroaril(C_5-C_9)tio; (30) heteroaril(C_5-C_9)oxilo; (31) cicloalquilo(C_3-C_6); (32) alquil-(C_1-C_6)hidroximetileno; (33) piperidilo; (34) piridinilo; (35) tienilo; (36) furanilo; (37) alquil(C_1-C_6)piperidilo; (38) acil(C_1-C_6)amino; (39) acil(C_1-C_6)tio; (40) acil(C_1-C_6)-oxilo; (41) R^7alquilo(C_1-C_6) en que R^7 es acil(C_1-C_6)piperazino, aril(C_6-C_{10})piperazino, heteroaril(C_5-C_9)piperazino, alquil(C_1-C_6)piperazino, aril(C_6-C_{10})alquil(C_1-C_6)piperazino, heteroaril(C_5-C_9)alquil(C_1-C_6)piperazino, morfolino, tiomorfolino, piperidino, pirrolidino, piperidilo, alquil(C_1-C_6)-piperidilo, aril(C_6-C_{10})piperidilo, heteroaril(C_5-C_9)piperidilo, alquil(C_1-C_6)piperidil-alquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})piperidil-alquilo(C_1-C_6), heteroaril(C_5-C_9)piperidil-alquilo-(C_1-C_6) o acil(C_1-C_6)piperidilo;

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

(42) un grupo de fórmula III



III

en la que

s es de 0 a 6;

t es 0 ó 1;

X es oxígeno o NR^8 en que R^8 es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) o cicloalquil(C_3-C_7)alquilo(C_1-C_6); e

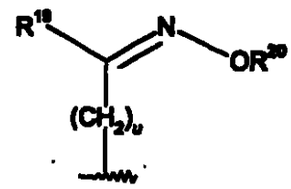
Y es hidrógeno, hidroxilo, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo o ciano; alcoxilo(C_1-C_6), ciano, alquinilo(C_2-C_6), arilo(C_6-C_{10}) en el que el grupo arilo está opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, carboxilo, alquilo(C_1-C_6), alcoxilo(C_1-C_6), perfluoroalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)alquilo(C_1-C_6) o NR^9R^{10} en el que cada uno de R^9 y R^{10} es independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con alquil(C_1-C_6)piperidilo, aril(C_6-C_{10})piperidilo, heteroaril(C_5-C_9)piperidilo, arilo(C_6-C_{10}), heteroarilo(C_5-C_9) o cicloalquilo(C_3-C_6); piperidilo, alquil(C_1-C_6)piperidilo, aril(C_6-C_{10})piperidilo, heteroaril(C_5-C_9)piperidilo, acil(C_1-C_6)piperidilo, arilo(C_6-C_{10}), heteroarilo(C_5-C_9), cicloalquilo(C_3-C_6), R^{11}alquilo(C_2-C_6), alquil(C_1-C_5)-(CHR^{11})-alquilo(C_1-C_6) en que R^{11} es hidroxilo, acil(C_1-C_6)oxilo, alcoxilo(C_1-C_6), piperazino, acil(C_1-C_6)amino, alquil(C_1-C_6)-tio, aril(C_6-C_{10})tio, alquil(C_1-C_6)sulfinilo, aril(C_6-C_{10})-sulfinilo, alquil(C_1-C_6)sulfoxilo, aril(C_6-C_{10})sulfoxilo, amino, alquil(C_1-C_6)amino, [alquil(C_1-C_6)]$_2$amino, acil(C_1-C_6)-piperazino, alquil(C_1-C_6)piperazino, aril(C_6-C_{10})alquil-(C_1-C_6)piperazino, heteroaril(C_5-C_9)alquil(C_1-C_6)piperazino, morfolino, tiomorfolino, piperidino o pirrolidino; R^{12}alquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_5)-(CHR^{12})alquilo(C_1-C_6) en que R^{12} es piperidilo o alquil(C_1-C_6)piperidilo; y $CH(R^{13})COR^{14}$ en que

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Inglés

29

R^{14} es como se define más adelante y R^{13} es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})alquilo(C_1-C_6), heteroaril(C_5-C_9)alquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)tioalquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})tioalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)sulfinil-alquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})sulfinil-alquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)sulfonil-alquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})sulfonil-alquilo(C_1-C_6), hidroxialquilo(C_1-C_6), aminoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)aminoalquilo(C_1-C_6), [alquil(C_1-C_6)amino]$_2$alquilo(C_1-C_6), $R^{15}R^{16}$NCOalquilo(C_1-C_6) o R^{15}OCOalquilo(C_1-C_6), en los que cada uno de R^{15} y R^{16} es independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})alquilo(C_1-C_6) y heteroaril(C_5-C_9)alquilo(C_1-C_6); y R^{14} es R^{17}O o $R^{17}R^{18}$N, en los que cada uno de R^{17} y R^{18} es independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})alquilo(C_1-C_6) y heteroaril(C_5-C_9)alquilo(C_1-C_6);

(43) un grupo de fórmula IV



IV

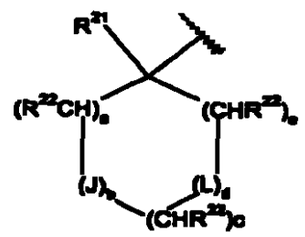
en la que

u es 0, 1 ó 2;

R^{19} es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) o perfluoroalquilo(C_1-C_6); y

R^{20} es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6), carboxialquilo(C_1-C_6) o aril(C_6-C_{10})alquilo(C_1-C_6); y

(44) un grupo de fórmula V



V

Esther González García
o/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

en la que

a es 0, 1 ó 2;

b es 0 ó 1;

c es 1, 2 ó 3;

d es 0 ó 1;

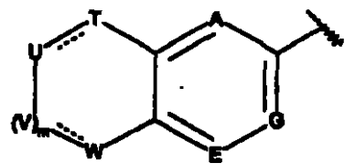
e es 0, 1 ó 2;

cada uno de J y L es independientemente oxígeno o azufre;

R^{21} es hidrógeno, hidroxilo, flúor, alquilo(C_1-C_6), alcoxilo(C_1-C_6), haloalquilo(C_1-C_6), amino, acil(C_1-C_6)amino o $NR^{26}R^{27}$ en que cada uno de R^{26} y R^{27} es independientemente seleccionado entre hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) y arilo(C_6-C_{10}); y

R^{22} es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno, alquil(C_1-C_6)tio, alquil(C_1-C_6)sulfinilo o alquil(C_1-C_6)sulfonilo;

o, en la fórmula II, cuando n es 1 y tanto B como D son CR^5, los dos grupos R^5 pueden ser considerados junto con los carbonos a los que están unidos, para formar un grupo de fórmula VI



VI

en la que

las líneas discontinuas representan dobles enlaces opcionales;

m es 0 ó 1; y

cada uno de T, U, V y W es independientemente oxígeno, azufre, CO, nitrógeno o CR^5R^6 en el que R^5 y R^6 son como se definieron anteriormente;

o, cuando tanto A como B son CR^5, o cuando n es 1 y tanto B como D son CR^5, o cuando tanto D como E son CR^5, o cuando tanto E como G son CR^5, los dos grupos R^5 pueden ser

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del Idioma inglés

considerados junto con los carbonos adyacentes a los que están unidos, para formar un grupo cicloalquilo(C_5-C_6) opcionalmente sustituido con hidroxilo, o un grupo benzo.

Una realización de los compuestos de fórmula I requiere que R^2 sea aromático.

Otra realización de los compuestos de fórmula I requiere que los grupos de las fórmulas II y VI no tengan dos oxígenos, dos azufres o un oxígeno y un azufre definidos en posiciones adyacentes.

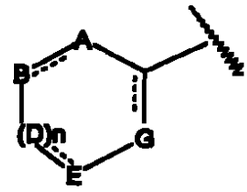
Otra realización de los compuestos de fórmula I requiere que si **a** o **e** es 0, el otro debe ser 1.

Otra realización de los compuestos de fórmula I requiere que, cuando **b** y **d** son 1, la suma de **a**, **c** y **e** no puede ser 6 ni 7.

Otra realización de los compuestos de fórmula I requiere que, cuando A, B, D, E, G, T, U, V y W representan un carbono sp^2, R^6 no existe.

Las diarilsulfonilureas preferidas tienen unos valores de IC_{50} inferiores a 50 µM, más preferiblemente inferiores a 1 µM, y muy preferiblemente inferiores a 100 nM.

Son diarilsulfonilureas más preferidas, útiles para los métodos y composiciones del presente invento, los compuestos de fórmula I en que R^1 es un grupo de fórmula II



II

en la que

las líneas discontinuas representan dobles enlaces;

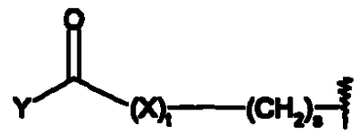
n es 0 ó 1;

A es CR^5, en el que R^5 es hidrógeno o halógeno;

tanto B como E son independientemente CR^5, en el que R^5 es (1) hidrógeno; (2) ciano; (3) halógeno; (4) alquilo(C_1-C_6)

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax : 91 319 3810
Intérprete jurado del idioma inglés

opcionalmente sustituido con uno o dos hidroxilos; (5) cicloalquil(C_3-C_7)aminosulfonilo; (6) alquil(C_1-C_6)aminosulfonilo; (7) un grupo de fórmula III



III

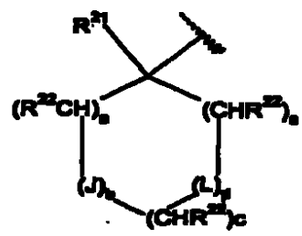
en la que

s es 0;

t es 0; e

Y es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con halógeno; o alcoxi(C_1-C_6)alquilo(C_1-C_6);

(8) un grupo de fórmula V



V

en la que

a es 0 ó 1;

b es 0 ó 1;

c es 1 ó 2;

d es 0 ó 1;

e es 0 ó 1;

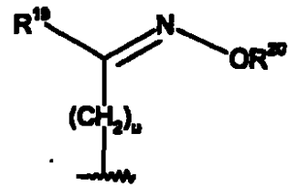
cada uno de J y L es independientemente oxígeno o azufre;

R^{21} es hidrógeno, hidroxilo o alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con halógeno; y

R^{22} es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno, alquil(C_1-C_6)tio, alquil(C_1-C_6)-sulfinilo o alquil(C_1-C_6)sulfonilo;

o (9) un grupo de fórmula IV

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés



IV

en la que

u es 0 ó 1;

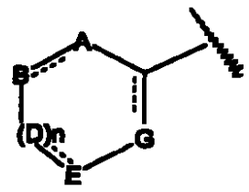
R^{19} es alquilo(C_1-C_6) o trifluorometilo; y

R^{20} es hidrógeno;

D es CR^5, en el que R^5 es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) o halógeno; y

G es CR^5, en el que R^5 es oxígeno, azufre o CR^5 en el que R^5 es hidrógeno o halógeno.

Otras diarilsulfonilureas preferidas, útiles en los métodos y composiciones del presente invento, son compuestos de fórmula I en que R^2 es un grupo de fórmula II



II

en la que

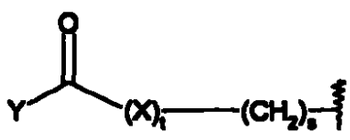
las líneas discontinuas representan dobles enlaces opcionales;

n es 1;

A es CR^5, en el que R^5 es halógeno o alquilo(C_1-C_6);

B es CR^5, en el que R^5 es hidrógeno o halógeno;

D es CR^5, en el que R^5 es hidrógeno, halógeno, ciano o un grupo de fórmula III



III

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

en la que

s es 0;

t es 0; e

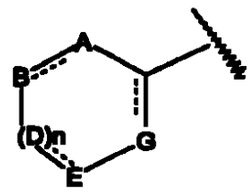
Y es NH_2;

E es CR^5, en el que R^5 es hidrógeno o halógeno; y

G es CR^5, en el que R^5 es halógeno o alquilo(C_1-C_6);

o, cuando tanto A como B, o tanto E como G, son CR^5, los dos grupos R^5 pueden ser considerados junto con los carbonos adyacentes a los que están unidos, para formar un grupo cicloalquilo(C_5-C_6).

Son diarilsulfonilureas preferidas adicionales, útiles para los métodos y composiciones del presente invento, los compuestos de fórmula I cuyo R^1 es un grupo de fórmula II



II

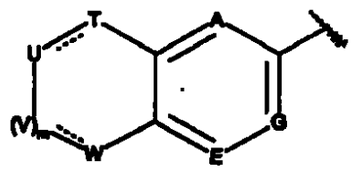
en la que

las líneas discontinuas representan dobles enlaces;

n es 1;

A es CR^5, en el que R^5 es hidrógeno o halógeno;

tanto B como D son CR^5, y los dos grupos R^5 son considerados junto con los carbonos a los que están unidos, para formar un grupo de fórmula VI



VI

en la que

las líneas discontinuas representan dobles enlaces;

m es 0;

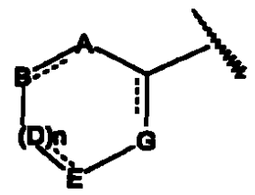
T es oxígeno, nitrógeno o CR^5 en el que R^5 es hidrógeno;

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3814
Intérprete Jurado del idioma inglés

U es CO o CR^5 en el que R^5 es hidrógeno; y

W es nitrógeno o CR^5 en el que R^5 es hidrógeno.

Otras diarilsulfonilureas de fórmula I preferidas, útiles en los métodos y composiciones del presente invento, son aquéllas en que R^2 es un grupo de fórmula II



II

en la que

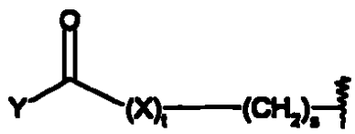
las líneas discontinuas representan dobles enlaces opcionales;

n es 1;

A es CR^5, en el que R^5 es halógeno o alquilo(C_1-C_6);

B es CR^5, en el que R^5 es hidrógeno o halógeno;

D es CR^5, en el que R^5 es hidrógeno, halógeno, ciano o un grupo de fórmula III



III

en la que

s es 0;

t es 0; e

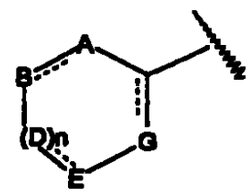
Y es NH_2;

E es CR^5, en el que R^5 es hidrógeno o halógeno; y

G es CR^5, en el que R^5 es halógeno o alquilo(C_1-C_6).

Otras diarilsulfonilureas de fórmula I preferidas, útiles en los métodos y composiciones del presente invento, son aquéllas en que R^2 es un grupo de fórmula II

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Mad
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 38
Intérprete Jurado del idioma inglé



II

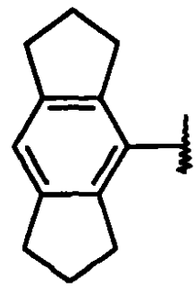
en la que

las líneas discontinuas representan dobles enlaces opcionales;

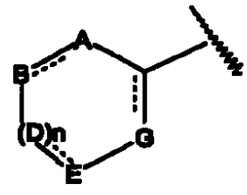
n es 1; y

tanto A como B, o tanto E como G, son CR^5, y los dos grupos R^5, considerados junto con los carbonos adyacentes a los que están unidos, forman un grupo cicloalquilo(C_5-C_6).

Son diarilsulfonilureas de fórmula I particularmente preferidas, útiles en los métodos y composiciones del presente invento, aquéllas en que R^2 es un grupo de fórmula



Otras diarilsulfonilureas de fórmula I preferidas, útiles en los métodos y composiciones del presente invento, son aquéllas en que R^1 es un grupo de fórmula II



II

en la que

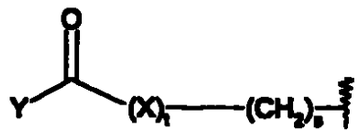
las líneas discontinuas representan dobles enlaces;

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

n es 0 ó 1;

A es CR^5, en el que R^5 es hidrógeno o halógeno; y

tanto B como E son independientemente CR^5, en el que R^5 es hidrógeno; ciano; halógeno; alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno o dos hidroxilos; cicloalquil(C_3-C_7)-aminosulfonilo; alquil(C_1-C_6)aminosulfonilo; un grupo de fórmula III



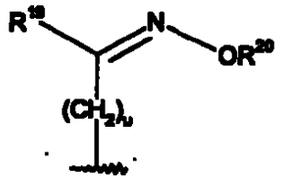
III

en la que

s es 0; y

t es 0;

o un grupo de fórmula IV



IV

en la que

u es 0 ó 1;

R^{19} es alquilo(C_1-C_6) o trifluorometilo; y

R^{20} es hidrógeno;

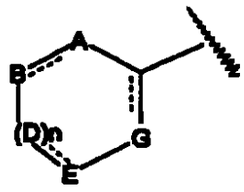
D es CR^5, en el que R^5 es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) o halógeno; y

G es CR^5, en el que R^5 es oxígeno, azufre o CR^5 en el que R^5 es hidrógeno o halógeno.

Otras diarilsulfonilureas de fórmula I preferidas, útiles en los métodos y composiciones del presente invento, son aquéllas en que R^2 es un grupo de fórmula II

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

38



II

en la que

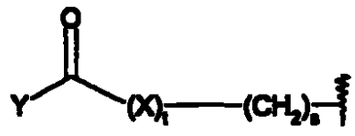
las líneas discontinuas representan dobles enlaces opcionales;

n es 1;

A es CR^5, en el que R^5 es halógeno o alquilo(C_1-C_6);

B es CR^5, en el que R^5 es hidrógeno o halógeno;

D es CR^5, en el que R^5 es hidrógeno, halógeno, ciano o un grupo de fórmula III



III

en la que

s es 0;

t es 0; e

Y es NH_2;

E es CR^5, en el que R^5 es hidrógeno o halógeno; y

G es CR^5, en el que R^5 es halógeno o alquilo(C_1-C_6);

o, cuando tanto A como B, o tanto E como G, son CR^5, los dos grupos R^5 pueden ser considerados junto con los carbonos adyacentes a los que están unidos, para formar un grupo cicloalquilo(C_5-C_6).

Las especies particulares de diarilsulfonilureas que son útiles en las composiciones y métodos del presente invento pueden ser seleccionadas del grupo que consiste en:

1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-furano-2-sulfonil]-urea;

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

1-(2,6-diisopropil-fenil)-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)--furano-2-sulfonil]-urea;

1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-4-aza-s-indacen-8-il)-3-[4-(1--hidroxi-1-metil-etil)-furano-2-sulfonil]-urea;

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-[3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-bencenosulfonil]-urea;

1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-tiofeno-2-sulfonil]-urea;

1-(4-[1,3]dioxolan-2-il-furano-2-sulfonil)-3-(1,2,3,5,-6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-urea;

1-(2,6-diisopropil-fenil)-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)--tiofeno-2-sulfonil]-urea;

1-(4-acetil-tiofeno-2-sulfonil)-3-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-urea;

1-(1H-benzoimidazol-5-sulfonil)-3-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-urea;

1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-tiofeno-2-sulfonil]-urea;

1-(8-cloro-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-3-[4--(1-hidroxi-1-metil-etil)-furano-2-sulfonil]-urea;

1-(4-acetil-furano-2-sulfonil)-3-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-urea;

1-(8-fluoro-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-3-[4--(1-hidroxi-1-metil-etil)-furano-2-sulfonil]-urea;

1-(4-fluoro-2,6-diisopropil-fenil)-3-[3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-bencenosulfonil]-urea;

1-(6-fluoro-1H-benzoimidazol-5-sulfonil)-3-(1,2,3,5,6,7--hexahidro-s-indacen-4-il)-urea;

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-(1H-indol-6-sulfonil)-urea;

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-(5-fluoro-1H-indol--6-sulfonil)-urea;

1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-3-(1H-indol-6--sulfonil)-urea;

Esther González García
o/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

1-(5-fluoro-1H-indol-6-sulfonil)-3-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-5-indacen-4-il)-urea;

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-[2-fluoro-5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-bencenosulfonil]-urea;

3-[3-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-ureidosulfonil]-N--metil-bencenosulfonamida;

1-[2-fluoro-5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)bencenosulfonil]-3-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-indacen-4-il)-urea;

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-(2-fluoro-5-oxiranilbencenosulfonil)-urea;

1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-3-(2-fluoro-5--oxiranilbencenosulfonil)-urea; y

3-[3-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-ureidosulfonil]-N-metil-bencenosulfonamida.

Entre las diarilsulfonilureas útiles en las composiciones y métodos del presente invento, son especies particularmente preferidas:

1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-furano-2-sulfonil]-urea;

1-(2,6-diisopropil-fenil)-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)--furano-2-sulfonil]-urea;

4-cloro-2,6-diisopropil-fenil-3-[4-(1-hidroxi-1-metil--etil)-furano-2-sulfonil]-urea;

1,2,3,5,6,7-hexahidro-4-aza-s-indacen-8-il-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-furano-2-sulfonil]-urea;

8-cloro-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-furano-2-sulfonil]-urea;

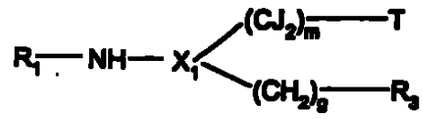
8-fluoro-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il-3-[4-(1--hidroxi-1-metil-etil)-furano-2-sulfonil]-urea; y

4-fluoro-2,6-diisopropil-fenil-3-[4-(1-hidroxi-1-metil--etil)-furano-2-sulfonil]-urea.

Otra clase de inhibidores del procesamiento y la liberación de Il-1, útiles en los métodos y composiciones del presente invento, son los inhibidores de ICE. En particu-

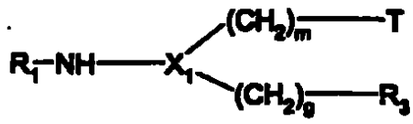
Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del Idioma inglés

lar, los inhibidores de ICE preferidos son compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, seleccionados del grupo que consiste en



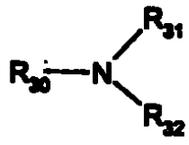
(1)

en el que g, J, m, R_1, R_3, T, y X_1 son como se definieron en la Patente de EE.UU. nº 5.847.135;



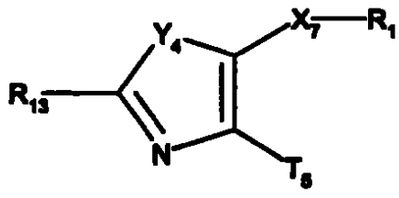
(2)

en el que g, m, R_1, R_3, T, y X_1 son como se definieron en la Patente de EE.UU. nº 5.656.627;



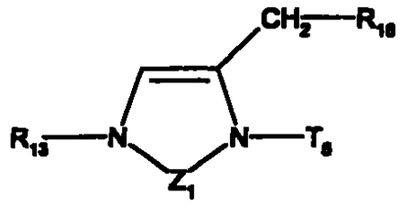
(3)

en el que R_{30}, R_{31} y R_{32} son como se definieron en la Patente de EE.UU. nº 5.656.627;



(4)

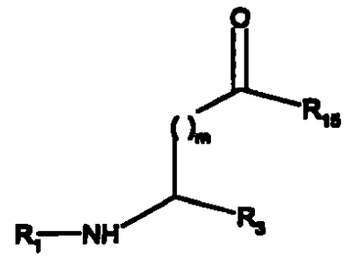
en el que Y_4, R_1, R_{13}, T_5, y X_7 son como se definieron en la Patente de EE.UU. nº 5.656.627;



(5)

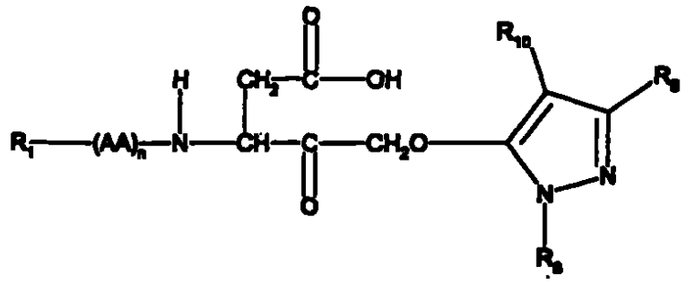
Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

en el que R_{13}, R_{16}, T_5, y Z_1 son como se definieron en la Patente de EE.UU. nº 5.656.627;



(6)

en el que m, R_1, R_3, y R_{15} son como se definieron en la Patente de EE.UU. nº 5.874.424;



(7)

en el que

n es 0-2;

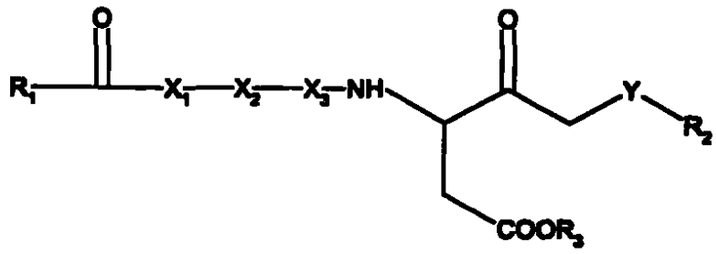
AA es independientemente L-valina o L-alanina;

R_1 es seleccionado del grupo que consiste en N-[4-(N,N-dimetilaminometil)]benzoilo, N-benciloxicarbonilo, N-metil-N-[4-(piridil)metilo], N-[4-(piridil)metil]carbonilo, N-3-(piperidinopropionilo), N-[4-(morfolinoetoxi)benzoilo], N-2-(quinuclidinil)carbonilo, N-(3-piridil)metoxicarbonilo, N-(2-piridil)metoxicarbonilo, N-metil-N-bencilcarbonilo, N-metil-N-[2-(4-piridil)etil]carbonilo, y N-(N-fenilpiperazino)carbonilo; y

cada uno de R_8, R_9 y R_{10} es independientemente hidrógeno, alquilo inferior, metilo sustituido con halógeno, carbalcoxilo, bencilo, fenilo, o fenilo monosustituido o disustituido

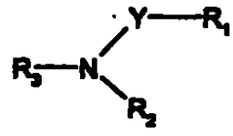
Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax : 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

con flúor, nitro, metoxilo, cloro, trifluorometilo o metanosulfonilo;



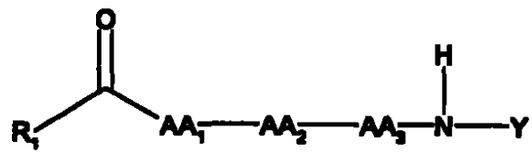
(8)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en que R_1, R_2, R_3, X_1, X_2, y X_3 son como se definieron en la Patente de EE.UU. nº 5.866.545;



(9)

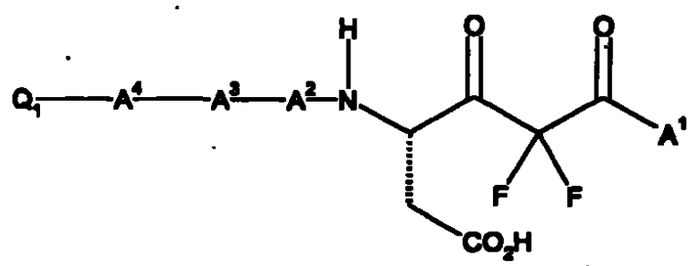
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en que Y es CO o SO_2; R_1 es independientemente seleccionado entre alquilo, haloalquilo, y alcoxialquilo; R_2 es H, alquilo, (CH_2)-alquenilo, aralquilo, heteroaralquilo, carboxialquilo, cianoalquilo, arilo, o heteroarilo; y R_3 es H, alquilo, (CH_2)-alquenilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo o heteroarilo;



(10)

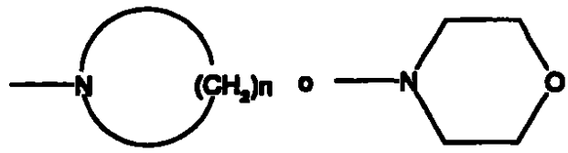
en el que AA_1, AA_2, AA_3, R_1, e Y son como se definieron en la Patente de EE.UU. nº 5.434.248;

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés



(11)

y las sales básicas farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que A^1 es L-Pro--NR^1R^2 o --NR^1R^2 en los que R^1 y R^2 son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) y bencilo; o R^1 y R^2 son considerados junto con el nitrógeno al que están unidos y forman



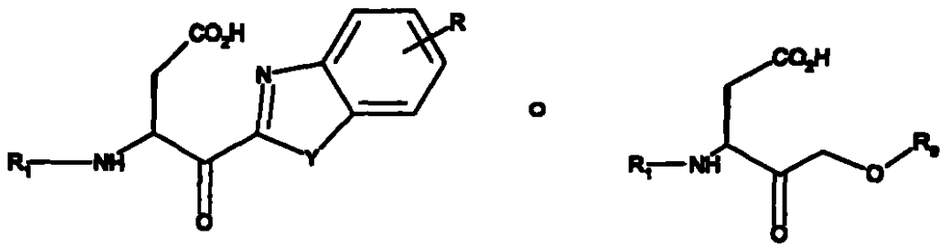
en el que n es un número entero de 2 a 6;

A^2 es seleccionado del grupo que consiste en L-His, L--Cys, L-Cys(Me), L-Phe, L-Phe-R^3, L-Val, L-Ala, L-Ile, L-Leu y L-Tyr; A^3 es seleccionado del grupo que consiste en L-Val, L-Leu, L-Ile, L-Tyr, L-Phe y L-Phe-R^3; A^4 es seleccionado del grupo que consiste en un enlace covalente, L-Phe, L-Phe-R^3, L-Tyr y L-Leu; en los que R^3 está unido al anillo aromático de la fenilalanina y, para cada caso, es seleccionado del grupo que consiste en alquilo(C_1-C_6), alcoxilo(C_1-C_6), bencilo, flúor, trifluorometilo y cloro; y Q^1 es seleccionado del grupo que consiste en t-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, fenilcarbonilo, y R^4CO, en el que R^4 es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) o bencilo;

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

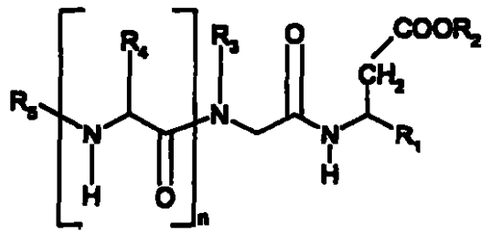
45

(12)



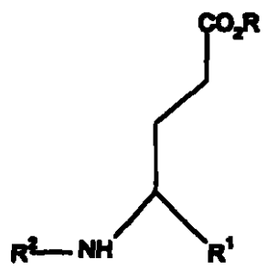
en el que Y, R, R_1, y R_9 son como se definieron en la Patente de EE.UU. nº 5.716.929;

(13)



en el que R_1-R_5 son como se definieron en la Patente de EE.UU. nº 5.843.904;

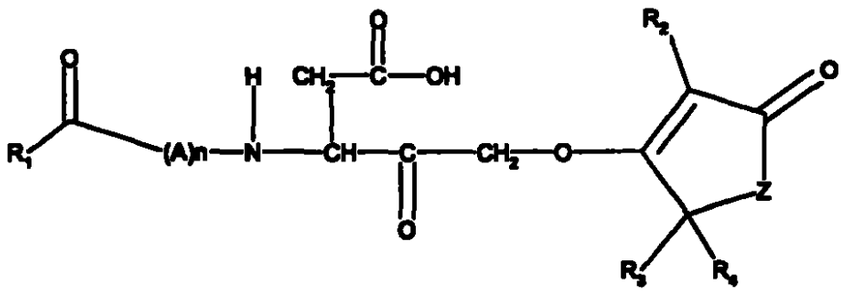
(14)



en el que R, R^1, y R^2 son como se definieron en la Patente de EE.UU. nº 5.744.451;

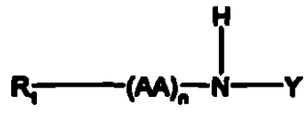
Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

(15)



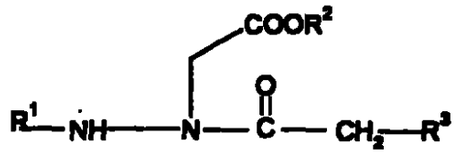
en el que A, n, R_1-R_4, y Z son como se definieron en la Patente de EE.UU. nº 5.462.939;

(16)



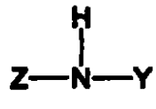
en el que AA, n, R_1, e Y son como se definieron en la Patente de EE.UU. nº 5.843.905;

(17)



en el que R^1-R^3 son como se definieron en la Patente de EE.UU. nº 5.565.430;

(18)



en el que Z, N, e Y son como se definieron en la Patente de EE.UU. nº 5.639.745;

(19) un inhibidor como el descrito en la Patente de EE.UU. nº 5.756.466, que comprende:

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 38
Intérprete Jurado del idioma inglés

(a) unos restos enlazantes de hidrógeno primero y segundo, cada uno de los cuales es capaz de formar un enlace de hidrógeno con un átomo diferente de la cadena principal de ICE, átomo de la cadena principal que es seleccionado del grupo que consiste en el oxígeno carbonílico de Arg-341, el grupo --NH-- amídico de Arg-341, el oxígeno carbonílico de Ser-339, y el grupo --NH-- amídico de Ser-339;

(b) unos restos moderadamente hidrófobos primero y segundo, cada uno de los cuales es capaz de asociarse con una cavidad ligante diferente de ICE cuando el inhibidor está unido a la misma, cavidad ligante que es seleccionada del grupo que consiste en la cavidad ligante P2, la cavidad ligante P3, la cavidad ligante P4, y la cavidad ligante P'; y

(c) un resto electronegativo que comprende uno o más átomos electronegativos, átomos que están unidos al mismo átomo o a átomos adyacentes del resto, y resto que es capaz de formar uno o más enlaces de hidrógeno o puentes salinos con residuos de la cavidad ligante P1 de ICE;

en el que los restos enlazantes de hidrógeno primero y segundo de (a), los restos moderadamente hidrófobos primero y segundo de (b) y el resto electronegativo de (c) son capaces de formar dichos enlaces de hidrógeno de (a), dichas asociaciones con las diferentes cavidades ligantes de (b) y dichos enlaces de hidrógeno o puentes salinos de (c), respectivamente, con dichos átomos de la cadena principal, dichas cavidades ligantes o dichos residuos de ICE al mismo tiempo; y en el que, cuando dicho inhibidor está unido a ICE, se satisfacen al menos dos de las cuatro condiciones d) a g) siguientes:

d) uno de dichos restos moderadamente hidrófobos se asocia con la cavidad ligante P2 de ICE de tal modo que:

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

1) la distancia del centro de masa del resto moderadamente hidrófobo en la cavidad ligante P2 al oxígeno carbonílico de Arg-341 de ICE es entre aproximadamente 71 nm y aproximadamente 125 nm;

2) la distancia del centro de masa del resto moderadamente hidrófobo en la cavidad ligante P2 al nitrógeno amídico de Arg-341 de ICE es entre aproximadamente 60 nm y aproximadamente 120 nm; y

3) la distancia del centro de masa del resto moderadamente hidrófobo en la cavidad ligante P2 al oxígeno carbonílico de Ser-339 de ICE es entre aproximadamente 37 nm y aproximadamente 95 nm;

e) uno de dichos restos moderadamente hidrófobos se asocia con la cavidad ligante P3 de ICE de tal modo que:

1) la distancia del centro de masa del resto moderadamente hidrófobo en la cavidad ligante P3 al oxígeno carbonílico de Arg-341 de ICE es entre aproximadamente 39 nm y aproximadamente 95 nm;

2) la distancia del centro de masa del resto moderadamente hidrófobo en la cavidad ligante P3 al nitrógeno amídico de Arg-341 de ICE es entre aproximadamente 54 nm y aproximadamente 110 nm; y

3) la distancia del centro de masa del resto moderadamente hidrófobo en la cavidad ligante P3 al oxígeno carbonílico de Ser-339 de ICE es entre aproximadamente 70 nm y aproximadamente 130 nm;

f) uno de dichos restos moderadamente hidrófobos se asocia con la cavidad ligante P4 de ICE de tal modo que:

1) la distancia del centro de masa del resto moderadamente hidrófobo en la cavidad ligante P4 al oxígeno carbonílico de Arg-341 de ICE es entre aproximadamente 45 nm y aproximadamente 75 nm;

2) la distancia del centro de masa del resto moderadamente hidrófobo en la cavidad ligante P4 al nitró-

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 38 10
Intérprete Jurado del idioma inglés

geno amídico de Arg-341 de ICE es entre aproximadamente 55 nm y aproximadamente 85 nm; y

3) la distancia del centro de masa del resto moderadamente hidrófobo en la cavidad ligante P4 al oxígeno carbonílico de Ser-339 de ICE es entre aproximadamente 80 nm y aproximadamente 110 nm; y

g) uno de dichos restos moderadamente hidrófobos se asocia con la cavidad ligante P' de ICE de tal modo que:

1) la distancia del centro de masa del resto moderadamente hidrófobo en la cavidad ligante P' al oxígeno carbonílico de Arg-341 de ICE es entre aproximadamente 110 nm y aproximadamente 160 nm;

2) la distancia del centro de masa del resto moderadamente hidrófobo en la cavidad ligante P' al nitrógeno amídico de Arg-341 de ICE es entre aproximadamente 100 nm y aproximadamente 150 nm; y

3) la distancia del centro de masa del resto moderadamente hidrófobo en la cavidad ligante P' al oxígeno carbonílico de Ser-339 de ICE es entre aproximadamente 80 nm y aproximadamente 120 nm;

en el que los restos enlazantes de hidrógeno primero y segundo comprenden un grupo cíclico polisustituido que tiene entre tres y siete sustituyentes, y en el que el resto moderadamente hidrófobo que es capaz de asociarse con la cavidad ligante P4 no es

4-(dimetilaminometil)fenilo, bencilo, fenilo, 4-(carboximetiltio)fenilo, 4-(carboxietiltio)fenilo, isobutilo, 4(carboxietil)fenilo, 4-(N-morfolinometil)fenilo, 4-[(N-metilpiperazino)metil]fenilo, 4-[N-(2-metil)imidazolilmetil]fenilo, 5-benzoimidazol, 5-benzotriazol, N-carboboetoxi-5-benzotriazol, N-carboetoxi-5-benzoimidazol, 4-carboxipropilfenilo, 4-carboximetoxifenilo, 2-fluorofenilo, isopropilo ni 5-tiometilfenilo;

Esther González García
o/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

(20) 2,6-diclorobenzoiloximetil-cetona del ácido N-{2-[5--benciloxicarbonilamino-6-oxo-2-(4-fluorofenil)-1,6-dihidro-1-pirimidinil]acetoil}-L-aspártico [5.670.494];

(21) 2,6-diclorobenzoiloximetil-cetona del ácido N-{2-[5--tiometil-benzoilamino-6-oxo-2-(4-fluorofenil)-1,6-dihidro-1-pirimidinil]acetoil}-L-aspártico;

(22) difenilfosfinoximetil-cetona del ácido N-{2-[5-benciloxicarbonilamino-6-oxo-2-(4-fluorofenil)-1,6-dihidro-1--pirimidinil]acetoil}-L-aspártico;

(23) 5-[1-(4-clorofenil)-3-trifluorometil]pirazoloximetil--cetona del ácido N-{2-[5-benciloxicarbonilamino-6--oxo-2-(4-fluorofenil)-1,6-dihidro-1-pirimidinil]-acetoil}-L-aspártico;

(24) 5-(3-fenil)cumariniloximetil-cetona del ácido N-{2-[5--benciloxicarbonilamino-6-oxo-2-(4-fluorofenil)-1,6-dihidro-1-pirimidinil]acetoil}-L-aspártico;

(25) 5-(1-fenil-3-fluorometil)-pirazoloximetil-cetona del ácido N-{2-[5-benciloxicarbonilamino-6-oxo-2-(4-fluorofenil)-1,6-dihidro-1-pirimidinil]acetoil}-L-aspártico;

(26) 5-(1-fenil-3-trifluorometil)pirazoloximetil-cetona del ácido N-[2-(5-isopropiloxicarbonilamino-6-oxo-2-fenil--1,6-dihidro-1-pirimidinil)acetoil]-L-aspártico;

(27) 5-(1-fenil-3-trifluorometil)pirazoloximetil-cetona del ácido N-{2-[5-benciloxicarbonilamino-6-oxo-2-(3-piridinil)-1,6-dihidro-1-pirimidinil]acetoil}-L-aspártico;

(28) 5-(1-fenil-3-trifluorometil)pirazoloximetil-cetona del ácido N-{2-[5-benciloxicarbonilamino-6-oxo-2-(2-tienil)-1,6-dihidro-1-pirimidinil]acetoil}-L-aspártico;

(29) 5-(1-fenil-3-trifluorometil)pirazoloximetil-cetona del ácido N-[2-(5-benciloxicarbonilamino-6-oxo-2-metil-1,6--dihidro-1-pirimidinil)acetoil]-L-aspártico;

(30) 5-[1-(2-piridinil)-3-trifluorometil]pirazoloximetil-cetona del ácido N-{2-[5-benciloxicarbonilamino-6-oxo-2-

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

-(2-tienil)-1,6-dihidro-1-pirimidinil]acetoil}-L-aspártico;

(31) 5-[1-(4-clorofenil)-3-trifluorometil]pirazoloximetil-cetona del ácido N-{2-[5-benciloxicarbonilamino-6-oxo-2--(2-tienil)-1,6-dihidro-1-pirimidinil]acetoil}-L-aspártico;

(32) 2,6-diclorobenzoiloximetil-cetona del ácido N-{2-[5--benciloxicarbonilamino-6-oxo-2-(2-tienil)-1,6-dihidro--1-pirimidinil]acetoil}-L-aspártico;

(33) aldehído del ácido N-{2-[5-benciloxicarbonilamino-6--oxo-2-(2-tienil)-1,6-dihidro-1-pirimidinil]acetoil}-L--aspártico;

(34) ácido gamma-pirona-3-acético; y

(35) una lactama biciclica-fusionada seleccionada del grupo que consiste en 2,6-diclorobenzoiloximetil-cetona del ácido {9-(benciloxicarbonilamino)octahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepina-1-formoil}-L-aspártico, 2,6-diclorobenzoiloximetil-cetona del ácido {9-(4-dimetilaminometil)-benzoilamino)octahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a]-[1,2]diazepina-1-formoil}-L-aspártico, 2,6-diclorobenzoiloximetil-cetona del ácido {9-[N-(4-metilpiperazino)metil]-benzoilamino)octahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]-diazepina-1-formoil}-L-aspártico, 2,6-diclorobenzoiloximetil-cetona del ácido {9-[4-(N-metilpiperazinilmetil)benzoilamino]octahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepina-1-formoil}-L-aspártico, 2,6-diclorobenzoiloximetil-cetona del ácido {9-(4-[N-(2-metil)imidazolilmetil]benzoilamino)octahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepina-1-formoil}-L-aspártico, 2,6-diclorobenzoiloximetil-cetona del ácido {9-(5-bencimidazoilamino)octahidro-6,10-dioxo-6H--piridazino[1,2a][1,2]diazepina-1-formoil}-L-aspártico, 2,6--diclorobenzoiloximetil-cetona del ácido {9-(5-benzotriazoilamino)octahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]-diazepina-1-formoil}-L-aspártico, 2,6-diclorobenzoiloxime-

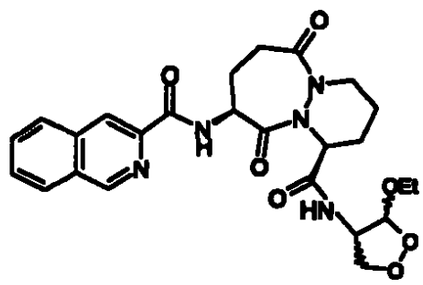
Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Inglés

til-cetona del ácido {9-(N-carboetoxi-5-benzotriazoilamino)octahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepina-1-formoil}-L-aspártico, 2,6-diclorobenzoiloximetil-cetona del ácido {9-(N-carboetoxi-5-benzoimidazoilamino)octahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepina-1-formoil}-L-aspártico, 2,6-diclorobenzoiloximetil-cetona del ácido {9-(benciloxicarbonilamino)octahidro-10-oxo-6H-piridazino[1,2a]-[1,2]diazepina-1-formoil}-L-aspártico, 5-[1-(4-clorofenil)-3-trifluorometil)pirazoloximetil-cetona del ácido {9-(4-dimetilaminometil)benzoilamino)octahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepina-1-formoil}-L-aspártico, 5-(1-fenil-3-trifluorometil)pirazoloximetil-cetona del ácido {9-(benciloxicarbonilamino)octahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a]-[1,2]diazepina-1-formoil}-L-aspártico, 5-[1-(4-clorofenil)-3-trifluorometil)pirazoloximetil-cetona del ácido {9-(benciloxicarbonilamino)octahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino-[1,2a][1,2]diazepina-1-formoil}-L-aspártico, 5-[1-(2-piridinil)-3-trifluorometil)pirazoloximetil-cetona del ácido {9-(benciloxicarbonilamino)octahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepina-1-formoil}-L-aspártico, 5-[1-(4-clorofenil)-3-trifluorometil)pirazoloximetil-cetona del ácido {9-(benzoilamino)octahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a]-[1,2]diazepina-1-formoil}-L-aspártico, 5-[1-(4-clorofenil)-3-trifluorometil)pirazoloximetil-cetona del ácido {9-(4-carboximetiltio)benzoilamino)octahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepina-1-formoil}-L-aspártico, 5-[1-(4-clorofenil)-3-trifluorometil)pirazoloximetil-cetona del ácido {9-(4-carboxietiltio)benzoilamino)octahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepina-1-formoil}-L-aspártico, 5-[1-(4-clorofenil)-3-trifluorometil)pirazoloximetil-cetona del ácido {9-(isobutiloxicarbonilamino)octahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepina-1-formoil}-L-aspártico, 5-[1-(4-clorofenil)-3-trifluorometil)pirazoloximetil-cetona del ácido {9-(4-carboxietilbenzoilamino)octahidro-6,10-dioxo-6H-

Esther González García
o/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

-piridazino[1,2a][1,2]diazepina-1-formoil}-L-aspártico, 5--[1-(4-clorofenil)-3-trifluorometil)pirazoloximetil-cetona del ácido {9-(4-carboxipropil)benzoilamino)octahidro-6,10--dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepina-1-formoil}-L-aspártico, 5-[1-(4-cloro-2-piridinil)-3-trifluorometil)pirazoloximetil-cetona del ácido {9-(benciloxicarbonilamino)octahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepina-1-formoil}-L-aspártico, 5-[1-(2-piridinil)-3-trifluorometil)pirazoloximetil-cetona del ácido {9-(4-dimetilaminometil)-benzoilamino)octahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a]-[1,2]diazepina-1-formoil}-L-aspártico, aldehído del ácido {9-benciloxicarbonilamino)octahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepina-1-formoil}-L-aspártico, aldehído del ácido {9-benzoilamino)octahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino-[1,2a][1,2]diazepina-1-formoil}-L-aspártico, aldehído del ácido {9-(4-carboximetoxi)benzoilamino)octahidro-6,10-dioxo--6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepina-1-formoil}-L-aspártico, aldehído del ácido {9-(2-fluorobenzoilamino)octahidro-6,10--dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepina-1-formoil}-L-aspártico, aldehído del ácido {9-(2-piridinoilamino)octahidro--6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepina-1-formoil}-L--aspártico, y aldehído del ácido {9-[N-(4-metilpiperazino)-metil]benzoilamino)octahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino-[1,2a][1,2]diazepina-1-formoil}-L-aspártico.

Un inhibidor de ICE preferido, útil en las composiciones y métodos del presente invento, es Vertex VX740, cuyas síntesis y actividad se describen con detalle en la Patente de EE.UU. nº 5.874.424. VX740 tiene la estructura:



Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

54

Todas las Patentes de EE.UU. mencionadas en los párrafos precedentes se incorporan por referencia en sus totalidades a todos los efectos, como si aquí se expusieran completamente.

Los métodos y las composiciones del presente invento se dirigen al tratamiento y la profilaxis de estados morbosos mediados por Il-1 en animales mamíferos. Aunque cualquier animal mamífero que padezca estados morbosos mediados por Il-1 puede ser tratado usando las composiciones y los métodos del presente invento, el animal mamífero es preferiblemente un ser humano. En consecuencia, para las composiciones y los métodos del presente invento, el polipéptido Il-1ra preferido es Il-1ra humano.

Aunque los métodos y las composiciones del presente invento son útiles para el tratamiento de cualquier estado morboso mediado por Il-1, el estado morboso mediado por Il-1 es preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en enfermedades cerebrales mediadas por citoquinas, tales como la enfermedad de Alzheimer; enfermedades inflamatorias tales como inflamaciones aguda y crónica y artritis reumatoide; enfermedades degenerativas del cartílago, tales como osteoartritis; enfermedades del tejido conjuntivo tales como esclerodermia o enfermedades pulmonares fibrosantes tales como fibrosis pulmonar intersticial; enfermedad inflamatoria intestinal; enfermedades oculares inflamatorias tales como iritis y uveitis; enfermedades autoinmunes; meningitis; salpingitis; shock séptico; coagulación intravascular diseminada; síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto; colangitis; colitis; encefalitis; endocarditis; glomerulonefritis; hepatitis; miocarditis; pancreatitis; pericarditis; daño por reperfusión; vasculitis; hipersensibilidades aguda y diferida; rechazo de injertos; síndrome del injerto frente al huésped; enfermedades periodontales; cirrosis; esclerosis sistémica; formación de queloides; tumores que producen Il-1 como

Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del Idioma Inglés

un factor de crecimiento autocrino; caquexia; daño por percusión; depresión, aterosclerosis; y osteoporosis.

Las enfermedades autoinmunes, y, particularmente, las enfermedades autoinmunes seleccionadas del grupo que consiste en diabetes mellitus de Tipo 1 y esclerosis múltiple, son estados morbosos para los que los métodos y las composiciones son particularmente útiles

El presente invento proporciona también composiciones farmacéuticas que comprenden un polipéptido Il-1ra o una variante del mismo, un agente no esteroide que inhibe el procesamiento y la liberación de Il-1, y uno o más ingredientes seleccionados del grupo que consiste en un vehículo farmacéuticamente aceptable, un excipiente farmacéuticamente aceptable, un agente humectante, un agente tampón, un agente emulsivo y un agente aglutinante.

El presente invento proporciona también un conjunto que comprende un polipéptido Il-1ra o una variante del mismo, y un agente no esteroide que inhibe el procesamiento y la liberación de Il-1, en uno o más recipientes.

III. DEFINICIONES

"Agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1" se refiere a cualquier sustancia que evita el procesamiento y la liberación de citoquinas Il-1 posteriormente a la traducción, tal como la evitación de la escisión de las procitoquinas de 31 kDa que son precursoras de las citoquinas maduras carboxi-terminales de 17 kDa, o la evitación de la liberación de las citoquinas maduras en los fluidos celulares y/o extracelulares. Los inhibidores de ICE, los inhibidores de caspasa y los inhibidores del procesamiento de Il-1 posterior a la traducción son ejemplos de dichos inhibidores.

"Polipéptido" se refiere a cualquier péptido o proteína que comprende dos o más aminoácidos unidos entre sí por enlaces peptídicos o enlaces peptídicos modificados; es

Esther González García
o/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

56

decir, isósteros peptídicos. "Polipéptido" se refiere tanto a cadenas cortas, comúnmente denominadas péptidos, oligopéptidos u oligómeros, como a cadenas más largas, generalmente denominadas proteínas. Los polipéptidos pueden contener aminoácidos distintos de los 20 aminoácidos génicamente codificados. Los "polipéptidos" incluyen secuencias de aminoácidos modificadas mediante procesos naturales, tales como el procesamiento posterior a la traducción, o mediante técnicas de modificación químicas que son bien conocidas en este campo técnico. Dichas modificaciones son bien descritas en textos básicos y en monografías más detalladas, así como en una voluminosa bibliografía de investigación. Las modificaciones pueden producirse en cualquier parte de un polipéptido, incluyendo la cadena principal del péptido, las cadenas laterales de los aminoácidos, y los extremos amínico y carboxílico. Se apreciará que el mismo tipo de modificación puede estar presente con grados iguales o variables en varios sitios de un polipéptido dado. Además, un polipéptido dado puede contener muchos tipos de modificaciones. Los polipéptidos pueden ser ramificados como resultado de ubiquitinación, y pueden ser cíclicos, con o sin ramificación. Los polipéptidos cíclicos, ramificados, y cíclicos ramificados pueden ser el resultado de procesos naturales posteriores a la traducción, o pueden ser preparados mediante métodos sintéticos. Las modificaciones incluyen acetilación, acilación, ADP-ribosilación, amidación, fijación covalente de flavina, fijación covalente de un grupo hemo, fijación covalente de un nucleotido o un derivado nucleotídico, fijación covalente de un lípido o un derivado lipídico, fijación covalente de fosfatidilinositol, reticulación, ciclación, formación de enlaces disulfuro, desmetilación, formación de reticulaciones covalentes, formación de cistina, formación de piroglutamato, formilación, gamma-carboxilación, glicosilación, formación de anclajes de glicosil-fosfatidilinositol (GPI; del inglés, glycosyl phos-

Esther González García
o/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax : 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

57

phatidylinositol), hidroxilación, yodación, metilación, miristoilación, oxidación, procesamiento proteolítico, fosforilación, prenilación, racemización, selenoilación, sulfatación, adición de aminoácidos a proteínas mediada por RNA de transferencia, tal como la arginilación, y ubiquitinación; véanse, por ejemplo, PROTEINS-STRUCTURE AND MOLECULAR PROPERTIES (Estructura y Propiedades Moleculares de las Proteínas), 2ª edición, T. E. Creighton, W. H. Freeman and Company, New York, EE.UU., 1.993; F. Wold, *Posttranslational Protein Modifications: Perspectives and Prospects* (Modificaciones Proteicas Posteriores a la Traducción: Perspectivas y Posibilidades), páginas 1-12 de POSTTRANSLATIONAL COVALENT MODIFICATION OF PROTEINS (Modificación Covalente de Proteínas Posterior a la Traducción), compilado por B. C. Johnson, Academic Press, New York, EE.UU., 1.983; Seifter et al., "Analysis for protein modifications and nonprotein cofactors" (Análisis de Modificaciones Proteicas y de Cofactores no Proteicos), Meth. Enzymol. (1.990) 182: 626-646; y Rattan et al., "Protein Synthesis: Posttranslational Modifications and Aging" (Síntesis Proteica: Modificaciones Posteriores a la Traducción y Envejecimiento), Ann. NY. Acad. Sci. (1.992) 663: 48-62.

Como aquí se usa el término, "variante" es un polipéptido que difiere de un polipéptido de referencia pero que conserva propiedades esenciales. Una variante típica de un polipéptido difiere de otro polipéptido de referencia en su secuencia de aminoácidos. Generalmente, las diferencias se limitan a que la secuencia del polipéptido de referencia y la de la variante son muy similares en conjunto, e idénticas en muchas regiones. Una variante y un polipéptido de referencia pueden diferir en sus secuencias de aminoácidos por una o más sustituciones, adiciones o deleciones en cualquier combinación. Un resto de aminoácido sustituido o insertado puede ser o no un resto codificado por el código genético. Una variante de un polipéptido puede estar presente en la naturaleza o

Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

puede ser una variante de la que no se sepa que esté presente en la naturaleza. Las variantes de polinucleotidos y polipéptidos no presentes en la naturaleza pueden prepararse mediante técnicas de mutagénesis o mediante síntesis directa.

La "identidad" es una medida de la identidad de secuencias de nucleotidos o secuencias de aminoácidos. En general, las secuencias son alineadas para que se obtenga la mayor correspondencia de orden. La "identidad" tiene *per se* un significado reconocido en la técnica y puede ser calculada usando técnicas publicadas [véanse, por ejemplo, COMPUTACIONAL MOLECULAR BIOLOGY (Biología Molecular Informática), compilado por A. M. Lesk, Oxford University Press, New York, EE.UU., 1.988; BIOCOMPUTING: INFORMATICS AND GENOME PROJECTS (Biocálculos: Informática y Proyectos del Genoma), compilado por D. W. Smith, Academic Press, New York, EE.UU., 1.993; COMPUTER ANALYSIS OF SEQUENCE DATA, PART I (Análisis Informático de Datos sobre Secuencias, Parte I), compilado por A. M. Griffin y H. G. Griffin, Humana Press, New Jersey, EE.UU., 1.994; SEQUENCE ANALYSIS IN MOLECULAR BIOLOGY (El Análisis de Secuencias en Biología Molecular), G. von Heinje, Academic Press, 1.987; y SEQUENCE ANALYSIS PRIMER (Texto Elemental sobre el Análisis de Secuencias), compilado por M. Gribskov y J. Devereux, M. Stockton Press, New York, EE.UU., 1.991]. Aunque existen diversos métodos para medir la identidad entre dos secuencias polinucleotídicas o polipeptídicas, el término "identidad" es bien conocido por los técnicos expertos [H. Carillo y D. Lipton, SIAM J. Applied Math. (1.988) 48: 1.073]. Los métodos comúnmente empleados para determinar la identidad o similitud entre dos secuencias incluyen, pero no se limitan a, los descritos en *Guide to Huge Computers* (Guía para Grandes Ordenadores), compilado por Martin J. Bishop, Academic Press, San Diego, EE.UU., 1.994, y los descritos por H. Carillo y D. Lipton, SIAM J. Applied Math. (1.988) 48: 1.073. Los métodos para determinar la identidad y la simili-

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

tud están codificados en programas informáticos. Los métodos informáticos preferidos para determinar la identidad y la similitud entre dos secuencias incluyen, pero no se limitan a, el conjunto de programas GCS [J. Devereux et al., Nucleic Acids Research (1.984) 12 (1): 387], BLASTP, BLASTN y FASTA [S. F. Atschul et al., J. Molec. Biol. (1.990) 215: 403].

"Administrar conjuntamente" significa administrar un primer agente y, mientras dicho agente se está activando o es aún activo, administrar un segundo agente; cualquiera de los dos agentes puede ser el primero en ser administrado, y los dos agentes pueden ser administrados simultáneamente. Por ejemplo, la administración conjunta de un polipéptido Il-1ra y un agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1 a un animal mamífero puede ser llevada a cabo administrando primero el polipéptido Il-1ra y administrando luego, antes de que el polipéptido Il-1ra alcance, o en el tiempo en que el polipéptido Il-1ra alcanza, su máxima concentración en los fluidos corporales del animal mamífero, un agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1; o administrando primero el agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1 y administrando luego el polipéptido Il-1ra; o administrando el polipéptido Il-1ra junto con el agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1.

Como se usa aquí, el término "alquilo" incluye, a menos que se indique otra cosa, radicales hidrocarbonados monovalentes y saturados que tienen restos lineales, ramificados o cíclicos o combinaciones de los mismos.

Como se usa aquí, el término "alcoxilo" incluye grupos O-alquilo en que "alquilo" es como se definió anteriormente.

Como se usa aquí, el término "cicloalquilo" incluye compuestos hidrocarbonados saturados (C_3-C_{14}), mono-, bi- y tri-cíclicos, opcionalmente sustituidos con de 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo,

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete jurado del idioma inglés

flúor, cloro, trifluorometilo, alcoxilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})-oxilo, trifluorometoxilo, difluorometoxilo y alquilo(C_1-C_6). Preferiblemente, el cicloalquilo está sustituido con hidroxilo.

Como se usa aquí, el término "arilo" incluye, a menos que se indique otra cosa, un radical orgánico procedente de un hidrocarburo aromático por eliminación de un hidrógeno, tal como fenilo o naftilo, opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, trifluorometilo, alcoxilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})oxilo, trifluorometoxilo, difluorometoxilo y alquilo(C_1-C_6).

Como se usa aquí, el término "heteroarilo", especialmente (C_5-C_9), incluye, a menos que se indique otra cosa, un radical orgánico procedente de un compuesto heterocíclico aromático (por ejemplo, un anillo mono- o bi-cíclico de 5 a 9 miembros que contiene uno o más heteroátomos) por eliminación de un hidrógeno, tal como piridilo, furilo, pirrolilo, tienilo, isotiazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, tetrazolilo, pirazinilo, pirimidilo, quinoleilo, isoquinoleilo, benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, pirazolilo, indolilo, isoindolilo, purinilo, carbazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, benzotiazolilo o benzoxazolilo, opcionalmente sustituido con de 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, trifluorometilo, alcoxilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})oxilo, trifluorometoxilo, difluorometoxilo y alquilo(C_1-C_6).

Como se usa aquí, el término "acilo" incluye, a menos que se indique otra cosa, un radical de fórmula general RCO en que R es alquilo, alcoxilo, arilo, arilalquilo, o arilalquiloxilo, siendo los términos "alquilo" y "arilo" como se definieron anteriormente.

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

61

Como se usa aquí, el término "aciloxilo" incluye grupos O-acilo en que "acilo" es como se definió anteriormente.

Como se usa aquí, "incorporación por referencia" significa incorporación no sólo del texto y los gráficos de la referencia, sino también de las preferencias, géneros, subgéneros y realizaciones específica de la referencia.

IV. DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

El presente invento se dirige a métodos y composiciones en que se usan combinaciones de polipéptidos Il-1ra y agentes inhibidores del procesamiento y la liberación de Il-1. Estas combinaciones proporcionan una sinergia inesperada a causa del hecho de que los inhibidores del procesamiento y la liberación reducen la producción de Il-1 en más del 90 por ciento, lo que permite que el antagonismo por parte del Il-1ra bloquee eficazmente la cascada inflamatoria.

Los agentes inhibidores del procesamiento y la liberación de Il-1 que son útiles en las combinaciones del presente invento se describieron anteriormente. Los compuestos de diarilsulfonilurea (DASU) son particularmente útiles entre los agentes inhibidores del procesamiento y la liberación de Il-1 para los métodos y composiciones presentes. Relacionadas con estos compuestos de DASU están las proteínas ligantes de DASU (DBPs; del inglés, DASU Binding Proteins), las cuales median en la actividad inhibidora de citoquinas de estos agentes. Pueden usarse DBPs para explorar fármacos estructuralmente únicos que alteren el procesamiento posterior a la traducción, acoplado a un estímulo. Los compuestos que se unen a las DBPs pueden ser también utilizados como agentes terapéuticos en el tratamiento de trastornos inflamatorios. En la Solicitud de Patente Provisional de EE.UU. nº 60/098.448, presentada el 31 de Agosto de 1.998, que se incorpora aquí por referencia a todos los efectos como si se expusiera completamente, se describen DBPs.

Esther González García
o/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

Más adelante se describen polipéptidos Il-1ra particulares, útiles en la combinación del invento, así como detalles relativos a la preparación de las diarilsulfonilureas que son los agentes inhibidores del procesamiento y la liberación de Il-1 preferidos para el presente invento. Un experto en la técnica reconocerá que el efecto sinérgico de la combinación de un polipéptido Il-1ra y un agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1 se hallará con cualquier combinación de cualquier sustancia que inhiba el procesamiento y la liberación de citoquinas Il-1, y cualquier polipéptido Il-1ra como el anteriormente definido. Por lo tanto, los métodos y las composiciones del presente invento no se limitan a las especies descritas más adelante.

Polipéptidos útiles en el invento

Los polipéptidos Il-1ra y los compuestos análogos son bien conocidos en la técnica, y los expertos en la técnica saben cómo prepararlos y cómo usarlos para el tratamiento de enfermedades. Los polipéptidos útiles en el presente invento incluyen, pero no se limitan a, los descritos en las referencias siguientes.

En las Patentes de EE.UU. nºs 5.872.095, 5.874.561 y 5.824.549 se describen métodos para tratar enfermedades usando proteínas antagonistas del receptor de Il-1, y métodos para generar proteínas antagonistas del receptor de Il-1. Las Patentes de EE.UU. nºs 5.872.095, 5.874.561 y 5.824.549 se incorporan aquí por referencia en sus totalidades a todos los efectos, como si aquí se expusieran completamente.

En la Patente de EE.UU. nº 5.874.561 se describen diversas proteínas antagonistas del receptor de Il-1, así como métodos para prepararlas y métodos terapéuticos en que se utilizan. La Patente de EE.UU. nº 5.874.561 se incorpora aquí por referencia en su totalidad a todos los efectos, como si aquí se expusiera completamente.

63
Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

En la Patente de EE.UU. nº 5.455.330 se describe una clase particular de proteínas antagonistas del receptor de Il-1, así como métodos para prepararlas y métodos terapéuticos en que se utilizan. La Patente de EE.UU. nº 5.455.330 se incorpora aquí por referencia en su totalidad a todos los efectos, como si aquí se expusiera completamente.

En la Patente de EE.UU. nº 5.075.022 se describen la estructura de Il-1ra, propiedades suyas y métodos para prepararlo y, en particular, su correspondiente secuencia de DNA. La Patente de EE.UU. nº 5.075.022 se incorpora aquí por referencia en su totalidad a todos los efectos, como si aquí se expusiera completamente.

Los polipéptidos preferidos que son útiles en el presente invento incluyen el polipéptido de la ID. SEQ. Nº 2 de la Patente de EE.UU. nº 5.863.769, patente que se incorpora aquí por referencia en su totalidad a todos los efectos, como si aquí se expusiera completamente. Se prefiere particularmente el allí descrito polipéptido Il-1ra beta maduro, el cual difiere del Il-1ra humano corriente en que lleva incorporada una metionina N-terminal. Además, son útiles los polipéptidos que tienen al menos un 80 % de identidad con respecto al polipéptido de la ID. SEQ. Nº 2 de la Patente de EE.UU. nº 5.863.769 o a la parte proporcional, y más preferiblemente al menos un 85 % de identidad, y aún más preferiblemente al menos un 90 % de identidad, y aún más preferiblemente al menos un 95 % de identidad, con respecto a la ID. SEQ. Nº 2 de la Patente de EE.UU. nº 5.863.769.

Los polipéptidos Il-1ra beta útiles pueden estar en forma de proteína "madura" o pueden ser parte de una proteína más grande, tal como una proteína de fusión. A menudo es ventajoso incluir una secuencia de aminoácidos adicional que contenga secuencias secretoras o líder, prosecuencias, secuencias que faciliten la purificación, tales como múltiples

Esther González García
o/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

64

restos de histidina, o una secuencia adicional que estabilice durante la producción recombinante.

Por lo tanto, los polipéptidos particularmente útiles en el presente invento incluyen polipéptidos que tienen una secuencia de aminoácidos al menos idéntica a la ID. SEQ. N° 2 de la Patente de EE.UU. n° 5.863.769, o fragmentos de los mismos con al menos un 80 % de identidad con respecto al correspondiente fragmento de la ID. SEQ. N° 2 de la Patente de EE.UU. n° 5.863.769. Preferiblemente, todos estos polipéptidos conservan la actividad biológica del Il-1ra beta, incluyendo la actividad antigénica. En este grupo se incluyen variantes de la secuencia y los fragmentos definidos. Las variantes preferidas son aquéllas que varían del polipéptido de referencia en sustituciones conservadoras de aminoácidos; es decir, aquéllas en que se ha sustituido un resto por otro de características similares. Dichas sustituciones típicas son entre Ala, Val, Leu e Ile; entre Ser y Thr; entre los restos ácidos Asp y Glu; entre Asn y Gln; entre los restos básicos Lys y Arg; o entre los restos aromáticos Phe y Tyr. Se prefieren particularmente las variantes en que varios aminoácidos, 5-10, 1-5 ó 1-2, son sustituidos, suprimidos o añadidos en cualquier combinación.

Los polipéptidos Il-1ra beta que son particularmente útiles en el invento pueden ser preparados de cualquier manera adecuada. Dichos polipéptidos incluyen polipéptidos presentes en la naturaleza aislados, polipéptidos producidos recombinantemente, polipéptidos producidos sintéticamente o polipéptidos producidos mediante una combinación de estos métodos. Los medios para preparar dichos polipéptidos son bien conocidos en la técnica.

Otros polipéptidos preferidos, útiles en el presente invento, incluyen también polipéptidos Il-1ra como los anteriormente descritos y adicionalmente conjugados con uno o más grupos polímeros que protegen al polipéptido Il-1ra de

Esther González García
o/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3410
Intérprete Jurado del idioma inglés

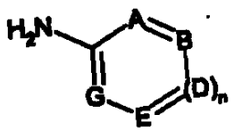
la degradación enzimática que puede tener lugar en el intestino de un animal, en el suero sanguíneo u otro ambiente extracelular de un animal, o dentro de las células de un animal. Los grupos polímeros preferidos, útiles para conjugar Il-1ra para el presente invento, son los llamados reactivos de "pegilación" lineales y ramificados, tales como los descritos en las Patentes de EE.UU. nºs 5.681.811 y 5.932.462, patentes que se incorporan aquí por referencia en sus totalidades a todos los efectos, como si aquí se expusieran completamente. En la Publicación PCT WO 97/28828 también se describe Il-1ra pegilado. Los métodos para conjugar grupos polímeros a proteínas son bien conocidos en la técnica y son descritos, por ejemplo, en las patentes antes expuestas en este párrafo así como en Poly(Ethylene Glycol) Chemistry: Biotechnical and Biomedical Applications (Química del Polietilenglicol: Aplicaciones Biotécnicas y Biomédicas), compilado por J. M. Harris, Plenum, New York, EE.UU., 1.992.

Inhibidores de diarilsulfonilurea útiles en el invento

Los siguientes esquemas de reacción ilustran la preparación de las diarilsulfonilureas descritas anteriormente y preferidas en los métodos y las composiciones del presente invento. A menos que se indique otra cosa, en los esquemas de reacción y la discusión que siguen, n, A, B, D, E y G son como se definieron anteriormente. Las preparaciones y ejemplos siguientes son ilustrativos de los compuestos útiles en el presente invento, y no ha de considerarse en modo alguno que limitan el alcance del invento; los expertos en la técnica pueden apreciar fácilmente las posibles variaciones rutinarias que están disponibles para la química descrita más adelante, y, por lo tanto, el presente invento contempla cualquiera de dichas variaciones.

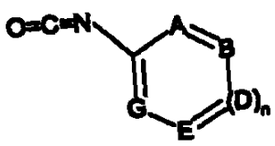
Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

Preparación A



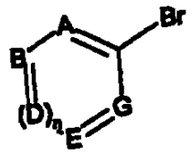
XII

1



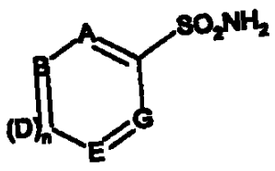
XI

Preparación B



XIV

1

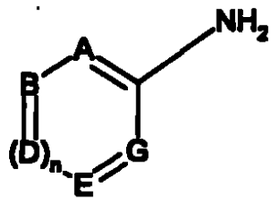


XIII

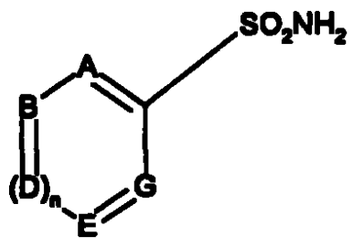
Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax : 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

67

Preparación C

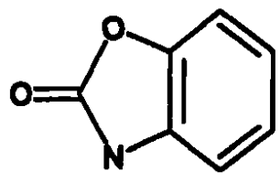


XVI

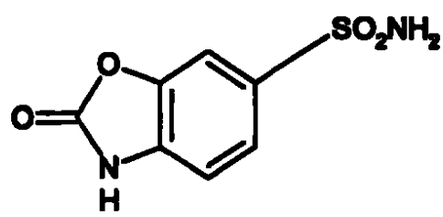


XV

Preparación D



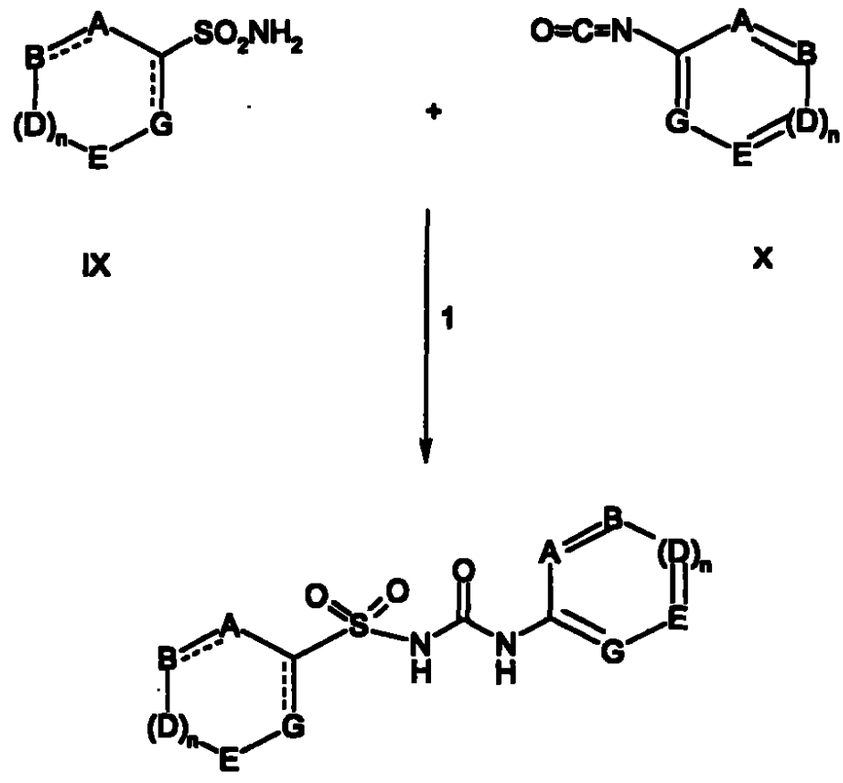
XVIII



XVII

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete jurado del idioma inglés

Esquema 1



IX X

VIII

En la reacción 1 de la Preparación A, el compuesto de fórmula **XII** es convertido en el correspondiente compuesto de isocianato de fórmula **XI** haciendo reaccionar **XII** con trifosgeno en presencia de una base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina o 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno, y una disolvente aprótico, tal como tetrahidrofurano, benceno o cloruro de metileno. La mezcla es agitada y calentada a reflujo durante un periodo de tiempo comprendido entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 3 horas, preferiblemente de aproximadamente 2 horas.

En la reacción 1 de la Preparación B, el compuesto de fórmula **XIV** es convertido en el correspondiente compuesto de sulfonamida de fórmula **XIII** añadiendo un alquil-litio, tal

Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

como n-butil-, sec-butil- o terc-butil-litio, a una disolución agitada de **XIV** en un disolvente polar, tal como tetrahidrofurano, a una temperatura de entre aproximadamente -70°C y aproximadamente -85°C, preferiblemente de aproximadamente -78°C. Después de aproximadamente 15 minutos, se añade dióxido de azufre licuado a la mezcla de reacción así formada, se agita la mezcla a aproximadamente -78°C durante 5 minutos y luego se calienta la mezcla a la temperatura ambiental durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 3 horas, preferiblemente de aproximadamente 2 horas. La mezcla es luego (a) concentrada in vacuo y es tratada con un reactivo clorante, tal como N-clorosuccinimida, en un disolvente polar, tal como cloruro de metileno, lo que va seguido de tratamiento con amoniaco gaseoso o acuoso, o es (b) tratada con ácido hidroxilamina-O-sulfónico en agua en presencia de un tampón, tal como acetato sódico.

En la reacción 1 de la Preparación C, el compuesto de fórmula **XVI** es convertido en el correspondiente compuesto de sulfonamida de fórmula **XV** añadiendo una disolución de nitrato sódico en agua a una disolución agitada de **XVI** en una mezcla de ácido acético y ácido clorhídrico. Luego se añade ácido acético saturado con dióxido de azufre gaseoso, seguido de cloruro cuproso. La mezcla de reacción así formada es agitada a una temperatura de entre aproximadamente -10°C y aproximadamente 10°C, preferiblemente de aproximadamente 0°C, durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 3 horas, preferiblemente de aproximadamente 2 horas. El cloruro de sulfonilo resultante es luego tratado con amoniaco acuoso o amoniaco gaseoso hecho burbujear a través de una disolución del cloruro de sulfonilo en un disolvente aprótico, tal como cloruro de metileno o éter dietílico.

Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

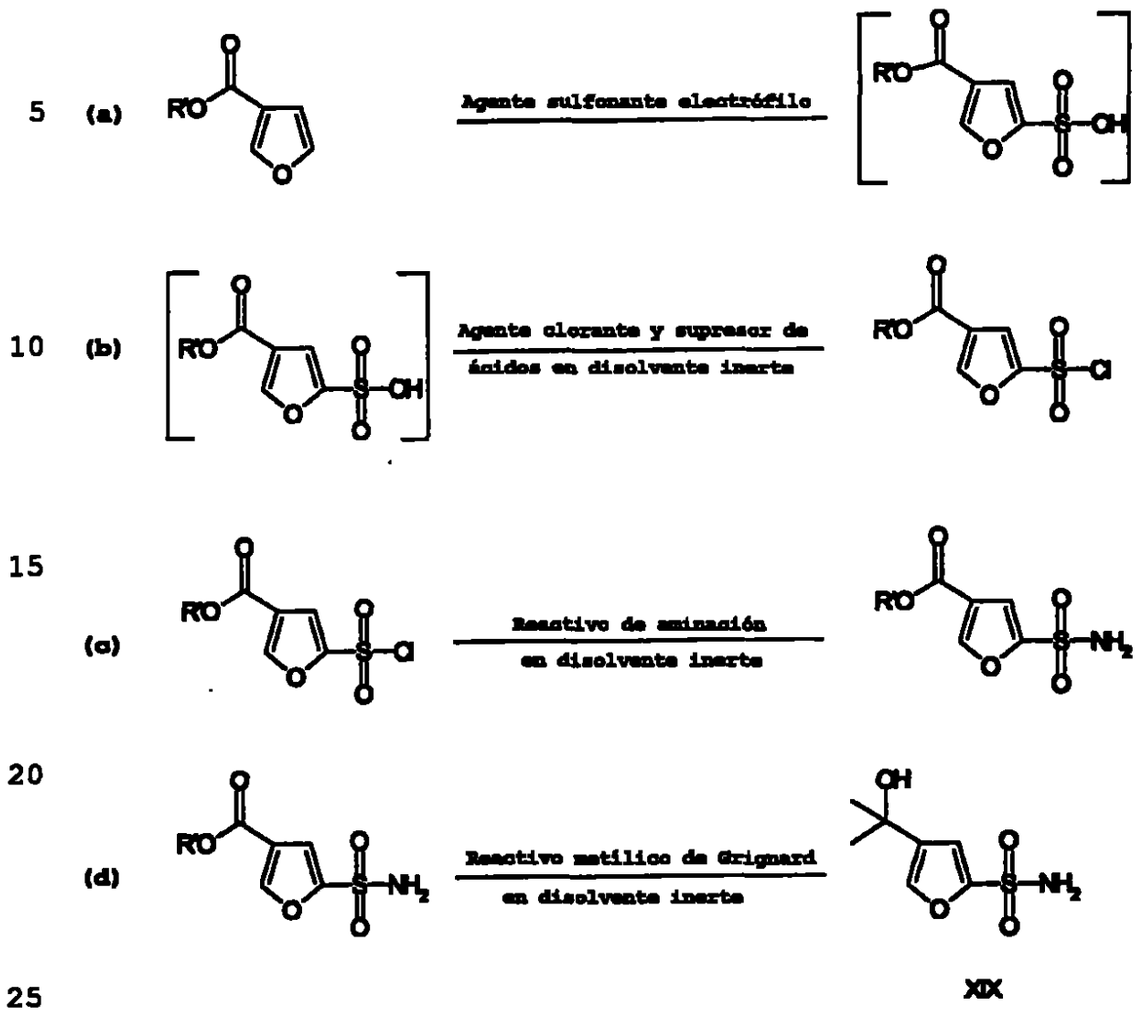
En la reacción 1 de la Preparación D, el compuesto de fórmula **XVIII** es convertido en el correspondiente compuesto de sulfonamida de fórmula **XVII** haciendo reaccionar **XVIII** con ácido clorosulfónico en un disolvente aprótico polar, tal como cloroformo, a una temperatura de entre aproximadamente -10°C y aproximadamente 10°C, preferiblemente de aproximadamente 0°C. La mezcla de reacción así formada es calentada a aproximadamente 60°C. Después de un periodo de tiempo de entre aproximadamente 1,5 horas y aproximadamente 2,5 horas, preferiblemente de aproximadamente 2 horas, la mezcla de reacción es enfriada una vez más a una temperatura de aproximadamente 0°C y es vertida sobre hielo. El cloruro de sulfonilo resultante es luego tratado con amoniaco acuoso o amoniaco gaseoso hecho burbujear a través de una disolución del cloruro de sulfonilo en un disolvente aprótico, tal como cloruro de metileno o éter dietílico.

En la reacción 1 del Esquema 1, el compuesto de isocianato de fórmula **X** y el compuesto de sulfonamida de fórmula **IX** son convertidos en el correspondiente compuesto de sulfonilurea de fórmula **VII** haciendo reaccionar **IX** y **X** en presencia de una base, tal como hidruro sódico, hidróxido sódico, trietilamina o 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno, y un disolvente polar, tal como tetrahidrofurano, acetona o dimetilformamida. La mezcla de reacción así formada es calentada a reflujo durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 10 horas y aproximadamente 14 horas, preferiblemente de aproximadamente 12 horas.

De acuerdo con el anterior Esquema 1 de Reacción, y usando furanosulfonamidas preparadas de acuerdo con el siguiente Esquema 2 de Reacción, pueden prepararse compuestos de furano-hidroxiisopropilfuranosulfonil-urea preferidos, útiles en el presente invento. En el Esquema 2, R^1 es alquilo(C_1-C_6).

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

Esquema 2



XIX

El éster de la operación (a) es tratado con un agente sulfonante electrófilo para formar un compuesto de ácido sulfónico. Usando ácido clorosulfónico y cloruro de metileno, se hace cristalizar de la mezcla de reacción una porción del ácido sulfónico. El compuesto de ácido sulfónico de la operación (a) puede ser aislado en forma de sal con elevada pureza. El ácido sulfónico aislado de la operación (a) puede ser convertido en el compuesto de cloruro de sulfonilo de la operación (b) con un agente clorante y un agente supresor de ácidos. En un procedimiento de una sola etapa,

Esther González García
c/ó Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

las operaciones (a) y (b) se llevan a cabo sin aislar el compuesto de ácido sulfónico. Por ejemplo, el éster en cloruro de metileno se trata con ácido clorosulfónico a la temperatura de un baño de hielo y luego se agita la mezcla durante, por ejemplo, 48 horas hasta completar la formación del compuesto de ácido sulfónico; luego se vuelve a enfriar la mezcla de reacción a una temperatura inferior a aproximadamente 0°C y se añade piridina seguida de pentacloruro de fósforo. Tras ser agitado durante, por ejemplo, la noche a temperatura ambiental, el producto de cloruro de sulfonilo mostrado en la operación (b) puede ser aislado en forma de aceite.

El producto de sulfonamida primario de la operación (c) puede ser formado bajo las condiciones de Schotten-Baumann con un agente aminante en acetona acuosa. La sulfonamida puede ser luego tratada en la operación (d) con un reactivo de Grignard en exceso en un disolvente inerte para formar el compuesto **XIX** de hidroxiisopropilfurano-sulfonamida deseado.

El compuesto **XIX** puede ser usado, como un producto intermedio, con un compuesto de isocianato, RNCO, como el ilustrado en el Esquema 1 de Reacción, para formar derivados de sulfonilurea que son inhibidores del procesamiento y la liberación particularmente preferidos, útiles en los métodos y las composiciones del presente invento. El sustituyente R del isocianato se describe en la Solicitud de Patente de EE.UU. nº de serie 60/036.979, que se incorpora aquí por referencia, y puede estar entre los siguientes:

4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo,
1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-ilo,
1,2,3,5,6,7-hexahidro-4-aza-s-indacen-8-ilo,
8-cloro-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-ilo,
8-fluoro-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-ilo,
4-fluoro-2,6-diisopropil-fenilo, y
2,6-diisopropil-fenilo.

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del Idioma Inglés

La copulación del isocianato **X** con la sulfonamida **XIX** requiere la presencia de una base que desprotone la sulfonamida. Pueden usarse metóxido sódico y trietilamina en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano o alcohol isopropílico, preferiblemente tetrahidrofurano. Una alternativa al procedimiento del isocianato se basa en un procedimiento en que se usan dicarbonato de di-t-butilo y dimetil-aminopiridina catalítica para preparar *in situ* isocianatos de fenilo estéricamente impedidos. Esto se muestra más adelante en el Ejemplo 137.

El presente invento incluye también compuestos isotópicamente marcados que son idénticos a los compuestos de Fórmula I expuestos salvo por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se halla normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a compuestos del invento incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F y ^{36}Cl, respectivamente. Los compuestos del presente invento, los profármacos de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o de dichos profármacos, que contienen los susodichos isótopos y/o otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de este invento. Algunos compuestos isotópicamente marcados del presente invento, tales como, por ejemplo, aquellos en que están incorporados isótopos radiactivos tales como ^{3}H y ^{14}C, son útiles en ensayos sobre distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Se prefieren particularmente los isótopos tritio, es decir, ^{3}H, y carbono-14, es decir, ^{14}C, por su facilidad de preparación y de detección.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir, ^{2}H, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Inglés

metabólica, tal como, por ejemplo, una semivida *in vivo* aumentada o unos requisitos de dosificación reducidos, y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos de fórmula I de este invento isotópicamente marcados y los profármacos de los mismos pueden prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos descritos en los esquemas y/o en los ejemplos y preparaciones posteriores, sustituyendo un reactivo no isotópicamente marcado por un reactivo isotópicamente marcado y fácilmente asequible.

Este invento también abarca composiciones farmacéuticas que contienen profármacos de los compuestos de fórmula I o de los inhibidores 1-35 de ICE. Este invento también abarca métodos para tratar o prevenir trastornos que pueden ser tratados o prevenidos mediante la inhibición de metaloproteinasas matriciales o la inhibición de reprolisina de animal mamífero, que comprenden administrar profármacos de los compuestos de fórmula I o de los inhibidores 1-35 de ICE. Los compuestos de fórmula I o los inhibidores 1-35 de ICE que tienen grupos amino, amido, hidroxilo, ácido hidroxámico, sulfonamida o carboxilo libres pueden ser convertidos en profármacos. Los profármacos incluyen compustos en que un resto de aminoácido, o una cadena polipeptídica de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) restos de aminoácido, está covalentemente unido a grupos amino, hidroxilo o ácido carboxílico libres de los compuestos de fórmula I por medio de enlaces peptídicos. Los restos de aminoácido incluyen los 20 aminoácidos presentes en la naturaleza, comúnmente denominados por símbolos de tres letras, e incluyen además 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina, ornitina y metioninasulfona. Los profármacos también incluyen compuestos en que carbonatos, carbamatos, amidas y ésteres alquílicos están covalentemente enlazados.

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 381
Intérprete Jurado del idioma inglés

75

Inhibición de la liberación de Il-1b inducida por ATP

Se purifican células mononucleares a partir de 100 ml de sangre aislada usando LSM (Organon Teknika). La sangre heparinizada [1,5 ml de heparina para inyección (1.000 unidades/ml), de Apotheconis, añadidos a cada jeringa de 50 ml] es diluida con 20 ml de Medio (RMI 1640, FBS al 5 %, pen/estrep al 1 %, HEPES 25 mM, pH de 7,3). Se depositan 30 ml de la sangre diluida sobre 15 ml de LSM (Organon Teknika) en un tubo cónico de centrífuga, de polipropileno, de 50 ml de capacidad. Los tubos son centrifugados a 1.200 rpm durante 30 minutos, a temperatura ambiental, en una centrífuga Sorvall de sobremesa. Las células mononucleares, situadas en la interfase del plasma y el LSM, son separadas, diluidas con Medio hasta alcanzar un volumen final de 50 ml, y recogidas por centrifugación del modo anterior. Se desecha el sobrenadante y se lava 2 veces el sedimento celular con 50 ml de Medio. Antes del segundo lavado, se toma una muestra de 10 µl de las células suspendidas para contar éstas; basándose en esta cuenta, las células lavadas son diluidas con Medio hasta una concentración final de $2,0 \times 10^6$ células/ml.

Se añaden 0,1 ml de la suspensión celular a cada pocillo de placas de 96 pocillos. Se deja durante 2 horas que los monocitos se adhieran, se eliminan las células no adherentes mediante aspiración, y se lavan dos veces las células fijadas con 100 µl de Medio. Se añaden 100 µl de Medio a cada pocillo y se incuban las células durante la noche a 37°C en una incubadora con dióxido de carbono al 5 %.

Al día siguiente, se añaden a cada pocillo 25 µl de LPS (en Medio) en una concentración de 50 ng/ml y se activan las células durante 2 horas a 37°C.

Se preparan disoluciones del agente de ensayo del modo siguiente. Se diluyen los inhibidores del procesamiento y la liberación de Il-1 con dimetilsulfóxido hasta una concentración final de 10 mM. A partir de esta disolución con-

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

centrada, los inhibidores del procesamiento y la liberación de Il-1 son diluidos primero 1:50 [5 µl de la disolución concentrada 10 mM + 245 µl de Medio Chase (RPMI 1640, Hepes 25 mM, pH de 6,9, FBS al 1 %, pen/strep al 1 %, 10 ng/ml de LPS, y bicarbonato sódico 5 mM)] hasta una concentración de 200 µM. Se prepara una segunda dilución añadiendo 10 µl de la disolución 200 µM del inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1 a 90 µl de Medio Chase que contiene diversas concentraciones de polipéptidos Il-1ra, obteniéndose la diarilsulfonilurea en una concentración final de 20 µM; al llegar a este punto, la concentración de dimetilsulfóxido es 0,2 %. Las concentraciones de polipéptidos Il-1ra en Medio Chase combinadas con 10 µl de la disolución 200 µM del inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1 son variadas de 1,1 µg/ml a 110 µg/ml para obtener unas concentraciones aproximadas de Il-1ra en las disoluciones del agente de ensayo que van de 1 a 100 µg/ml.

Los monocitos activados con LPS se lavan una vez con 100 µl de Medio Chase, y luego se añaden 100 µl de Medio Chase (que contiene dimetilsulfóxido al 0,2 %) a cada pocillo, se añaden 0,011 ml de las disoluciones del agente de ensayo a los pocillos apropiados, y se incuban los monocitos a 37°C durante 30 minutos. Al llegar a este punto, se introduce ATP 2 mM añadiendo 12 µl de una disolución concentrada 20 mM (con el pH previamente ajustado a 7,2 con hidróxido sódico) y se incuban las células a 37°C durante 3 horas más.

Las placas de 96 pocillos son centrifugadas durante 10 minutos a 2.000 rpm en una centrífuga Sorvall de sobremesa para separar las células y los fragmentos celulares. Se toma una parte alícuota de 90 µl de cada sobrenadante y se transfiere a una placa de 96 pocillos de fondo redondo, y esta placa se centrifuga una segunda vez para asegurar que se han separado todos los fragmentos celulares. Se añaden 30 µl del sobrenadante resultante a un pocillo de una placa de ELISA

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

(ensayo de inmunosorción con enzimas ligadas; del inglés, enzyme-linked immunosorption assay) para Il-1β que contiene además 70 µl de disolución salina tamponada con fosfato (PBS; del inglés, phosphate buffered saline), FBS al 1 %. La placa de ELISA es incubada durante la noche a 4°C. El ELISA (R&D Systems) se realiza siguiendo las instrucciones del sistema.

Cálculo y análisis de datos:

La cantidad de inmunorreactividad de Il-1β en las muestras en medio Chase se calcula como el porcentaje del testigo, que es igual a cien veces el cociente de la diferencia entre la densidad óptica del pocillo del compuesto de ensayo a 450 nm y la densidad óptica de los pocillos de Reactivo Blanco a 450 nm en el ELISA, y la diferencia entre la densidad óptica, a 450 nm, de las células que fueron tratadas sólo con dimetilsulfóxido al 0,2 % y la densidad óptica de los pocillos de Reactivo Blanco a 450 nm:

$$\% \text{ del testigo} = \{(X-B)/(TOT-B)\} \times 100$$

siendo $X = DO_{450\ nm}$ del pocillo del compuesto de ensayo;
$B = DO_{450\ nm}$ de los pocillos de Reactivo Blanco en el ELISA;
$TOT = DO_{450\ nm}$ de las células que fueron tratadas sólo con dimetilsulfóxido al 0,2 %.

Usando los métodos anteriormente descritos, pueden prepararse disoluciones del agente de ensayo que contengan Il-1ra humano recombinante, y 1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-furano-2-sulfonil]-urea y 1-(2,6-diisopropil-fenil)-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-furano-2-sulfonil]-urea en concentración 20 µM.

<u>Ensayo de producción de citoquinas basado en sangre</u>

Se recogió sangre de voluntarios normales y de pacientes con artritis reumatoide en tubos "vaccutainer" que contenían heparina. Estas muestras pudieron guardarse en hielo durante hasta 4 horas sin efecto negativo alguno sobre

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

la calidad del ensayo. Se pusieron 75 µl de sangre en un pocillo individual de una placa de 96 pocillos y se diluyeron con 75 µl de medio RPMI 1640 que contenía Hepes 20 mM, pH de 7,3. Las muestras de sangre diluidas fueron luego incubadas durante 2 horas en ausencia o presencia de LPS (100 ng/ml; E. coli serotipo 055:B5; Sigma Chemicals, Saint Louis, Missouri, EE.UU.) a 37°C en un ambiente con CO_2 al 5 %. Después de esta incubación, se introdujo ATP como estímulo de secreción (mediante la adición de 10 µl de una disolución 100 mM de ATP en Hepes 20 mM, pH de 7) y se incubaron las mezclas a 37°C durante 2 horas más. Luego se centrifugaron las placas de 96 pocillos a 700 x g durante 10 minutos y se recolectaron las muestras de plasma resultantes; estas muestras se guardaron a -20°C. Los agentes de ensayo que se iban a evaluar como inhibidores del procesamiento y la liberación de Il-1 fueron disueltos en DMSO en diversas concentraciones, y las disoluciones fueron diluidas en las muestras de sangre justo antes de la adición de LPS. La concentración final del vehículo DMSO fue 0,2 % en todas las muestras. Cada condición fue evaluada en un mínimo de tres pocillos.

Se analizaron los sobrenadantes de plasma en los ELISA siguientes: Il-1b (R&D Systems, Minneapolis, Minnesota, EE.UU.), Il-18 (MBL, Nagoya, Japón) y TNF-α (R&D Systems). Los ensayos se llevaron a cabo siguiendo las especificaciones del fabricante, y los niveles absolutos de citoquinas se calcularon por comparación con la calidad del ensayo en presencia de cantidades conocidas de patrones de citoquinas recombinantes. A partir de este ensayo, los valores de IC_{50} en sangre completa para los agentes inhibidores del procesamiento y la liberación de Il-1 son determinados como la concentración plasmática en la que los niveles absolutos de citoquinas resultan reducidos hasta el 50 % de los niveles de los testigos analizados sin que estuviera presente ninguno

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

de los agentes inhibidores del procesamiento y la liberación de Il-1.

Los compuestos del presente invento pueden ser administrados en una gran variedad de formas de dosificación diferentes; en general, los compuestos terapéuticamente eficaces de este invento están presentes en dichas formas de dosificación en niveles de concentración que van de aproximadamente 5,0 % a aproximadamente 70 % en peso. Los supositorios contienen generalmente los ingredientes activos en el intervalo de 0,5 % a 10 % en peso; las formulaciones orales contienen preferiblemente de 10 % a 70 % de ingredientes activos.

En manuales de biología molecular muy reconocidos, tales como, por ejemplo, Sambrook et al., *Molecular Cloning* (Clonación Molecular), segunda edición, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1.987), y Ausabel et al., *Current Protocols in Molecular Biology* (Protocolos Actuales en Biología Molecular), Greene Publishing Associates/Wiley Interscience, New York, EE.UU. (1.990), se proporcionan métodos estándares para los procedimientos descritos en el ejemplo siguiente, o para procedimientos alternativos adecuados. Todos los productos químicos fueron de calidad analítica o calidad USP.

Para investigar la terapia de combinación de un inhibidor de Il-1 y 1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4--il)-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-furano-, se usó un modelo animal de artritis reumatoide inducida por un agente adyuvante. Se sondaron ratas Lewis macho (Charles River, Portage, Michigan, EE.UU.; 5 por grupo), que pesaban al menos 200 g, con catéteres yugulares y se dejó durante varios días que las mismas se recuperaran. Las ratas se pusieron luego en jaulas para infusión y se dejaron en aclimatación durante una semana antes del inicio de las inyecciones de agente adyuvante.

El día 0, a todas las ratas tratadas se inyectaron 100 µl de Adyuvante Completo de Freund (Sigma Chemical Com-

Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete jurado del idioma inglés

pany, Saint Louis, Missouri, EE.UU.) al que se había añadido un agente adyuvante sintético: N,N-dioctildecildecil-N',N--bis(2-hidroxi-etil)propanodiamina (75 mg/ml). Los días 0-14, se inició el tratamiento con, y se administró oralmente (15 mg/kg), 1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-furano-2-sulfonil]-urea en carboximetilcelulosa al 1 % (Sigma). El día 8, se administró un tratamiento con antagonista humano recombinante del receptor de Il-1 (rhuIl-1ra; del inglés, recombinant human Il-1 receptor antagonist), procedente de E. coli (preparado generalmente de acuerdo con las enseñanzas de la Patente de EE.UU. nº 5.075.222), formulado en una composición farmacéutica [citrato sódico 10 milimolar, cloruro sódico 140 milimolar, EDTA 0,5 milimolar, polisorbato al 0,1 % (peso/peso) en agua, pH de 6,5], mediante infusión intravenosa continua (5 mg/kg/h) a un grupo de ratas que estaban siendo tratadas tanto con Adyuvante Completo de Freund como con metotrexato, y a otro grupos de ratas que estaban siendo tratadas con Adyuvante Completo de Freund solo.

Se tomaron los pesos corporales el día 0 y cada día desde el día 8 hasta la finalización, el día 15. El día 8 y cada día posterior hasta la finalización, se realizaron mediciones de calibres y calificaciones clínicas. En el momento de la finalización, se determinaron los pesos del cuerpo, las patas y el bazo de los animales.

Las ratas tratadas con rhuIl-1ra solo presentaban un 57 % de inhibición de la artritis (hinchamiento de las patas), ningún beneficio significativo en cuanto a la esplenomegalia, y un 25 % de inhibición del cambio de peso corporal. La terapia de combinación proporcionó un sorprendente grado de inhibición de la artritis, un sorprendente beneficio en cuanto a la esplenomegalia, y una sorprendente inhibición del cambio de peso corporal.

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

El invento proporciona métodos de tratamiento (y profilaxis) mediante la administración, a un sujeto, de una cantidad eficaz de un polipéptido Il-1ra junto con un agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1. El sujeto es preferiblemente un animal, incluyendo, pero sin limitarse a, animales tales como vacas, cerdos, gallinas, primates, etc., y es preferiblemente un animal mamífero, y muy preferiblemente un ser humano.

Se conocen diversos sistemas de distribución que pueden usarse para administrar un polipéptido Il-1ra junto con un agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1, tales como, por ejemplo, encapsulación en liposomas, micropartículas, microcápsulas, etc. Los métodos de introducción incluyen, pero no se limitan a, las vías intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intranasal y oral. El polipéptido Il-1ra junto con un agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1 pueden administrarse por cualquier vía conveniente, tal como, por ejemplo, mediante infusión o mediante inyección de un bolo, o mediante absorción a través de cubiertas epiteliales o mucocutáneas (por ejemplo, la mucosa oral, las mucosas rectal e intestinal, etc.). Un sistema de distribución preferido para el polipéptido Il-1ra es una bomba subcutánea. La administración conjunta del agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1 conducirá a una necesidad reducida del polipéptido Il-1ra, lo que podrá manifestarse como una necesidad de una dosificación menos frecuente que en el caso del polipéptido Il-1ra solo.

El polipéptido Il-1ra junto con un agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1 pueden administrarse junto con otros agentes biológicamente activos. Los agentes biológicamente activos preferidos para su administración en combinación con el Il-1ra y los agentes inhibidores del procesamiento y la liberación de Il-1 son fármacos antiinfla-

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3814
Intérprete Jurado del idioma Inglés

matorios no esteroides, especialmente inhibidores selectivos de COX-2 (por ejemplo, Celebrex, Valdecoxib y Vioxx), y metaloproteasas matriciales.

La administración puede ser sistémica o local. Además, puede ser deseable introducir un polipéptido Il-1ra junto con un agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1 en el sistema nervioso central por cualquier vía adecuada, incluyendo las inyecciones intraventricular e intratecal. La inyección intraventricular puede verse facilitada mediante un catéter intraventricular fijado, por ejemplo, a un depósito, tal como un depósito Ommaya.

En una realización específica, puede que sea deseable que el polipéptido Il-1ra junto con un agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1 se administren localmente a la zona que necesita tratamiento. Esto puede llevarse a cabo, por ejemplo y no a modo de limitación, mediante infusión local durante la cirugía, mediante aplicación tópica, por ejemplo, junto con un vendaje para heridas después de la cirugía, mediante inyección, por medio de un catéter, por medio de un supositorio, o por medio de una implantación, siendo dicha implantación un material poroso, no poroso o gelatinoso, incluyendo membranas, tales como membranas "sialásticas", o fibras.

Por lo tanto, el presente invento también proporciona composiciones farmacéuticas. Dichas composiciones comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un polipéptido Il-1ra junto con un agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Dicho vehículo incluye, pero no se limita a, disolución salina, disolución salina tamponada, dextrosa, agua, glicerol, y combinaciones de los mismos. El vehículo y la composición pueden ser estériles. La formulación debería ajustarse al modo de administración.

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

Si se desea, la composición farmacéutica puede contener además agentes humectantes o emulsivos, o agentes amortiguadores del pH. La composición farmacéutica puede ser una disolución líquida, una suspensión, una emulsión, una tableta, una píldora, una cápsula, una formulación de liberación continua, o un polvo. La composición farmacéutica puede ser formulada en forma de supositorio, con agentes aglutinantes y vehículos tradicionales, tales como triglicéridos. Una formulación oral puede incluir vehículos estándares tales como manitol, lactosa, almidón, estearato magnésico, sacarina sódica, celulosa, carbonato magnésico, etc., de calidades farmacéuticas, y debería incluir un medio (por ejemplo, un revestimiento, su inclusión en un liposoma, etc.) que evitara la digestión de los dominios por enzimas estomacales.

En una realización, la composición farmacéutica es formulada de acuerdo con procedimientos rutinarios como una composición farmacéutica adaptada para administración intravenosa a seres humanos. Típicamente, las composiciones farmacéuticas para administración intravenosa son disoluciones en un tampón acuoso isotónico y estéril. Cuando es necesario, la composición farmacéutica puede incluir también un agente solubilizante y un anestésico local, tal como lignocaína, para aliviar el dolor en el lugar de la inyección. Generalmente, los ingredientes son proporcionados separadamente o mezclados entre sí en una forma de dosificación unitaria, tal como, por ejemplo, un polvo liofilizado seco o un concentrado exento de agua, en un recipiente herméticamente cerrado, tal como una ampolla o bolsita en que se indica la cantidad de agente activo. Cuando la composición farmacéutica va a ser administrada mediante infusión, puede distribuirse con una botella para infusión que contiene agua o disolución salina estériles de calidad farmacéutica. Cuando la composición farmacéutica se administra mediante inyección, puede proporcionarse una ampolla de agua estéril para inyección o de

Esther González García
o/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

84

disolución salina estéril para que los ingredientes puedan ser mezclados antes de su administración.

El polipéptido Il-1ra junto con un agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1 pueden ser además derivatizados para inmovilizarlos sobre, por ejemplo, un soporte polímero o no polímero biológicamente inerte. Los ejemplos no restrictivos de dichos soportes incluyen poliestireno u otros glóbulos, fibras, láminas, etc. polímeros, hechos funcionales, y materiales celulósicos, tales como papel, hebra de algodón y similares, hechos funcionales. La inmovilización puede implicar la fijación covalente al soporte, o la inclusión, adsorción o absorción sobre, o en, un soporte poroso, no poroso o hinchable. Dicha inmovilización permite una fácil introducción de los compuestos en un sitio específico mediante la administración del compuesto sobre el soporte, y proporciona además una fácil eliminación posterior mediante la eliminación del soporte. El soporte puede ser un soporte igual al usado en la síntesis en estado sólido anteriormente descrita en la que se ha suprimido la operación de escisión. El soporte es preferiblemente un poliestireno hecho funcional.

El polipéptido Il-1ra junto con un agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1 pueden ser también formulados para administraciones transdérmica y transmucosa. Un experto ordinario entenderá que hay numerosas tecnologías disponibles para llevar a cabo dichas administraciones transdérmica y transmucosa.

El invento proporciona además un envase o conjunto farmacéutico que comprende uno o más recipientes llenos de uno o más de los ingredientes de las composiciones farmacéuticas del invento. Opcionalmente asociada con dicho(s) recipiente(s) puede haber una nota en la forma prescrita por un organismo gubernamental que regule la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos o biológicos, nota que re-

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

fleje la aprobación, por parte del organismo, de la fabricación, uso o venta para administración humana.

Para administración oral, pueden emplearse tabletas que contengan diversos excipientes, tales como celulosa microcristalina, citrato sódico, carbonato cálcico, fosfato dicálcico y glicocola, junto con diversos agentes disgregativos, tales como almidón (y preferiblemente almidón de maíz, patata o tapioca), ácido algínico y ciertos silicatos complejos, junto con agentes aglutinantes para granulación, tales como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y goma arábiga. Además, agentes lubricantes tales como estearato magnésico, laurilsulfato sódico y talco son a menudo muy útiles con fines de formación de tabletas. Pueden emplearse también composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en las cápsulas de gelatina. A este respecto, los materiales preferidos incluyen también lactosa o azúcar lácteo así como polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones y/o elixires acuosos para administración oral, el ingrediente activo puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o saboreadores, colorantes y también, si así se desea, agentes emulsivos y/o suspendedores, junto con agentes diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerol y diversas combinaciones equivalentes de los mismos.

Para administración parenteral (usos intramuscular, intraperitoneal, subcutáneo e intravenoso) se prepara normalmente una disolución inyectable estéril del ingrediente activo. Pueden emplearse disoluciones de un compuesto terapéutico del presente invento en aceite de ajonjolí o de cacahuete o en propilenglicol acuoso. Las disoluciones acuosas deberían ser adecuadamente ajustadas y tamponadas, preferiblemente a un pH superior a 8, si fuera necesario, y, en primer lugar, el agente diluyente líquido debería ser hecho isotónico. Estas disoluciones acuosas son adecuadas con fines de inyección intravenosa. Las disoluciones oleosas son adecuadas con

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax : 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

fines de inyecciones intraarticular, intramuscular y subcutánea. La preparación de todas estas disoluciones bajo condiciones estériles es llevada fácilmente a cabo mediante técnicas farmacéuticas estándares bien conocidas por los expertos en la técnica.

El presente invento es ilustrado mediante los ejemplos siguientes, pero no queda limitado a los detalles de los mismos.

PREPARACIÓN A

Cloruro de 3-terc-butilsulfamoil-bencenosulfonilo

Se añadió gota a gota una disolución de 1,46 gramos (20 milimoles) de t-butilamina y 2,02 gramos (20 milimoles) de trietilamina en tetrahidrofurano a una disolución de 5,5 gramos (20 milimoles) de cloruro de 1,3-bencenodisulfonilo en tetrahidrofurano. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiental durante 2 horas. Se evaporó el disolvente in vacuo. El residuo se purificó en gel de sílice, realizándose la elución con cloruro de metileno, para obtener 3,86 gramos del compuesto del título en forma de aceite.

PREPARACIÓN B

Terc-butilamida metilamida del ácido benceno-1,3-disulfónico

Se añadieron 5 ml de una disolución de metilamina al 33 % en etanol a una disolución de 1,8 gramos (7 milimoles) de cloruro de 3-terc-butilsulfamoil-bencenosulfonilo en acetato de etilo. Se agitó la mezcla durante 2 horas. La capa de acetato de etilo fue separada y fue concentrada in vacuo. El residuo se purificó en gel de sílice, realizándose la elución con metanol al 5 % en diclorometano, para obtener 1,32 gramos del compuesto del título en forma de sólido blanco.

Esther González García
o/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

PREPARACIÓN C

Terc-butilamida dimetilamida del ácido benceno-1,3-disulfónico

Se dejó burbujear dimetilamina gaseosa durante 3 minutos en una disolución de 1,8 gramos (7 milimoles) de cloruro de 3-terc-butilsulfamoil-bencenosulfonilo en acetato de etilo. Se añadió agua y se agitó la mezcla a temperatura ambiental durante 1 hora. La capa de acetato de etilo fue separada, secada sobre sulfato magnésico y concentrada in vacuo hasta un sólido que fue triturado con hexano/éter diisopropílico para obtener 1,59 gramos del compuesto del título; punto de fusión: 100-102°C.

PREPARACIÓN D

Amida terc-butilamida del ácido benceno-1,3-disulfónico

Se añadieron 20 ml de hidróxido amónico concentrado a una disolución de 1 gramo (3,2 milimoles) de cloruro de 3--terc-butilsulfamoil-bencenosulfonilo en acetato de etilo. Se agitó enérgicamente la mezcla durante 8 horas. La capa de acetato de etilo fue separada y fue secada sobre sulfato magnésico in vacuo para obtener 320 mg del compuesto del título en forma de sólido blanco; punto de fusión: 151-154°C.

PREPARACIÓN E

Terc-butilamida ciclopropilamida del ácido benceno-1,3-disulfónico

Se añadió una mezcla de 5 ml de ciclopropilamina y 10 ml de agua a una disolución de 1 gramo (3,9 milimoles) de cloruro de 3-terc-butilsulfamoil-bencenosulfonilo en acetato de etilo. Se agitó la mezcla a temperatura ambiental durante 2 horas. La capa de acetato de etilo fue separada, secada sobre sulfato magnésico y concentrada in vacuo hasta un aceite que fue cristalizado en éter diisopropílico para obtener 839 mg del compuesto del título en forma de sólido.

Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

PREPARACIÓN F

Terc-butilamida ciclobutilamida del ácido benceno-1,3-disulfónico

Usando un procedimiento similar al descrito en la Preparación E, se añadieron 4 ml de ciclobutilamina a 1 gramo (3,9 milimoles) de cloruro de 3-terc-butilsulfamoil-bencenosulfonilo para obtener 813 mg del compuesto del título.

PREPARACIÓN G

Amida metilamida del ácido benceno-1,3-disulfónico

Se agitó a temperatura ambiental, durante 12 horas, una disolución de 1,3 gramos (4,3 milimoles) de terc-butilamida metilamida del ácido benceno-1,3-disulfónico en 15 ml de ácido trifluoroacético que contenían 1 gota de anisol. Se evaporó el ácido trifluoroacético in vacuo y se trituró el residuo con cloruro de metileno para obtener 330 mg del compuesto del título; punto de fusión: 124-126°C.

Los compuestos de los títulos de las Preparaciones H-J fueron preparados mediante un método análogo al descrito en la Preparación G usando el material de partida indicado.

PREPARACIÓN H

Amida dimetilamida del ácido benceno-1,3-disulfónico

Terc-butilamida dimetilamida del ácido benceno-1,3-disulfónico; punto de fusión: 166-167°C.

PREPARACIÓN I

Amida ciclopropilamida del ácido benceno-1,3-disulfónico

Terc-butilamida ciclopropilamida del ácido benceno-1,3-disulfónico; punto de fusión: 120-121°C.

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

PREPARACIÓN J

Amida ciclobutilamida del ácido benceno-1,3-disulfónico

Terc-butilamida ciclobutilamida del ácido benceno-1,3-disulfónico; punto de fusión: 128-130°C.

PREPARACIÓN K

3-metilsulfanil-bencenosulfonamida

Se añadió una disolución 1,6 M de n-butil-litio (12,5 ml, 20 milimoles) en hexano a una disolución de m-bromotioanisol (4,06 gramos, 20 milimoles). La disolución así formada fue agitada a -78°C durante 3 horas. Luego se hizo burbujear dióxido de azufre en la mezcla de reacción hasta que ésta resultó ácida. Se dejó que la mezcla de reacción se calentara a la temperatura ambiental durante la noche. Se añadió una disolución de N-clorosuccinimida (2,4 gramos, 78 milimoles) en cloruro de metileno y, después de una agitación de 1 hora a temperatura ambiental, se evaporó el tetrahidrofurano. Se suspendió el residuo en cloruro de metileno y se filtró la suspensión. Se mezcló el producto de filtración con hidróxido amónico concentrado y se agitó la mezcla a temperatura ambiental durante 1 hora. La capa de cloruro de metileno fue secada y fue sometida a evaporación. El residuo fue triturado con cloruro de metileno para obtener 1,5 gramos del compuesto del título; punto de fusión: 126-127°C.

PREPARACIÓN L

3-metanosulfinil-bencenosulfonamida

Se agitó a temperatura ambiental durante 8 horas una mezcla de 3-metilsulfanil-bencenosulfonamida (406 mg, 2 milimoles) y N-clorosuccinimida (268 mg, 2 milimoles) en metanol. Se evaporó el metanol, se suspendió el residuo en cloruro de metileno y se filtró la suspensión. Se sometió el producto de filtración a evaporación para obtener 250 mg del compuesto del título en forma de sólido blanco.

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Inglés

PREPARACIÓN M

3-metanosulfonil-bencenosulfonamida

Se añadió una disolución acuosa de OXONE (3,2 gramos, 5 milimoles) a una disolución de 3-metilsulfanil-bencenosulfonamida (500 mg, 2,5 milimoles) en acetona. Se agitó la mezcla a temperatura ambiental durante 12 horas. Se sometió la mezcla de reacción a evaporación in vacuo hasta sequedad. Se trituró el residuo con acetona y se filtró la mezcla. Se sometió el producto de filtración a evaporación para obtener 460 mg del compuesto del título.

PREPARACIÓN N

1-(3-bromo-fenil)-ciclobutanol

Se añadió una disolución 1,6 M de n-butil-litio (6,3 ml, 10 milimoles) en hexano a una disolución de 1,3-dibromobenceno (2,36 gramos, 10 milimoles) en tetrahidrofurano a -78°C y se agitó la mezcla durante 4 horas. Luego se añadió ciclobutanona (700 mg, 10 milimoles) en una porción. Después de una agitación a -78°C durante 2 horas, se sofocó la reacción con ácido clorhídrico 2 N. La mezcla de reacción fue calentada a la temperatura ambiental, diluida con agua y sometida a extracción con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo fue secada y fue sometida a evaporación para obtener 2,5 gramos de producto crudo que fue purificado en gel de sílice, realizándose la elución con cloruro de metileno al 50 % en hexano, para obtener 1,5 gramos del compuesto del título.

PREPARACIÓN O

3-(1-hidroxi-ciclobutil)-bencenosulfonamida

Se añadió una disolución 1,6 M de n-butil-litio (8 ml, 12,8 milimoles) en hexano a una disolución de 1-(3-bromofenil)-ciclobutanol (144 gramos, 6,4 milimoles) en tetrahidrofurano a -78°C. Después de 30 minutos se dejó que la mez-

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

cla de reacción se calentara a 0°C. Se hizo burbujear dióxido de azufre en la mezcla de reacción y se agitó ésta durante 30 minutos más. Se evaporó el tetrahidrofurano y se añadió una disolución acuosa de acetato sódico (4,1 gramos, 50 milimoles) y ácido hidroxilamina-sulfónico (1,85 gramos, 16 milimoles). Una vez agitada a temperatura ambiental durante 2 horas, la mezcla de reacción fue acidificada con ácido clorhídrico 2 N y fue luego sometida a extracción con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo fue secada sobre sulfato sódico y fue sometida a evaporación. El residuo fue purificado en gel de sílice con diclorometano/éter dietílico para obtener 70 mg del compuesto del título.

PREPARACIÓN P

1-(3-bromofenil)-ciclopentanol

Utilizando un procedimiento similar al de la Preparación N, se obtuvieron 1,56 gramos de 1-(3-bromofenil)-ciclopentanol en forma de aceite a partir de 2,36 gramos de 1,3-dibromobenceno, 6,3 ml de disolución 1,6 M de n-butil-litio, y 840 mg de ciclopentanona.

PREPARACIÓN Q

3-(1-hidroxi-ciclopentil)-6-bencenosulfonamida

Utilizando un procedimiento similar al de la Preparación O, se obtuvieron 220 mg de 3-(1-hidroxi-ciclopentil)--bencenosulfonamida en forma de sólido blanco en diclorometano, punto de fusión de 146-148°C, a partir de 1,5 gramos de 1-(3-bromo-fenil)-ciclopentanol, 7,9 ml de disolución 1,6 M de n-butil-litio, 1,85 gramos de ácido hidroxilamina-O-sulfónico y 4,1 gramos de NaOAc.

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Inglés

92

PREPARACIÓN R

1-(3-bromofenil)-ciclohexanol

Utilizando un procedimiento similar al de la Preparación N, se obtuvieron 4,9 gramos de 1-(3-bromofenil)-ciclohexanol en forma de sólido blanco a partir de 20 gramos (85 milimoles) de 1,3-dibromobenceno, 53 ml de disolución 1,6 M de n-butil-litio en hexano, y 8,3 gramos de ciclohexanona.

PREPARACIÓN S

3-(1-hidroxi-ciclohexil)-bencenosulfonamida

Se añadió una disolución 1,6 M de n-butil-litio (12,35 ml, 19,8 milimoles) en hexano a una disolución de 1--(3-bromofenil)-ciclohexanol (2,4 gramos, 9,4 milimoles) en tetrahidrofurano a -78°C. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora y luego se hizo burbujear dióxido de azufre en la disolución hasta que ésta resultó ácida frente a papel de pH húmedo. Se dejó que la mezcla de reacción se calentara a la temperatura ambiental a lo largo de 12 horas. Se añadió N-clorosuccinimida (1,38 gramos, 10,3 milimoles) disuelta en diclorometano y se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas. Se evaporó el tetrahidrofurano, se suspendió el residuo en cloruro de metileno y se filtró la suspensión. Se sometió el producto de filtración a evaporación para obtener 2,1 gramos de cloruro de 3-(1-hidroxi-ciclohexil)-bencenosulfonilo en forma de aceite marrón. Se disolvió éste en cloruro de metileno y se añadió gota a gota la disolución a 20 ml de amoniaco líquido. Se dejó que se evaporara el amoniaco y se purificó el residuo en gel de sílice con diclorometano/metanol para obtener 250 mg del compuesto del título en forma de sólido blanco.

Los compuestos de los títulos de las Preparaciones T-V fueron preparados mediante un método análogo al descrito en la Preparación K usando el material de partida indicado.

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del Idioma Inglés

93

PREPARACIÓN T

3-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-bencenosulfonamida

2-(3-bromofenil)-2-metil-[1,3]dioxolano; punto de fusión de 96-98°C.

PREPARACIÓN U

3-[1,3]dioxolan-2-il-bencenosulfonamida

2-(3-bromofenil)-[1,3]-dioxolano; punto de fusión: 55-58°C.

PREPARACIÓN V

2-fluoro-5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-bencenosulfonamida

2-(3-bromo-4-fluorofenil)-2-metil-[1,3]-dioxolano; punto de fusión: 149-150°C.

PREPARACIÓN W

[2-(4-bromo-2-nitro-fenil)-vinil]-dimetilamina

Se calentó a 80°C, durante 2 horas, una disolución de 27 gramos (0,125 moles) de 4-bromo-1-metil-2-nitrobenceno y 1 ml (0,31 moles) del acetal dimetílico de N,N-dimetilformamida en 120 ml de DMF. Una vez enfriada, la mezcla de reacción fue vertida sobre agua y fue sometida a extracción con acetato de etilo; luego fue secada sobre sulfato sódico y sometida a evaporación para obtener 36 gramos del compuesto del título en forma de sólido morado.

PREPARACIÓN X

2-(4-bromo-2-nitro-fenil)-etilideno-hidrazida del ácido acético

Se enfrió a 0°C una disolución de 36 gramos de [2-(4-bromo-2-nitro-fenil)-vinil]-dimetilamina cruda en 75 ml de dimetilformamida. Se añadió una disolución de 26 gramos de hidrocloruro de semicarbazida en 200 ml de agua. Luego se añadieron 20 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se dejó que la disolución resultante se calentara a la temperatura am-

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

biental. Un precipitado marrón fue separado por filtración, lavado con agua y secado.

PREPARACIÓN Y

6-bromo-1H-indol

Se añadió una disolución de 375 gramos de heptahidrato de sulfato de hierro (II) en 700 ml de agua a una suspensión de 35 gramos de 2-(4-bromo-2-nitrofenil)-etilideno--hidrazida del ácido acético cruda en 300 ml de hidróxido amónico concentrado. La mezcla mecánicamente agitada fue calentada a reflujo durante 4 horas y luego fue enfriada y filtrada. El precipitado fue triturado varias veces con acetato de etilo caliente. Las capas de acetato de etilo combinadas fueron secadas y sometidas a evaporación para obtener 18 gramos del compuesto del título.

PREPARACIÓN Z

Amida del ácido 1H-indol-6-sulfónico

Se añadió gota a gota una disolución de 6,0 gramos (0,03 moles) de 6-bromo-1H-indol a una suspensión de 0,03 moles de KH (dispersión al 35 % en aceite mineral) en éter dietílico a 0°C. Una vez agitada durante 1 hora, la disolución de color amarillo claro fue enfriada a -78°C. Se añadieron gota a gota 36,5 ml (0,06 moles) de una disolución 1,7 M de t-butil-litio en pentano. Después de 1 hora de agitación a -78°C, se hizo burbujear SO_2 gaseoso en la disolución durante 5 minutos. Se dejó que la mezcla de reacción se calentara a la temperatura ambiental durante la noche. Se añadió de una vez una disolución de 4,1 gramos (0,03 moles) de N--clorosuccinimida. Después de 1 hora de agitación, se filtró la mezcla de reacción para separar la succinimida y se sometió el producto de filtración a evaporación para obtener un sólido amarillo. Se disolvió éste en tetrahidrofurano y se añadió la disolución a 20 ml de amoniaco líquido. Se dejó que

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

95

la mezcla de reacción se calentara a la temperatura ambiental. El residuo fue disuelto en acetato de etilo, y la disolución fue lavada con agua, secada y sometida a evaporación para obtener 1,4 gramos del compuesto del título.

PREPARACIÓN AA

5-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol

Se enfrió a 0°C, bajo nitrógeno, una disolución de 6,8 gramos (0,05 moles) de 5-fluoro-1H-indol en 50 ml de éter dietílico. Se añadieron gota a gota 507 ml de una disolución 0,15 M de borohidruro de zinc en éter dietílico. Se dejó la mezcla de reacción en agitación durante 48 horas. Se sofocó la reacción con ácido clorhídrico diluido. Se ajustó el pH a 8,0 con hidróxido sódico diluido. La capa etérea fue separada, secada y sometida a evaporación para obtener 7 gramos del compuesto del título.

PREPARACIÓN BB

1-(5-fluoro-2,3-dihidro-indolil)-etanona

Se añadió gota a gota cloruro de acetilo (3 ml) a una disolución de 7 gramos de 5-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol crudo y 3 ml de trietilamina en 100 ml de CH_2Cl_2 a 0°C. Después de dos horas, se diluyó la mezcla de reacción con agua. La capa de cloruro de metileno fue separada, secada y sometida a evaporación para obtener 7,3 gramos de producto crudo que fueron purificados en gel de sílice, realizándose la elución con hexano/acetato de etilo, para obtener 3,3 gramos del compuesto del título.

PREPARACIÓN CC

Amida del ácido 1-acetil-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-6-sulfónico

Se enfrió ácido clorosulfónico (35 ml) a 0°C bajo nitrógeno. Se añadieron 3 gramos (0,016 moles) de 1-(5-fluo-

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

ro-2,3-dihidro-indolil)-etanona en porciones. La mezcla de reacción fue calentada a 50°C durante 3 horas, enfriada y vertida sobre hielo. El precipitado blanco resultante fue separado por filtración y fue disuelto en cloruro de metileno. Se añadió una disolución concentrada de hidróxido amónico y se agitó la mezcla a temperatura ambiental durante 1 hora. Se evaporaron los compuestos volátiles in vacuo y se añadió ácido clorhídrico diluido. El precipitado fue separado por filtración y fue lavado con agua para obtener 3,6 gramos del compuesto del título.

PREPARACIÓN DD

Amida del ácido 5-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-6-sulfónico

Se calentó a 100°C durante 3 horas una mezcla de 3,6 gramos de la amida del ácido 1-acetil-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-6-sulfónico y 30 ml de hidróxido sódico 2 N. Se enfrió la mezcla de reacción y se ajustó el pH a 7,0 con ácido acético. El precipitado resultante fue separado por filtración para obtener 3,0 gramos del compuesto del título.

PREPARACIÓN EE

Amida del ácido 5-fluoro-1H-indol-6-sulfónico

Se calentó a 50°C durante la noche una mezcla de 3 gramos de dióxido de manganeso y 3 gramos de la amida del ácido 5-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-6-sulfónico en 30 ml de dioxano. Se filtró la mezcla de reacción y se sometió el producto de filtración a evaporación para obtener el producto crudo que fue purificado en gel de sílice, realizándose la elución con cloruro de metileno/acetato de etilo, para obtener 1,1 gramos del compuesto del título; punto de fusión de 181-182°C.

Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

97

PREPARACIÓN FF

2-(3-bromofenil)-propan-2-ol

Se añadió gota a gota una disolución de 3-bromoacetofenona (29,8 gramos) en 75 ml de éter dietílico a una disolución agitada de bromuro de metilmagnesio (60 ml de una disolución 3,0 M en éter dietílico) a 0°C. Una vez completada la adición, la mezcla fue agitada durante 0,5 horas y fue vertida en agua. La fase acuosa fue acidificada con ácido clorhídrico 1 M y fue sometida a extracción con tres porciones de éter dietílico. Las capas etéreas combinadas fueron lavadas con una disolución saturada de bicarbonato sódico y fueron concentradas para obtener 30,4 gramos del compuesto del título; resonancia magnética nuclear de ^1H (^1H-NMR; del inglés, ^1H-nuclear magnetic resonance), δ: 7,72 (s ancho, 1), 7,49 (d, 1, J = 7,8), 7,37 (d, 1, J = 7,9), 7,25 (dd, 1, J = 7,8, 7,9), 4,19 (s, 1), 1,50 (s ancho, 6).

PREPARACIÓN GG

2-(3-aminosulfonilfenil)-propan-2-ol

Se añadió metil-litio (110 ml de una disolución 1,4 M en éter dietílico) a una disolución agitada de 2-(3-bromofenil)-propan-2-ol (30 gramos) en tetrahidrofurano (1,5 l) a -78°C. Se agitó la disolución a -78°C durante 15 minutos y luego se añadió butil-litio (61 ml de una disolución 2,5 M en hexano). Se agitó la disolución a -78°C durante 15 minutos, momento en que se formó una suspensión. A esta suspensión se añadió dióxido de azufre licuado (aproximadamente 5 equivalentes) en una porción. La suspensión fue agitada a -78°C durante 5 minutos y luego fue calentada a la temperatura ambiental y agitada durante dos horas más. La mezcla fue concentrada in vacuo para obtener un sólido amarillo que fue recogido en agua (418 ml). Se añadieron acetato sódico (190 gramos) y ácido hidroxilamina-O-sulfónico (47,3 gramos) a la disolución acuosa y se agitó la disolución durante la noche.

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Inglés

La mezcla fue sometida a extracción con acetato de etilo, y la fase orgánica fue lavada con salmuera, secada sobre sulfato sódico anhidro y concentrada in vacuo. Una purificación por cromatografía de resolución rápida (acetato de etilo/hexano, 2:1) proporcionó 27 gramos del compuesto del título; punto de fusión: 107,2-108,2°C.

PREPARACIÓN HH

4-cloro-2,6-diisopropilanilina

Se añadió N-clorosuccinimida (37,3 gramos) a una disolución agitada de 2,6-diisopropilanilina (47 gramos) en N,N-dimetilformamida (886 ml) y se agitó la mezcla durante la noche. Se vertió la disolución resultante de color rojo oscuro en agua (12 l) y se sometió la mezcla a extracción con éter dietílico. Los extractos etéreos combinados fueron lavados con agua y con salmuera, secados sobre sulfato sódico anhidro y concentrados in vacuo. El aceite resultante de color rojo oscuro fue purificado por filtración a través de gel de sílice, realizándose la elución con hexano/cloruro de metileno (6:1), para obtener 32 gramos del compuesto del título; ^{1}H-NMR, δ: 7,02 (s, 2), 3,71 (s ancho, 2), 2,91 (qq, 2, J = 6,9 Hz), 1,27 (d, 6, J = 6,9 Hz), 1,27 (d, 6, J = 6,9 Hz).

PREPARACIÓN II

Isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropilfenilo

Se añadió trifosgeno (14,9 gramos) a una disolución agitada de 4-cloro-2,6-diisopropilanilina (32 gramos) y trietilamina (7,8 ml) en tetrahidrofurano (505 ml). Se hizo refluir la mezcla con agitación durante dos horas. Luego se eliminó el tetrahidrofurano in vacuo, se recogió el aceite resultante en pentano y se filtró la mezcla a través de gel de sílice para obtener 33,3 gramos del producto; ^{1}H-NMR, δ:

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

99

7,18 (s, 2), 3,22 (qq, 2, J = 7,1 Hz), 1,25 (d, 6, J = 7,1 Hz), 1,25 (d, 6, J = 7,1 Hz).

PREPARACIÓN JJ

2-{3-[{[[(4-cloro-2,6-diisopropilfenilamino)amino]carbonil]-amino}sulfonil]fenil}-propan-2-ol

Se añadió hidruro sódico (5,2 gramos de una dispersión al 60 % en aceite mineral) en varias porciones a una disolución agitada de 2-(3-aminosulfonilfenil)-propan-2-ol (26,5 gramos) en tetrahidrofurano. Una vez que se hubo calmado el desprendimiento de hidrógeno, se añadió isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropilfenilo (30,8 gramos) en una porción y se calentó la mezcla resultante a reflujo durante doce horas. La mezcla fue luego enfriada a la temperatura ambiental y fue concentrada in vacuo. La espuma resultante fue disuelta en agua, y la disolución fue alcalinizada con hidróxido sódico 1 N y fue sometida a extracción con dos porciones de éter dietílico/hexano (1:1). La capa acuosa fue acidificada con ácido clorhídrico 1 N, y el sólido blanco resultante fue separado por filtración, lavado con agua y secado. Esto proporcionó 50 gramos de un sólido blanco que fue recristalizado en acetato de etilo húmedo/hexano para obtener el compuesto del título; punto de fusión: 160,5-162,0°C.

PREPARACIÓN KK

Cloruro de 5-nitroisoftaloilo

Se añadieron cloruro de oxalilo (12,3 ml) y N,N-dimetilformamida (1 gota) a una disolución agitada de ácido 5-nitroisoftálico (10 gramos) en cloruro de metileno (943 ml). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiental durante la noche. La eliminación del disolvente in vacuo proporcionó 10,63 gramos del compuesto del título; ^{1}H-NMR, δ: 9,17 (s, 2), 9,07 (s, 1).

Esther González García
o/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Inglés

PREPARACIÓN LL

3,5-diacetilnitrobenceno

Se agitaron virutas de magnesio (2,27 gramos) con etanol (12 ml) y tetracloruro de carbono (1 gota). Una vez completado el desprendimiento de hidrógeno, se añadió malonato de dietilo (15,18 gramos) en éter dietílico (30 ml) y se hizo refluir la mezcla hasta que se hubo consumido todo el magnesio. Se añadió cloruro de 5-nitroisoftaloilo (10 gramos) en tetrahidrofurano (29 ml) a la mezcla y se continuó el reflujo durante 16 horas más. La mezcla fue enfriada en un baño de hielo y fue acidificada con ácido sulfúrico al 10 %. La fase acuosa fue sometida a extracción con acetato de etilo, y la fase orgánica fue concentrada in vacuo. Se recogió el residuo oleoso en ácido acético (72 ml) y agua (14 ml) y se añadió ácido sulfúrico (4 ml). La mezcla fue hecha refluir enérgicamente durante 12 horas y fue luego enfriada en un baño de hielo. La mezcla fue neutralizada con hidróxido sódico 3 M y fue sometida a extracción con acetato de etilo. La fase orgánica fue secada sobre sulfato sódico y fue concentrada in vacuo para obtener 7,54 gramos del compuesto del título; ^{1}H-NMR, δ: 8,90 (s, 2), 8,86 (s, 1), 2,78 (s, 6).

PREPARACIÓN MM

3,5-diacetilanilina

Se añadió 3,5-diacetilnitrobenceno (7,54 gramos) a una disolución agitada de dihidrato de cloruro de estaño (II) (32,87 gramos) en ácido clorhídrico concentrado (93 ml) a 50°C. Se apartó el calor inmediatamente y se produjo un proceso exotérmico. La mezcla fue agitada durante 5 minutos, enfriada en un baño de hielo y neutralizada con una disolución saturada de carbonato potásico. La fase acuosa fue sometida a extracción con varias porciones de acetato de etilo, secada sobre sulfato sódico anhidro y concentrada in vacuo

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 381
Intérprete Jurado del idioma inglés

para obtener 3,01 gramos del compuesto del título; ^{1}H-NMR, δ: 7,77 (s, 1), 7,48 (s, 2), 5,16 (s ancho, 2), 2,55 (s, 6).

PREPARACIÓN NN

3,5-diacetilbencenosulfonamida

Se añadió una disolución de nitrato sódico (1,27 gramos) en 2,1 ml de agua a una disolución agitada de 3,5-diacetilanilina (3,00 gramos) en una mezcla de ácido acético (17 ml) y ácido clorhídrico (5,7 ml). Se agitó la disolución durante 20 minutos. Se saturaron 14 ml de ácido acético con dióxido de azufre gaseoso y se añadió esta mezcla, seguida de cloruro cuproso (0,63 gramos), a la mezcla de reacción. Se produjo una espumación significativa. La mezcla de reacción fue agitada durante una hora, diluida con agua y sometida a extracción con tres porciones de acetato de etilo. Los extractos en acetato de etilo combinados fueron lavados con agua y concentrados. Se recogió el aceite resultante en éter dietílico y se hizo burbujear amoniaco gaseoso a través de la disolución. Se filtró la suspensión resultante, se recogió el sólido en acetona y se filtró la mezcla para eliminar el cloruro amónico. La eliminación de la acetona in vacuo proporcionó 1,48 gramos del compuesto del título; punto de fusión: 179,2-180,7°C.

PREPARACIÓN OO

1-{3-[[[(4-cloro-2,6-diisopropilfenilamino)carbonil]amino]-sulfonil]-5-acetilfenil}-etan-1-ona

El compuesto del título se preparó del modo descrito en el Método A a partir de 3,5-diacetilbencenosulfonamida (0,35 gramos), isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropilfenilo (0,37 gramos) e hidruro sódico (0,06 gramos de una dispersión al 60 % en aceite mineral) en tetrahidrofurano (4 ml). Esto produjo 0,28 gramos del compuesto del título; punto de fusión: 201,9-203,4°C.

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

102

PREPARACIÓN PP

3-cloro-1-indan-5-il-propan-1-ona

A lo largo de un periodo de 3 horas se añadió cloruro de aluminio (376 gramos) a una disolución agitada de indano (300 gramos) y cloruro de 3-cloropropionilo (323 gramos) en cloruro de metileno (2 l) a 0°C. Una vez completada la adición, el baño refrigerante fue separado y la mezcla fue calentada a la temperatura ambiental y fue agitada hasta que cesó el desprendimiento de cloruro de hidrógeno. Se sofocó la reacción mediante vertimiento sobre una mezcla de 3,5 kg de hielo y 700 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se separaron las capas y se sometió la fase acuosa a extracción con cloruro de metileno. Las capas de cloruro de metileno combinadas fueron lavadas con agua, una disolución saturada de bicarbonato sódico, y salmuera. La fase orgánica fue secada con sulfato sódico anhidro y fue concentrada in vacuo. El residuo fue recristalizado en hexano para obtener 282 gramos de un sólido amarillo; punto de fusión: 63,5-65,1°C.

PREPARACIÓN QQ

3,5,6,7-tetrahidro-2H-s-indacen-1-ona

Se añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (550 ml), con agitación y a lo largo de un periodo de tiempo de 2 horas, a 137 gramos de 3-cloro-1-indan-5-il-propan-1--ona. La disolución negra y espesa resultante fue calentada a 90°C hasta que cesó el desprendimiento de cloruro de hidrógeno (normalmente 1-4 horas). La mezcla fue luego enfriada a la temperatura ambiental y fue vertida sobre 5 kg de hielo. La suspensión resultante fue agitada durante la noche y fue filtrada. El sólido fue lavado con agua hasta que el agua circuló clara a través del filtro. El sólido marrón fue luego secado in vacuo y fue recristalizado en hexano para obtener 90 gramos del compuesto del título; punto de fusión de 72,4--74,8°C.

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

PREPARACIÓN RR

1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno

Se hidrogenó en un aparato sacudidor Parr, a temperatura ambiental, una mezcla de 3,5,6,7-tetrahidro-2H-s-indacen-1-ona (90 gramos), etanol (1 l), paladio al 10 % sobre carbono (1-2 gramos), y ácido clorhídrico concentrado (50 ml) hasta que cesó la incorporación de hidrógeno. Se filtró la mezcla a través de un lecho de Celite. Se lavó el lecho con 1 l de éter dietílico. Se diluyó el producto de filtración con agua y se separó la fase orgánica. La fase acuosa fue sometida a extracción con 1 l de éter dietílico, y los extractos etéreos combinados fueron lavados con agua, una disolución saturada de bicarbonato sódico, y salmuera. Los extractos etéreos fueron secados sobre sulfato sódico anhidro y fueron concentrados in vacuo. El sólido resultante de color amarillo pálido fue recristalizado en metanol para obtener 61 gramos del compuesto del título en forma de cristales incoloros; punto de fusión: 56,6-58,5°C.

PREPARACIÓN SS

1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-etanona

A lo largo de un periodo de 1 hora se añadieron 30 gramos de cloruro de aluminio a una disolución agitada de 1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno (30 gramos) y cloruro de acetilo (14,2 ml) en 120 ml de benceno a 0°C. El baño refrigerante fue separado y la disolución fue calentada a la temperatura ambiental y fue agitada durante 4 horas. La mezcla de color rojo subido fue luego vertida sobre una mezcla de 270 gramos de hielo y 50 ml de ácido clorhídrico concentrado. Las capas fueron separadas y la fase acuosa fue sometida a extracción con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con una disolución saturada de bicarbonato sódico y con salmuera, secadas sobre sulfato sódico anhidro y concentradas in vacuo para obtener un sólido naranja que

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 381(
Intérprete Jurado del idioma inglés

fue recristalizado en hexano para obtener 34 gramos del compuesto del título; punto de fusión: 69,1-76,1°C.

PREPARACIÓN TT

Óxima de 1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-etanona

Se calentó a reflujo durante un periodo de 12 horas una mezcla de 1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-etanona (33 gramos), etanol (250 ml), hidrocloruro de hidroxilamina (58,5 gramos) y piridina (80 ml). La mezcla fue luego enfriada a la temperatura ambiental y fue concentrada in vacuo. Luego se trató el residuo con 500 ml de agua y se sometió la mezcla a extracción con cloroformo-metanol. La fase orgánica fue secada sobre sulfato sódico anhidro y fue concentrada in vacuo para obtener 32 gramos del compuesto del título en forma de una mezcla de los isómeros E y Z; punto de fusión: 178,6-182,3°C.

PREPARACIÓN UU

N-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-acetamida

A lo largo de un periodo de 1/2 hora se añadió gota a gota una mezcla de la oxima de 1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s--indacen-4-il)-etanona (85 gramos) en 270 ml de ácido trifluoroacético a una disolución, agitada y en reflujo, de 90 ml de ácido trifluoroacético. Luego se hizo refluir la disolución morada resultante durante 1 hora. Se enfrió la disolución a la temperatura ambiental y se eliminó el ácido trifluoroacético in vacuo. El sólido oscuro fue triturado con acetato de etilo/hexanos para obtener 83 gramos de un sólido gris que fue usado sin más purificación; punto de fusión de 257,4-259,1°C.

Esther González García
o/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

105

PREPARACIÓN VV

1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-ilamina

Una suspensión de N-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-acetamida (110 gramos) en YY ml de ácido sulfúrico al 25 % fue tratada con suficiente etanol para preparar una disolución (aproximadamente YY ml). La disolución resultante fue calentada a reflujo durante un periodo de 2 días. La disolución negra resultante fue tratada con carbón vegetal a reflujo, filtrada en caliente, y enfriada a 0°C. La disolución fue luego prudentemente neutralizada con una disolución de hidróxido sódico al 20 %. Luego se filtró la suspensión resultante y se lavó el sólido con agua hasta que el producto de filtración salió neutro. El sólido marrón fue luego aislado y fue secado in vacuo para obtener 80 gramos del compuesto del título, punto de fusión de 94,5-96,6°C, el cual fue utilizado sin más purificación. Si es necesario, el compuesto del título puede ser recristalizado en metanol para obtener un sólido blanco.

PREPARACIÓN WW

1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno

A una disolución agitada de 1,2,3,5,6,7-hexahidro--s-indacen-4-ilamina (77 gramos) en tetrahidrofurano (1,5 l) y trietilamina (68,3 ml) se añadió trifosgeno (43,9 gramos) en una porción. La mezcla fue calentada a reflujo durante 2 horas y fue luego enfriada a la temperatura ambiental. Se eliminó el tetrahidrofurano bajo presión reducida, se recogió el residuo en pentano, y se filtró la mezcla a través de un tapón de gel de sílice. La eliminación del pentano in vacuo proporcionó 80 gramos de un sólido blanco; punto de fusión de 35,0-36,2°C.

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Inglés

106

PREPARACIÓN XX

3-(1-hidroxi-1-metil)etilfurano

Se añadieron 4,82 ml de 3-furoato de etilo en éter dietílico a una disolución agitada de 24,97 ml de bromuro de metilmagnesio (disolución 3 M en éter dietílico) a 0°C. La mezcla fue calentada suavemente durante 30 minutos usando un baño de agua caliente. Completado dicho tiempo, la mezcla fue vertida en agua con hielo, acidificada cuidadosamente usando una disolución tampón, y sometida a extracción con éter dietílico. Los extractos etéreos fueron combinados, lavados con salmuera, secados sobre sulfato sódico, y concentrados in vacuo. El alcohol terciario de furano fue purificado usando una cromatografía de resolución rápida en columna, con hexano/acetato de etilo (6:1); recuperación: 2,89 gramos (64 %); ^{1}H-NMR (400 Mhz, acetona-d_6), δ: 1,45 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 3,89 (s ancho, 1H), 6,45 (s ancho, 1H), 7,41 (s ancho, 1H), 7,42 (s ancho, 1H).

PREPARACIÓN YY

2-aminosulfonil-3-(1-hidroxi-1-metil)etilfurano

Se añadieron 17,19 ml de metil-litio (disolución 1,4 M en éter dietílico), seguidos de 18,51 ml de sec-butil-litio (disolución 1,3 M en ciclohexanos) 5 minutos más tarde, a una mezcla agitada de 2,89 gramos del alcohol terciario de furano en THF a -78°C. Se continuó agitando la mezcla a -78°C durante 40 minutos y se añadieron 5,02 ml de SO_2 líquido. Se mantuvo la temperatura a -78°C durante 5 minutos y luego se calentó la mezcla a la temperatura ambiental con agitación continua durante 2 horas. Luego se eliminó el THF in vacuo y se disolvió el sulfinato de litio en 76,4 ml de agua, lo que fue seguido de la adición de 7,78 gramos de ácido hidroxilamina-O-sulfónico y 31 gramos de acetato sódico. Esta mezcla fue agitada a temperatura ambiental durante la noche y fue sometida a extracción con acetato de etilo. Los extrac-

Esther Gonzalez Garcia
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del Idioma Inglés

tos en acetato de etilo fueron combinados, lavados con salmuera, secados sobre sulfato sódico y concentrados in vacuo. La sulfonamida fue purificada utilizando una cromatografía de resolución rápida en columna, con hexano/acetato de etilo (2:1); recuperación: 1,91 gramos (41 %); punto de fusión de 110,1-111,6°C.

PREPARACIÓN ZZ

3-(1-hidroxi-1-metil)etiltiofeno

Se añadió 1 gramo de 3-acetiltiofeno en éter dietílico a una disolución agitada de 3,17 ml de bromuro de metilmagnesio (disolución 3 M en éter dietílico) a 0°C. Luego se dejó la mezcla en agitación durante 30 minutos mientras se calentaba a la temperatura ambiental. Una vez completado dicho tiempo, la mezcla fue vertida en agua con hielo, acidificada y sometida a extracción con éter dietílico. Los extractos etéreos fueron combinados, lavados con salmuera, secados sobre sulfato sódico y concentrados in vacuo; recuperación: 800 mg (71 %); ^{1}H-NMR (400 Mhz, acetona-d_6), δ: 1,50 (s, 6H), 4,00 (s ancho, 1H), 7,15 (dd, 1H, J = 1,4, 5), 7,23 (m, 1H), 7,33 (dd, 1H, J = 3,1, 5).

PREPARACIÓN AAA

2-aminosulfonil-3-(1-hidroxi-1-metil)etiltiofeno

Se añadieron 4,22 ml de metil-litio (disolución 1,4 M en éter dietílico), seguidos de 4,55 ml de sec-butil-litio (disolución 1,3 M en ciclohexanos) 5 minutos más tarde, a una mezcla agitada de 800 mg del alcohol terciario de tiofeno en THF a -78°C. Se continuó agitando la mezcla a -78°C durante 40 minutos y se añadieron 1,23 ml de SO_2 líquido. Se mantuvo la temperatura a -78°C durante 5 minutos y luego se calentó la mezcla a la temperatura ambiental con agitación continua durante 2 horas. Luego se eliminó el THF in vacuo y se disolvió el sulfinato de litio en 19 ml de agua, lo que fue segui-

Esther González García
o/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

do de la adición de 1,9 gramos de ácido hidroxilamina-O-sulfónico y 7,66 gramos de acetato sódico. Esta mezcla fue agitada a temperatura ambiental durante la noche y fue sometida a extracción con acetato de etilo. Los extractos en acetato de etilo fueron combinados, lavados con salmuera, secados sobre sulfato sódico y concentrados in vacuo. La sulfonamida fue purificada utilizando una cromatografía de resolución rápida en columna, con hexano/acetato de etilo (2:1); recuperación: 600 mg (48 %); punto de fusión: 114,3-115,1°C.

EJEMPLO 1

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-[3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-bencenosulfonil]-urea

Se añadió hidruro sódico (5,2 gramos de una dispersión al 60 % en aceite mineral) en varias porciones a una disolución agitada de 2-(3-aminosulfonilfenil)-propan-2-ol (26,5 gramos) en tetrahidrofurano. Una vez que se hubo calmado el desprendimiento de hidrógeno, se añadió isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropilfenilo (30,8 gramos) en una porción y se calentó la mezcla resultante a reflujo durante doce horas. La mezcla fue luego enfriada a la temperatura ambiental y fue concentrada in vacuo. La espuma resultante fue disuelta en agua, y la disolución fue alcalinizada con hidróxido sódico 1 N y fue sometida a extracción con dos porciones de éter dietílico/hexano en relación 1:1. La capa acuosa fue acidificada con ácido clorhídrico 1 N, y el sólido blanco resultante fue separado por filtración, lavado con agua y secado. Esto proporcionó 50 gramos de un sólido blanco que fue recristalizado en acetato de etilo húmedo/hexano para obtener el compuesto del título; punto de fusión: 160,5-162,0°C.

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 2-130 fueron preparados mediante un método análogo al descrito en el Ejemplo 1 usando los reactivos indicados.

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

EJEMPLO 2

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-[3-(1-hidroxiciclopentil)-bencenosulfonil]-urea

3-1-hidroxiciclopentil-bencenosulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 155°C.

EJEMPLO 3

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-(3-metilsulfamoil-bencenosulfonil)-urea

3-metilsulfamoil-bencenosulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 125-128°C.

EJEMPLO 4

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-(3-dimetilsulfamoil-bencenosulfonil)-urea

3-dimetilsulfamoil-bencenosulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 101-106°C.

EJEMPLO 5

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-(3-ciclopropilsulfamoil-bencenosulfonil)-urea

3-ciclopropilsulfamoil-bencenosulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 170-174°C.

EJEMPLO 6

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-(3-ciclobutilsulfamoil-bencenosulfonil)-urea

3-ciclobutilsulfamoil-bencenosulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 140-143°C.

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

EJEMPLO 7

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-(3-metilsulfanil- bencenosulfonil)-urea

3-metilsulfanil-bencenosulfonamida; isocianato de 4-cloro--2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 125-126°C.

EJEMPLO 8

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-(3-metanosulfinil- bencenosulfonil)-urea

3-metilsulfinil-bencenosulfonamida; isocianato de 4-cloro--2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 226-227°C.

EJEMPLO 9

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-(3-metanosulfonil- bencenosulfonil)-urea

3-metilsulfonil-bencenosulfonamida; isocianato de 4-cloro--2,6-diisopropil-fenilo.

EJEMPLO 10

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-[3-(1-hidroxiciclobutil)--bencenosulfonil]-urea

3-1-hidroxiciclobutil-bencenosulfonamida; isocianato de 4--cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 155-157°C.

EJEMPLO 11

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-[3-(1-hidroxiciclopentil)-bencenosulfonil]-urea

3-1-hidroxiciclopentil-bencenosulfonamida; isocianato de 4--cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 155°C.

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

EJEMPLO 12

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-[3-(1-hidroxiciclohexil)--bencenosulfonil]-urea

3-1-hidroxiciclohexil-bencenosulfonamida; isocianato de 4--cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 172-176°C.

EJEMPLO 13

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-[3-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-bencenosulfonil]-urea

3-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-bencenosulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 155--157°C.

EJEMPLO 14

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-(3-[1,3]dioxolan-2-il--bencenosulfonil)-urea

3-([1,3]dioxolan-2-il)-bencenosulfonamida; isocianato de 4--cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión; 145-147°C.

EJEMPLO 15

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-[2-fluoro-5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-bencenosulfonil]-urea

3-[2-fluoro-5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-bencenosulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 168-170°C.

EJEMPLO 16

1-[2-fluoro-5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)bencenosulfonil]-3--(1,2,3,5,6,7-hexahidro-5-indacen-4-il)-urea

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

112

EJEMPLO 17

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-(1H-indol-6-sulfonil)--urea

3-(1H-indol-6-sulfonamida)-bencenosulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 220-221°C.

EJEMPLO 18

1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-5-indacen-4-il)-3-(1H-indol-6-sulfonil)-urea

EJEMPLO 19

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-(5-fluoro-1H-indol-6-sulfonil)-urea

3-(5-fluoro-1H-indol-6-sulfonamida)-bencenosulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 226-227°C.

EJEMPLO 20

1-(5-fluoro-1H-indol-6-sulfonil)-3-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-5--indacen-4-il)-urea

EJEMPLO 21

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-[3-(1-hidroxi-etil)-5--trifluorometil-bencenosulfonil]-urea

3-(1-hidroxi-etil)-5-trifluorometil-bencenosulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 168,9-170,0°C.

EJEMPLO 22

1-(3-acetil-5-trifluorometil-bencenosulfonil)-3-(4-cloro-2,6--diisopropil-fenil)-urea

3-acetil-5-trifluorometil-bencenosulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión de 157,4--158,9°C.

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

EJEMPLO 23

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-[3-(1-hidroxi-etil)-4-metil-bencenosulfonil]-urea

3-(1-hidroxi-etil)-4-metil-bencenosulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión de 155,2--158,2°C.

EJEMPLO 24

1-(3-acetil-4-metil-bencenosulfonil)-3-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-urea

3-acetil-4-metil-bencenosulfonamida; isocianato de 4-cloro--2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 152,5-154,6°C.

EJEMPLO 25

1-[3,5-bis-(1-hidroxi-etil)-bencenosulfonil]-3-(4-cloro-2,6--diisopropil-fenil)-urea

3,5-bis-(1-hidroxi-etil)-bencenosulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión de 175,3--176,8°C.

EJEMPLO 26

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-[3-(1-hidroxi-etil)-5--yodo-bencenosulfonil]-urea

3-(1-hidroxi-etil)-5-yodo-bencenosulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión de 184,4-186,6°C.

EJEMPLO 27

1-(3-acetil-5-yodo-bencenosulfonil)-3-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-urea

3-acetil-5-yodo-bencenosulfonamida; isocianato de 4-cloro--2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 187,6-188,9°C.

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 381
Intérprete Jurado del idioma inglé

EJEMPLO 28

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-[4-fluoro-3-(1-hidroxi--etil)-bencenosulfonil]-urea

4-fluoro-3-(1-hidroxi-etil)-bencenosulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión de 149,7--151,8°C.

EJEMPLO 29

1-(3-acetil-4-fluoro-bencenosulfonil)-3-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-urea

3-acetil-4-fluoro-bencenosulfonamida; isocianato de 4-cloro--2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 171,8-173,4°C.

EJEMPLO 30

1-(4-acetil-tiofeno-2-sulfonil)-3-(4-cloro-2,6-diisopropil--fenil)-urea

4-acetil-tiofeno-2-sulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6--diisopropil-fenilo; punto de fusión: 169,7-171,8°C.

EJEMPLO 31

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-[4-(1-hidroxi-etil)-tiofeno-2-sulfonil]-urea

4-(1-hidroxi-etil)-tiofeno-2-sulfonamida; isocianato de 4--cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión de 164,5--166,6°C.

EJEMPLO 32

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-[3-(2-hidroxiimino-propil)-bencenosulfonil]-urea

3-(2-hidroxiimino-propil)-bencenosulfonilo; isocianato de 4--cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión de 153,8--156,7°C.

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 381(
Intérprete Jurado del idioma inglés

115

EJEMPLO 33

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-[3-(2-hidroxi-propil)-bencenosulfonil]-urea

3-(2-hidroxi-propil)-bencenosulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión de 148,7-149,9°C.

EJEMPLO 34

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-[3-(2-oxo-propil)-bencenosulfonil]-urea

3-(2-oxo-propil)-bencenosulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 154,8-156,6°C.

EJEMPLO 35

1-(2,6-diisopropil-fenil)-3-(3-propionil-bencenosulfonil)-urea

3-propionil-bencenosulfonamida; isocianato de 2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 151,7-152,8°C.

EJEMPLO 36

1-(3-acetil-4-metoxi-bencenosulfonil)-3-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-urea

3-acetil-4-metoxi-bencenosulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 214,2-215,1°C.

EJEMPLO 37

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-[3-(1-hidroxi-etil)-4-metoxi-bencenosulfonil]-urea

3-(1-hidroxi-etil)-4-metoxi-bencenosulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión de 164,9-166,1°C.

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

116

EJEMPLO 38

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-[3-(1-hidroxi-propil)--bencenosulfonil]-urea

3-(1-hidroxi-propil)-bencenosulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 218,4-220,3°C.

EJEMPLO 39

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-(3-propionil-bencenosulfonil)-urea

3-propionil-bencenosulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6--diisopropil-fenilo; punto de fusión: 149,1-152,2°C.

EJEMPLO 40

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-[3-(1-hidroxi-etil)-bencenosulfonil]-urea

3-(1-hidroxi-etil)-bencenosulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 151,8-154,3°C.

EJEMPLO 41

1-(5-acetil-2-metoxi-bencenosulfonil)-3-(4-bromo-2,6-diisopropil-fenil)-urea

5-acetil-2-metoxi-bencenosulfonamida; isocianato de 4-bromo--2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 185,1-186,5°C.

EJEMPLO 42

1-(5-acetil-2-metoxi-bencenosulfonil)-3-(2,6-diisopropil-fenil)-urea

5-acetil-2-metoxi-bencenosulfonamida; isocianato de 2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 199,7-201,3°C.

Esther González García
a/e Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del Idioma Inglés

117

EJEMPLO 43

1-(3-acetil-bencenosulfonil)-3-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-urea

3-acetil-bencenosulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 163,1-165,6°C.

EJEMPLO 44

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-[3-(1-hidroxiimino-etil)--bencenosulfonil]-urea

3-(1-hidroxiimino-etil)-bencenosulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión de 158,4--160,0°C.

EJEMPLO 45

1-(4-bromo-2,6-diisopropil-fenil)-3-(6-metil-1,1-dioxo-1-tiocroman-7-sulfonil)-urea

6-metil-1,1-dioxo-1-tiocroman-7-sulfonamida; isocianato de 4-bromo-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión de 250,4--251,9°C.

EJEMPLO 46

1-(2,6-diisopropil-fenil)-3-(6-metil-1,1-dioxo-1-tiocroman-7--sulfonil)-urea

6-metil-1,1-dioxo-1-tiocroman-7-sulfonamida; isocianato de 2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 242,7-245,2°C.

EJEMPLO 47

1-(2,6-diisopropil-fenil)-3-[3-(1-hidroxi-etil)-bencenosulfonil]-urea

3-(1-hidroxi-etil)-bencenosulfonamida; isocianato de 2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión de 122,6-124,0°C.

Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

EJEMPLO 48

1-(4-bromo-2,6-diisopropil-fenil)-3-[3-(1-hidroxi-etil)-bencenosulfonil]-urea

3-(1-hidroxi-etil)-bencenosulfonamida; isocianato de 4-bromo-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 142,5-144,8°C.

EJEMPLO 49

1-(3-acetil-bencenosulfonil)-3-(4-bromo-2,6-diisopropil-fenil)-urea

3-acetil-bencenosulfonamida; isocianato de 4-bromo-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 231,4-233,6°C.

EJEMPLO 50

1-(3-acetil-4-hidroxi-bencenosulfonil)-3-(2,6-diisopropil-fenil)-urea

3-acetil-4-hidroxi-bencenosulfonamida; isocianato de 2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 196,6-198,9°C.

EJEMPLO 51

1-(3-acetil-4-metoxi-bencenosulfonil)-3-(2,6-diisopropil-fenil)-urea

3-acetil-4-metoxi-bencenosulfonamida; isocianato de 2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 203,4-205,7°C.

EJEMPLO 52

1-(3-acetil-bencenosulfonil)-3-(2-sec-butil-6-etil-fenil)--urea

3-acetil-bencenosulfonamida; isocianato de 2-sec-butil-6--etil-fenilo; punto de fusión: 136,3-138,9°C.

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

EJEMPLO 53

1-(3-acetil-bencenosulfonil)-3-(2-isopropil-6-metil-fenil)--urea

3-acetil-bencenosulfonamida; isocianato de 2-isopropil-6-metil-fenilo; punto de fusión: 136,8-138,9°C.

EJEMPLO 54

1-(3-acetil-bencenosulfonil)-3-(2-terc-butil-6-metil-fenil)--urea

3-acetil-bencenosulfonamida; isocianato de 2-terc-butil-6--metil-fenilo; punto de fusión: 155,4-157,7°C.

EJEMPLO 55

1-(3-acetil-bencenosulfonil)-3-(2-etil-6-isopropil-fenil)--urea

3-acetil-bencenosulfonamida; isocianato de 2-etil-6-isopropil-fenilo; punto de fusión: 127,1-128,5°C.

EJEMPLO 56

1-(3-acetil-bencenosulfonil)-3-(2,6-diisopropil-fenil)-urea

3-acetil-bencenosulfonamida; isocianato de 2,6-diisopropil--fenilo; punto de fusión: 151,6-153,5°C.

EJEMPLO 57

1-(4-acetil-2,6-diisopropil-fenil)-3-(3,5-diacetil-bencenosulfonil)-urea

3,5-diacetil-bencenosulfonamida; isocianato de 4-acetil-2,6--diisopropil-fenilo; punto de fusión: 154,0-156,4°C.

EJEMPLO 58

4-[3-(3,5-diacetil-bencenosulfonil)-ureido]-3,5-diisopropil--benzamida

3,5-diacetil-bencenosulfonamida; 4-isocianato-3,5-diisopropil-benzamida; punto de fusión: 198,5-199,8°C.

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

EJEMPLO 59

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-[3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-bencenosulfonil]-urea

3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-bencenosulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 129,6-131,5°C.

EJEMPLO 60

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-(3-trifluoroacetil-bencenosulfonil)-urea

3-trifluoroacetil-bencenosulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 88,4-89,1°C.

EJEMPLO 61

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-[3-(1-hidroxi-2-metoxi-etil)-bencenosulfonil]-urea

3-(1-hidroxi-2-metoxi-etil)-bencenosulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 108,7-109,2°C.

EJEMPLO 62

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-(3-metoxiacetil-bencenosulfonil)-urea

3-metoxiacetil-bencenosulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 121,2-122,1°C.

EJEMPLO 63

4-{3-[3-(1-hidroxi-etil)-bencenosulfonil]-ureido}-3,5-diisopropil-benzamida

3-(1-hidroxi-etil)-bencenosulfonamida; 4-isocianato-3,5-diisopropil-benzamida; punto de fusión: 204,6-205,9°C.

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 38
Intérprete Jurado del idioma inglés

EJEMPLO 64

1-(4-ciano-2,6-diisopropil-fenil)-3-[3-(1-hidroxi-etil)-bencenosulfonil]-urea

3-(1-hidroxi-etil)-bencenosulfonamida; isocianato de 4-ciano-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 191,3-194,0°C.

EJEMPLO 65

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-[3-(1-hidroxi-2-metil-propil)-bencenosulfonil]-urea

3-(1-hidroxi-2-metil-propil)-bencenosulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 152,3-153,0°C.

EJEMPLO 66

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-(3-isobutiril-bencenosulfonil)-urea

3-isobutiril-bencenosulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 170,2-171,4°C.

EJEMPLO 67

1-(2,6-diisopropil-4-tiofen-3-il-fenil)-3-[3-(1-hidroxietil)-bencenosulfonil]-urea

3-(1-hidroxi-etil)-bencenosulfonamida; isocianato de 2,6-diisopropil-4-tiofen-3-il-fenilo; punto de fusión de 137,0-139,4°C.

EJEMPLO 68

1-(2,6-diisopropil-4-tiofen-2-il-fenil)-3-[3-(1-hidroxietil)-bencenosulfonil]-urea

3-(1-hidroxi-etil)-bencenosulfonamida; isocianato de 2,6-diisopropil-4-tiofen-2-il-fenilo; punto de fusión: 98,4-99,9°C.

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

EJEMPLO 69

1-(3,5-diisopropil-bifenil-4-il)-3-[3-(1-hidroxi-etil)-bencenosulfonil]-urea

3-(1-hidroxi-etil)-bencenosulfonamida; 4-isocianato-3,5-diisopropil-bifenilo; punto de fusión: 127,4-128,6°C.

EJEMPLO 70

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-(8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-sulfonil)-urea

8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-sulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 136,8-138,2°C.

EJEMPLO 71

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-(8-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-sulfonil)-urea

8-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-sulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 180,0--182,4°C.

EJEMPLO 72

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-(8-hidroxiimino-5,6,7,8--tetrahidro-naftaleno-2-sulfonil)-urea

8-hidroxiimino-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-sulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 162,5-164,2°C.

EJEMPLO 73

1-(4-bromo-2,6-diisopropil-fenil)-3-(8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-sulfonil)-urea

8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-sulfonamida; isocianato de 4-bromo-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 164,0-165,8°C.

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

123

EJEMPLO 74

1-(2,6-diisopropil-fenil)-3-(8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro--naftaleno-2-sulfonil)-urea

8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-sulfonamida; isocianato de 2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión de 120,0--122,6°C.

EJEMPLO 75

1-(2,6-diisopropil-fenil)-3-(8-hidroxiimino-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-sulfonil)-urea

8-hidroxiimino-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-sulfonamida; isocianato de 2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión de 139,2-140,0°C.

EJEMPLO 76

1-(4-bromo-2,6-diisopropil-fenil)-3-(8-hidroxiimino-5,6,7,8--tetrahidro-naftaleno-2-sulfonil)-urea

8-hidroxiimino-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-sulfonamida; isocianato de 4-bromo-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 168,6-169,2°C.

EJEMPLO 77

1-(4-bromo-2,6-diisopropil-fenil)-3-(8-oxo-5,6,7,8- tetrahidro-naftaleno-2-sulfonil)-urea

8-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-sulfonamida; isocianato de 4-bromo-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 208,0--208,8°C.

EJEMPLO 78

1-(2,6-diisopropil-fenil)-3-(8-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-sulfonil)-urea

8-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-sulfonamida; isocianato de 2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 197,4-198,0°C.

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

EJEMPLO 79

3-[3-(4-bromo-2,6-diisopropil-fenil)-ureidosulfonil]-benzamida

3-sulfonamido-benzamida; isocianato de 4-bromo-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 180,0-180,6°C.

EJEMPLO 80

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-[3-(1,2-dihidroxi-etil)--bencenosulfonil]-urea

3-(1,2-dihidroxi-etil)-bencenosulfonamida; isocianato de 4--cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión de 169,7--171,2°C.

EJEMPLO 81

3-[3-(2,6-diisopropil-fenil)-ureidosulfonil]-benzamida

3-sulfonamido-benzamida; isocianato de 2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 182,3-184,1°C.

EJEMPLO 82

3-[3-(4-bromo-2,6-diisopropil-fenil)-ureidosulfonil]-N-metil--benzamida

3-sulfonamido-N-metil-benzamida; isocianato de 4-bromo-2,6--diisopropil-fenilo; punto de fusión: 243,8-245,1°C.

EJEMPLO 83

3-[3-(2,6-diisopropil-fenil)-ureidosulfonil]-N-metil-benzamida

3-sulfonamido-N-metil-benzamida; isocianato de 2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 236,2-237,2°C.

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 381
Intérprete Jurado del idioma inglés

EJEMPLO 84

1-(5-acetil-2-bromo-bencenosulfonil)-3-(4-bromo-2,6-diisopropil-fenil)-urea

5-acetil-2-bromo-bencenosulfonamida; isocianato de 4-bromo-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 177,2-179,1°C.

EJEMPLO 85

1-[2-cloro-5-(1-hidroxi-etil)-bencenosulfonil]-3-(2,6-diisopropil-fenil)-urea

2-cloro-5-(1-hidroxi-etil)-bencenosulfonamida; isocianato de 2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 154,0-156,0°C.

EJEMPLO 86

1-[2-cloro-5-(1-hidroxi-etil)-bencenosulfonil]-3-(4-bromo-2,6-diisopropil-fenil)-urea

2-cloro-5-(1-hidroxi-etil)-bencenosulfonamida; isocianato de 4-bromo-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión de 144,3-146,2°C.

EJEMPLO 87

1-[2-cloro-5-(1-hidroxiimino-etil)-bencenosulfonil]-3-(2,6-diisopropil-fenil)-urea

2-cloro-5-(1-hidroxiimino-etil)-bencenosulfonamida; isocianato de 2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 156,6-158,0°C.

EJEMPLO 88

1-[2-cloro-5-(1-hidroxiimino-etil)-bencenosulfonil]-3-(4-bromo-2,6-diisopropil-fenil)-urea

2-cloro-5-(1-hidroxiimino-etil)-bencenosulfonamida; isocianato de 4-bromo-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 185,0-186,2°C.

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax : 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

126

EJEMPLO 89

1-(5-acetil-2-cloro-bencenosulfonil)-3-(2,6-diisopropil-fenil)-urea

5-acetil-2-cloro-bencenosulfonamida; isocianato de 2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 180,7-182,3°C.

EJEMPLO 90

1-(5-acetil-2-cloro-bencenosulfonil)-3-(4-bromo-2,6-diisopropil-fenil)-urea

5-acetil-2-cloro-bencenosulfonamida; isocianato de 4-bromo-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 175,2-176,5°C.

EJEMPLO 91

3-[3-(2,6-diisopropil-fenil)-ureidosulfonil]-N,N-dimetil-benzamida

3-sulfonamido-N,N-dimetil-benzamida; isocianato de 2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 211,8-212,6°C.

EJEMPLO 92

3-[3-(4-bromo-2,6-diisopropil-fenil)-ureidosulfonil]-N,N-dimetil-benzamida

3-sulfonamido-N,N-dimetil-benzamida; isocianato de 4-bromo-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 225,7-227,6°C.

EJEMPLO 93

1-(2,6-diisopropil-fenil)-3-(3-formil-bencenosulfonil)-urea

3-formil-bencenosulfonamida; isocianato de 2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 108,3-109,0°C.

EJEMPLO 94

1-[2,6-diisopropil(hidroxiimino-metil)-bencenosulfonil]-urea

3-(hidroxiimino-metil)-bencenosulfonamida; isocianato de 2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 107,0-108,1°C.

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

EJEMPLO 95

1-(2,6-diisopropil-fenil)-3-[3-(1-metoxiimino-etil)-bencenosulfonil]-urea

3-(1-metoxiimino-etil)-bencenosulfonamida; isocianato de 2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 164,9-165,9°C.

EJEMPLO 96

1-[3-(1-benciloxiimino-etil)-bencenosulfonil]-3-(2,6-diisopropil-fenil)-urea

3-(1-benciloxiimino-etil)-bencenosulfonamida; isocianato de 2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 136,5-139,0°C.

EJEMPLO 97

1-(2,6-diisopropil-fenil)-3-[3-(1-etoxiimino-etil)-bencenosulfonil]-urea

3-(1-etoxiimino-etil)-bencenosulfonamida; isocianato de 2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 156,9-158,4°C.

EJEMPLO 98

Ácido [1-{3-[3-(2,6-diisopropil-fenil)-ureidosulfonil]-fenil}-etilidenoaminooxi]-acético

ácido 3-sulfonamido-fenil-(1-etilidenoaminooxi)-acético; isocianato de 2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión de 107,1-107,7°C.

EJEMPLO 99

1-(2,6-diisopropil-fenil)-3-[3-(1-hidroxiimino-etil)-bencenosulfonil]-urea

3-(1-hidroxiimino-etil)-bencenosulfonamida; isocianato de 2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 131,0-132,6°C.

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del Idioma inglés

128

EJEMPLO 100

1-(2,6-diisopropil-fenil)-3-(3-metanosulfonil-bencenosulfonil)-urea

3-metanosulfonil-bencenosulfonamida; isocianato de 2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 99,5-100,6°C.

EJEMPLO 101

1-(2,6-diisopropil-fenil)-3-(3-metanosulfinil-bencenosulfonil)-urea

3-metanosulfinil-bencenosulfonamida; isocianato de 2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 217,4-221,0°C.

EJEMPLO 102

3-[3-(2,6-diisopropil-fenil)-ureidosulfonil]-bencenosulfonamida

3-sulfonamido-bencenosulfonamida; isocianato de 2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 131,4-133,5°C.

EJEMPLO 103

1-(4-bromo-2,6-diisopropil-fenil)-3-(3-formil-bencenosulfonil)-urea

3-formil-bencenosulfonamida; isocianato de 4-bromo-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 127,2-128,6°C.

EJEMPLO 104

1-[3-(2-acetil-fenoximetil)-bencenosulfonil]-3-(2,6-diisopropil-fenil)-urea

3-(2-acetil-fenoximetil)-bencenosulfonamida; isocianato de 2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 124,2-125°C.

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

129

EJEMPLO 105

Hidrocloruro de 1-[3-(1-amino-etil)-bencenosulfonil]-3-(2,6-diisopropil-fenil)-urea

Hidrocloruro de 3-(1-amino-etil)-bencenosulfonamida; isocianato de 2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión de 210,6-212,9°C.

EJEMPLO 106

1-(2,6-diisopropil-fenil)-3-(3-furan-2-il-bencenosulfonil)-urea

3-furan-2-il-bencenosulfonamida; isocianato de 2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 196,6-198,0°C.

EJEMPLO 107

1-(2,6-diisopropil-fenil)-3-(4-furan-2-il-bencenosulfonil)-urea

4-furan-2-il-bencenosulfonamida; isocianato de 2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 201,5-202,7°C.

EJEMPLO 108

1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-3-[4-(1-hidroxiimino-etil)-tiofeno-2-sulfonil]-urea

4-(1-hidroxiimino-etil)-tiofeno-2-sulfonamida; 4-isocianato-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno; punto de fusión de 261,8-266,1°C.

EJEMPLO 109

1-(4-acetil-tiofeno-2-sulfonil)-3-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-urea

4-acetil-tiofeno-2-sulfonamida; 4-isocianato-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno; punto de fusión: 270,2-272,3°C.

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del Idioma Inglés

EJEMPLO 110

1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-3-[5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-tiofeno-3-sulfonil]-urea

5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-tiofeno-3-sulfonamida; 4-isocianato-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno; punto de fusión de 149,5-154,8°C.

EJEMPLO 111

1-(2,6-diisopropil-fenil)-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-tiofeno-2-sulfonil]-urea

4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-tiofeno-2-sulfonamida; isocianato de 2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 124,6-127,4°C.

EJEMPLO 112

1-(2,6-diisopropil-fenil)-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-furano-2-sulfonil]-urea

4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-furano-2-sulfonamida; isocianato de 2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 121,3-126,4°C.

EJEMPLO 113

1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-tiofeno-2-sulfonil]-urea

4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-tiofeno-2-sulfonamida; 4-isocianato-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno; punto de fusión de 133,1-134,0°C.

EJEMPLO 114

1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-furano-2-sulfonil]-urea

4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-furano-2-sulfonamida; 4-isocianato-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno; punto de fusión de 153,8-154,4°C.

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurada del idioma inglés

EJEMPLO 115

1-(8-cloro-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-furano-2-sulfonil]-urea

4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-furano-2-sulfonamida; 4-cloro-8-isocianato-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno; punto de fusión: 163,7°C (descomposición).

EJEMPLO 116

1-(4-formil-furano-2-sulfonil)-3-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-urea

4-formil-furano-2-sulfonamida; 4-isocianato-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno; punto de fusión: 281,3-284,1°C.

EJEMPLO 117

1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-3-(4-hidroximetil-tiofeno-2-sulfonil)-urea

4-hidroximetil-tiofeno-2-sulfonamida; 4-isocianato-1,2,3,-5,6,7-hexahidro-s-indaceno; punto de fusión: 273,9-275,8°C.

EJEMPLO 118

1-(4-formil-tiofeno-2-sulfonil)-3-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-urea

4-formil-tiofeno-2-sulfonamida; 4-isocianato-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno; punto de fusión: 146,3-148,9°C.

EJEMPLO 119

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-[4-(1-hidroxiimino-etil)-tiofeno-2-sulfonil]-urea

4-(1-hidroxiimino-etil)-tiofeno-2-sulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión de 184,7-187,8°C.

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete jurado del idioma inglés

EJEMPLO 120

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-[5-(1-hidroxi-1-metil--etil)-furano-2-sulfonil]-urea

5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-furano-2-sulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 116,0--117,9°C.

EJEMPLO 121

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-[4-(1-hidroxi-1-metil--etil)-furano-2-sulfonil]-urea

4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-furano-2-sulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 127,4--129,2°C.

EJEMPLO 122

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-[4-(1-hidroxi-1-metil--etil)-tiofeno-2-sulfonil]-urea

4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-tiofeno-2-sulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 131,2--133,6°C.

EJEMPLO 123

Sal sódica de 1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-[5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-tiofeno-2-sulfonil]-urea

5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-tiofeno-2-sulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 270,3--271,9°C.

EJEMPLO 124

1-(4-[1,3]dioxolan-2-il-tiofeno-2-sulfonil)-3-(1,2,3,5,6,7--hexahidro-s-indacen-4-il)-urea

4-[1,3]dioxolan-2-il-tiofeno-2-sulfonamida; 4-isocianato--1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno; punto de fusión: 224,7--226,6°C.

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

EJEMPLO 125

1-(4-[1,3]dioxolan-2-il-furano-2-sulfonil)-3-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-urea

4-[1,3]dioxolan-2-il-furano-2-sulfonamida; 4-isocianato-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno; punto de fusión: 183,5°C (descomposición).

EJEMPLO 126

1-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-bencenosulfonil]-3-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-urea

3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-bencenosulfonamida; 4-isocianato-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno; punto de fusión: 241,0°C (descomposición).

EJEMPLO 127

1-(1H-benzoimidazol-5-sulfonil)-3-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s--indacen-4-il)-urea

1H-benzoimidazol-5-sulfonamida; 4-isocianato-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno; punto de fusión: 239,0°C (descomposición).

EJEMPLO 128

1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-3-[3-(1-hidroxiimino-etil)-bencenosulfonil]-urea

3-(1-hidroxiimino-etil)-bencenosulfonamida; 4-isocianato--1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno; punto de fusión: 249,8°C (descomposición).

EJEMPLO 129

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-(3-terc-butilsulfamoil--bencenosulfonil)-urea

Amida terc-butil-amida del ácido benceno-1,3-disulfónico; 5-cloro-2-isocianato-1,3-diisopropil-benceno.

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del Idioma Inglés

EJEMPLO 130

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-(3-sulfamoil-bencenosulfonil)-urea

Utilizando un procedimiento similar al de la Preparación G, se obtuvieron 92 mg del compuesto del título en forma de sólido blanco, punto de fusión de 172-177°C, a partir de 200 mg (0,38 milimoles) de 1-(4-cloro-2,6-diisopropil--fenil)-3-(3-terc-butilsulfamoil-bencenosulfonil)-urea.

EJEMPLO 131

2-(clorosulfonil)-4-furoato de etilo

Se pusieron 3-furoato de etilo (50 g, 0,357 moles) y cloruro de metileno (500 ml) en un matraz de cuatro bocas y un litro de capacidad, con agitación mecánica y una atmósfera de nitrógeno. Se enfrió la mezcla a -10°C y se añadió ácido clorosulfónico (24,92 ml, 0,375 moles) gota a gota a lo largo de cinco minutos; la temperatura ascendió a -6°C. Se separó el baño refrigerante y se dejó que la mezcla de reacción se calentara lentamente a la temperatura ambiental. Se agitó la mezcla de reacción durante 72 horas, tras las cuales consistía en una disolución verde con un sólido blanco en suspensión. Se enfrió la mezcla a -10°C y se añadió piridina (31,7 ml, 0,393 moles) gota a gota; esto causó un proceso exotérmico que fue controlado mediante la velocidad de adición para que la temperatura fuera inferior a 0°C. Después de esta adición, la mezcla de reacción era una suspensión espesa. Después de enfriamiento a -8°C, se añadió pentacloruro de fósforo (PCl_5; 81,74 g, 0,393 moles) en porciones de 15 g a lo largo de un periodo de diez minutos. Tras 30 minutos de agitación en frío, se separó el baño y se dejó que la mezcla de reacción se calentara a la temperatura ambiental. Se agitó la mezcla durante la noche.

La mezcla de reacción fue transferida a un embudo de adición y fue añadida gota a gota a agua (1 l) con agita-

135
Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del Idioma Inglés

ción a temperatura ambiental. Durante la adición, la temperatura ascendió a 38°C a causa de la hidrólisis del $POCl_3$. La adición duró 1,5 horas, y la mezcla fue agitada durante 45 minutos para asegurar una hidrólisis completa. Se separaron las capas y se sometió la capa acuosa a extracción con cloruro de metileno (75 ml). Los compuestos orgánicos combinados fueron lavados con agua y fueron secados sobre sulfato sódico. La disolución fue filtrada y fue sometida a evaporación in vacuo para obtener el cloruro de sulfonilo en forma de aceite (67,8 g; 80 % de rendimiento). Éste era adecuado para uso en la reacción siguiente. ^{1}H-NMR del 2-(clorosulfonil)-4--furoato de etilo ($CDCl_3$, 400 MHz), δ: 8,21 (s, 1), 7,59 (s, 1), 4,35 (q, 2), 1,36 (t, 3); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz), δ: 160,5, 151,4, 150,7, 121,6, 118,1, 61,7, 14,2.

EJEMPLO 132

Ácido 4-furoato-2-sulfónico de etilo

Se disolvió 3-furoato de etilo (13,5 ml, 0,1 moles) en cloruro de metileno (150 ml) y se agitó la disolución bajo nitrógeno mientras era enfriada a -10°C. Se añadió ácido clorosulfónico (8,3 ml, 0,125 moles) en cloruro de metileno (25 ml) gota a gota a lo largo de 15 minutos. La mezcla de reacción fue calentada a la temperatura ambiental y fue agitada durante la noche. El sólido blanco precipitado fue recogido bajo nitrógeno y fue lavado con cloruro de metileno fresco. Luego fue rápidamente transferido a un matraz de fondo redondo (el material era higroscópico) y fue secado bajo un vacío elevado. La producción del sólido blanco higroscópico fue 14,1 g (64 %).

Cuando se disolvió este material en acetato de etilo y se secó la disolución sobre sulfato sódico, se aisló la sal sódica en forma de sólido blanco; punto de fusión: 220°C (aglomeración), 245-248°C (descomposición); IR (desplazamientos): 3.507, 3.459, 3.155, 3.127, 1.731, 1.712, 1.262,

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

1.231, 1.205 cm^{-1}; ^{1}H-NMR (D_2O, 300 MHz), δ: 8,19 (s, 1), 7,10 (s, 1), 4,27 (q, 2), 1,30 (t, 3); ^{13}C-NMR (D_2O, 300 MHz), δ: 164,4, 152,9, 149,8, 119,6, 110,5, 62,2, 13,4. Análisis calculado para $C_7H_7O_6SNa$ 0,5 H_2O: C, 33,46; H, 3,21; S, 12,76; Na, 9,15; hallado: C, 33,77; H, 3,00; S, 12,49; Na, 8,97.

EJEMPLO 133

Se añadió ácido 4-furoato-2-sulfónico de etilo (0,5 g, 2,77 milimoles) a piridina (4 ml) bajo nitrógeno. Se disolvió el ácido sulfónico y luego se formó un precipitado. La suspensión fue diluida con éter dietílico (18 ml) y fue agitada. La sal sólida fue recogida, lavada con éter dietílico y secada. La producción de la sal de piridinio fue 0,6 g (91 %); punto de fusión: 145-146°C; IR (desplazamientos): 1.726, 1.289, 1.259, 1.198, 1.170, 1.134, 1.028 cm^{-1}; ^{1}H-NMR (D_2O, 300 MHz), δ: 8,70 (d, 2), 8,54 (t, 1), 8,11 (s, 1), 7,99 (t, 2), 6,99 (s, 1), 4,20 (q, 2), 1,23 (t, 3); ^{13}C-NMR (D_2O, 400 MHz), δ: 167,0, 156,0, 152,4, 150,0, 143,9, 130,3, 122,3, 113,1, 64,9, 16,2. Análisis calculado para $C_{12}H_{13}NO_6S$: C, 48,15; H, 4,38; N, 4,68; S, 10,71; hallado: C, 48,07; H, 4,33; N, 4,70; S, 10,71.

EJEMPLO 134

2-(sulfonamida)-4-furoato de etilo

Se disolvió bicarbonato amónico (89,93 g, 1,137 moles) en agua (1,5 l). Esto causó que la temperatura descendiera a 17,5°C. Se agitó esta disolución mientras se añadía gota a gota, a lo largo de 16 minutos, una disolución de cloruro de sulfonilo (67,8 g, 0,284 moles) en acetona (500 ml). La temperatura ascendió a 25°C durante la adición. Después de 65 minutos, la cromatografía en capa fina (TLC; del inglés, thin layer chromatography) indicó que se había completado la reacción [gel de sílice, hexanos:acetato de etilo (4:1)]. Se añadió acetato de etilo (500 ml) y se redujo el pH

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete jurado del idioma inglés

a 2,0 con ácido clorhídrico (HCl) concentrado, añadido gota a gota (aproximadamente 53 ml). Las capas fueron separadas, y la capa acuosa fue saturada con cloruro sódico (NaCl) y fue sometida a extracción con acetato de etilo. Los compuestos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera y fueron secados sobre sulfato sódico. El extracto fue concentrado hasta aproximadamente 175 ml y fue hecho pasar a través de un lecho de gel de sílice que fue lavado a fondo con acetato de etilo (volumen final de 650 ml). Se eliminó el acetato de etilo in vacuo, se recogió el residuo en acetato de etilo caliente (150 ml) y se filtró la mezcla para eliminar la turbiedad. Se concentró el producto de filtración hasta aproximadamente 100 ml y se añadió hexanos (250 ml) gota a gota. La suspensión resultante fue agitada durante 30 minutos, y el sólido fue luego recogido y fue lavado con hexanos/acetato de etilo (4:1). La sulfonamida fue dejada secar al aire (39,9 g; 64 % de rendimiento); punto de fusión de 131-132,5°C; IR (desplazamientos): 3.340, 3.261, 3.150, 1.697, 1.579, 1.561, 1.364, 1.219, 1.195 cm^{-1}. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz), δ: 8,62 (s, 1), 7,94 (s, 2, NH_2), 4,25 (q, 2), 1,27 (t, 3); ^{13}C-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz), δ: 161,7, 153,9, 150,8, 120,0, 112,0, 61,2, 14,5. Análisis calculado para $C_7H_9NO_5S$: C, 38,35; H, 4,14; N, 6,39; S, 14,62; hallado: C, 38,42; H, 4,08; N, 6,31; S, 14,70.

EJEMPLO 135

4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-furano-2-sulfonamida

Se disolvió la sulfonamida-éster del Ejemplo IV (25 g, 0,114 moles) en tetrahidrofurano seco (1 l) bajo nitrógeno). La disolución fue enfriada a -10°C y fue agitada mientras se añadía cloruro de metilmagnesio (171 ml, 3 M en tetrahidrofurano) gota a gota a lo largo de 5 minutos, para obtener una disolución clara. Se retiró el baño refrigerante y se dejó que la mezcla de reacción se calentara a la tempe-

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

ratura ambiental. Durante el calentamiento, la mezcla de reacción se espesó y luego se volvió más fluida. Después de seis horas, la TLC mostró que se había completado la reacción. La mezcla de reacción fue enfriada a -5°C y fue tratada con una disolución de cloruro amónico (137,4 g en 700 ml de agua). La sofocación inicial causó cierto proceso exotérmico y cierta emisión gaseosa durante la adición de los primeros 50 ml; la disolución restante se añadió rápidamente. Una vez completada la sofocación, resultó una disolución clara. Se añadió acetato de etilo (500 ml) y se separaron las capas. La capa acuosa fue sometida a extracción con acetato de etilo (500 ml) por segunda vez. Los compuestos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera y fueron secados sobre sulfato sódico. La disolución fue filtrada y fue concentrada hasta un volumen pequeño. Se añadió éter diisopropílico (IPE; del inglés, isopropyl ether) y se concentró de nuevo la disolución. Durante el proceso, el producto era un aceite que luego solidificó. Se añadió más IPE y se agitó la suspensión durante 3 horas. Se recogió el sólido y se sometió el producto de filtración a evaporación hasta obtener un sólido. El sólido procedente del producto de filtración fue triturado con cloruro de metileno para obtener más cantidad del producto deseado, el cual se combinó con el sólido del IPE. La mezcla de sólidos se trituró con cloruro de metileno para obtener la sulfonamida-alcohol 4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-furano-2-sulfonamida en forma de sólido (19,98 g, 85 % de rendimiento); punto de fusión: 92°C (aglomeración), 99,5-101,5°C; ^{13}C-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz), δ: 151,7, 140,3, 136,6, 112,1, 66,6, 31,0. Análisis calculado para $C_7H_{11}NO_4S$: C, 40,96; H, 5,40; N, 6,82; S, 15,62; hallado: C, 40,73; H, 5,14; N, 6,82; S, 15,53.

139

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

4-acetil-furano-2-sulfonamida

De los productos de filtración de esta reacción se aislaron pequeñas cantidades de 4-acetil-furano-2-sulfonamida como un subproducto; punto de fusión de 135-6°C; IR (desplazamientos): 3.330, 3.228, 3.144, 1.671, 1.572, 1.355, 1.177, 1.129 cm^{-1}. ^1H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz), δ: 8,77 (s, 1), 7,93 (s, 2), 7,13 (s, 1), 2,44 (s, 3); ^{13}C-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz), δ: 192,3, 151,5, 128,2, 110,8, 28,3. Análisis calculado para $C_6H_7NO_4S$: C, 38,09; H, 3,73; N, 7,40; S, 16,95; hallado: C, 38,30; H, 3,63; N, 7,36; S, 16,94.

EJEMPLO 136

Sal sódica de 1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-furano-2-sulfonil]-urea

Se disolvió la sulfonamida (5 g, 0,0244 moles) en tetrahidrofurano (THF; 50 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió metóxido sódico sólido (1,32 g, 0,0244 moles) en una porción. Esto causó que se formara una suspensión y que el color pasara a ser marrón claro (al llegar a este punto, a veces se ve una pequeña cantidad de un sólido oleoso). Se agitó esta mezcla durante varias horas. Se añadió el isocianato (4,77 g, 0,0244 moles) en forma de aceite neto. La suspensión de la sal sódica pasó casi siempre a disolución cuando se añadió el isocianato, y se formó un nuevo precipitado. Después de treinta minutos, la mezcla de reacción aún contenía unos cuantos sólidos gomosos procedentes de la adición del metóxido sódico. La mezcla de reacción fue calentada a reflujo durante cuatro horas y fue enfriada a la temperatura ambiental, y la sal sódica cruda de los derivados de sulfonilurea sustituida de la Solicitud de Patente de EE.UU. nº 60/036.979 fue recogida y fue lavada con THF fresco. Los sólidos fueron secados bajo nitrógeno y luego bajo un vacío elevado. El peso del producto crudo fue 10,66 g (> 100 %). La NMR mostró que éste era el solvato de THF.

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

140

Se disolvió la sal sódica cruda (5 g, 0,0106 moles) en isopropanol caliente (100 ml). Se filtró la disolución a través de Celite y se lavó la torta de Celite con isopropanol caliente (2 x 40 ml). El producto de filtración fue concentrado hasta 30-35 ml, y los sólidos que precipitaron fueron granulados durante 30 minutos a temperatura ambiental y luego fueron enfriados en un baño de agua con hielo. Se recogieron los sólidos y se lavaron con isopropanol frío. Los sólidos pesaron 4,9 g tras ser secados in vacuo. La NMR en D_2O proporcionó una disolución clara y mostró la presencia del solvato de isopropanol.

EJEMPLO 137

Preparación alternativa de la sal sódica de 1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-furano-2-sulfonil]-urea

Se dispuso un matraz de tres bocas, de 500 ml de capacidad, con un agitador magnético, un termómetro y dos embudos de adición. Se añadieron acetonitrilo seco (100 ml) y dicarbonato de di-t-butilo (30,52 g, 0,14 moles) al matraz bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una disolución de dimetilaminopiridina (1,83 g, 0,015 moles) en acetonitrilo (25 ml) a lo largo de 3,5 minutos. Se vió un ligero proceso exotérmico de 2 grados. Después de dos minutos de agitación, se añadió una disolución de 4-amino-s-hidrindaceno (17,1 g, 0,0988 moles) en acetonitrilo (100 ml) a lo largo de seis minutos. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiental durante 25 minutos. Esta mezcla se añadió a una suspensión de la sal sódica preformada de 4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-furano-2-sulfonamida (23,3 g, 0,098 moles; preparada por adición de un equivalente de metóxido sódico a la sulfonamida en disolución metanólica, seguida de evaporación) en acetonitrilo (50 ml). El matraz de la reacción inicial fue lavado con 2 x 40 ml de acetonitrilo

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

para facilitar la transferencia completa. La mezcla de reacción combinada fue agitada a temperatura ambiental durante la noche. La mezcla de reacción fue calentada a suave reflujo durante 1,5 horas para ayudar a asegurar una reacción completa. La suspensión de reacción fue enfriada a la temperatura ambiental, y los sólidos fueron recogidos, lavados con acetonitrilo y secados in vacuo para obtener 30,4 g de sal sódica cruda. La sal sódica fue triturada con acetato de etilo y fue recuperada por filtración.

Se disolvió la sal sódica (10,25 g; 0,02213 moles, corregidos en cuanto al contenido de acetato de etilo) en agua (150 ml) y se trató la disolución con una pequeña cantidad de Darco. La disolución fue filtrada a través de un filtro Millipore. El producto de filtración acuoso fue acidificado con HCl 2 N para que precipitara la sulfonilurea libre. El producto fue recogido por filtración, lavado con agua y secado in vacuo. La producción fue 8,33 g (81 %).

EJEMPLO 138

Síntesis de [^{14}C]-1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-(2--fluoro-5-oxiranilbencenosulfonil)-urea y [^{14}C]-1-(1,2,3,-5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-3-(2-fluoro-5-oxiranilbencenosulfonil)-urea

Los derivados marcados con ^{14}C fueron preparados haciendo copular 2-fluoro-5-oxiranil-bencenosulfonamida con [^{14}C]-4-isocianato-1,2,3,5,6,7-hexahidro-5-indaceno y con [^{14}C]-5-cloro-2-isocianato-1,3-diisopropil-benceno, usando hidruro sódico en tetrahidrofurano. Los isocianatos marcados se prepararon por reacción de ^{14}C-fosgeno con 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilamina o 1,2,3,5,6,7-hexahidro-5-indacen-4--ilamina y trietilamina en tetrahidrofurano o tolueno, como se muestra en el Esquema 1.

La síntesis de 2-fluoro-5-oxiranil-bencenosulfonamida se llevó a cabo sometiendo una disolución toluénica de

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 5
Intérprete Jurado del idioma inglés

1-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-etanona I comercialmente asequible, etilenglicol y una pequeña cantidad de ácido p-toluenosulfónico a destilación Dean-Stark, para obtener 2-(3-bromo--4-fluoro-fenil)-2-metil-[1,3]dioxolano. Los tratamientos sucesivos del 2-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-2-metil-[1,3]dioxolano con n-butil-litio en tetrahidrofurano a -78°C, dióxido de azufre, N-clorosuccinimida en diclorometano, e hidróxido amónico acuoso proporcionaron 2-fluoro-5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-bencenosulfonamida. La bromación de la 2-fluoro--5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-bencenosulfonamida con tribromuro de feniltrimetilamonio en acetonitrilo proporcionó 5-(2-bromometil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fluoro-bencenosulfonamida, la cual se trató con ácido clorhídrico acuoso en dioxano para obtener 5-bromoacetil-2-fluoro-bencenosulfonamida. La reducción de la 5-bromoacetil-2-fluoro-bencenosulfonamida con borohidruro sódico en metanol, seguida del tratamiento con disolución diluida de hidróxido sódico, proporcionaron el producto deseado.

EJEMPLO 139

2-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-2-metil-[1,3]dioxolano

Se calentó a reflujo durante 12 horas, con separación Dean-Stark del agua, una disolución de 25 g (0,115 moles) de 1-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-etanona (Fluorochem), 20 ml (0,345 moles) de etilenglicol y una pequeña cantidad de ácido p-toluenosulfónico en 200 ml de tolueno. La mezcla de reacción fue enfriada a la temperatura ambiental, lavada con una disolución diluida de bicarbonato sódico y secada sobre Na_2SO_4, y el disolvente fue evaporado para obtener 30 g del producto deseado (100 %) en forma de aceite (TLC: CH_2Cl_2; material en mancha única, R_f de 0,040). ^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 300 MHz), δ: 1,52 (s, 3H), 3,67 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,63 (m, 1H).

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

EJEMPLO 140

2-fluoro-5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-bencenosulfonamida

Se añadió n-BuLi [1,6 M en hexano, 50 ml (0,08 moles)] gota a gota a una disolución de 20,88 g (0,08 moles) de 2-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-2-metil-[1,3]dioxolano en 200 ml de tetrahidrofurano a -78°C. Después de 2 horas de agitación a -78°C, se hizo burbujear SO_2 en la mezcla durante 15 minutos. Se dejó que la mezcla de reacción se calentara a la temperatura ambiental y se agitó la misma durante la noche. Se añadió una disolución de 10,8 g (0,08 moles) de NCS en 150 ml de CH_2Cl_2 y se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora. Se evaporaron los compuestos volátiles in vacuo, se suspendió el residuo marrón en CH_2Cl_2 y se filtró la suspensión. El producto de filtración fue tratado con 200 ml de NH_4OH al 30 % y fue agitado durante 3 horas. La capa de CH_2Cl_2 fue separada, secada sobre Na_2SO_4 y sometida a evaporación. Se trituró el residuo con CH_2Cl_2 y se filtró la mezcla para obtener 8,1 g del producto deseado (77 %); punto de fusión de 149-150°C; TLC: CH_2Cl_2/MeOH (9/1), material en mancha única, R_f de 0,5). ^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 300 MHz), δ: 1,60 (s, 3H), 3,70 (m, 2H), 4,05 (m, 2H), 7,41 (t, 1H), 7,71 (s ancho, 3H), 7,84 (dd, 1H).

EJEMPLO 141

5-(2-bromometil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fluoro-bencenosulfonamida

Se añadió gota a gota una disolución de 8,4 g (0,0225 moles) de tribromuro de feniltrimetilamonio en 20 ml de CH_3CN a una disolución de 5,2 g (0,022 moles) de 2-fluoro-5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-bencenosulfonamida en 100 ml de CH_3CN. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiental durante 1 hora. El disolvente fue evaporado *in vacuo*. El residuo fue disuelto en EtOAc, y la disolución fue lavada con agua, secada sobre Na_2SO_4 y sometida a evapora-

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

ción. El residuo fue purificado por cromatografía en una columna de gel de sílice, realizándose la elución con CH_2Cl_2/Et_2O (9:1), para obtener 4,6 g del producto deseado (62 %) en forma de aceite [TLC: CH_2Cl_2/Et_2O (9/1); material en mancha única, R_f de 0,30]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz), δ: 3,68 (s, 2H), 3,80 (m, 2H), 4,21 (m, 2H), 5,15 (s ancho, 2H), 7,26 (t, 1H), 7,75 (m, 1H), 8,15 (dd, 1H).

EJEMPLO 142

5-bromoacetil-2-fluoro-bencenosulfonamida

Una disolución de 1,5 g (4,4 milimoles) de 5-(2-bromometil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fluoro-bencenosulfonamida en 50 ml de dioxano y 10 ml de HCl 2 N fue calentada a reflujo durante 5 horas y fue luego enfriada a la temperatura ambiental. Se evaporó el disolvente *in vacuo*, se disolvió el residuo en EtOAc, y la disolución se lavó con H_2O y se secó sobre Na_2SO_4. El residuo se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice, realizándose la elución con EtOAc, para obtener 900 mg de un material que fue recristalizado en MeOAc para obtener 700 mg del producto deseado (54 %); punto de fusión de 153-158°C; TLC: CH_2Cl_2/Et_2O (7/3), material en mancha única, R_f de 0,60. ^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 300 MHz), δ: 5,20 (s, 2H), 7,63 (t, 1H), 7,86 (s ancho, 2H), 8,32 (m, 2H).

EJEMPLO 143

2-fluoro-5-oxiranil-bencenosulfonamida

Se enfrió a 0°C una disolución de 0,5 g (1,7 milimoles) de 5-bromoacetil-2-fluoro-bencenosulfonamida en 20 ml de MeOH. Se añadieron 26 mg (0,67 milimoles) de $NaBH_4$ y se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 15 minutos. Se añadieron 4 ml de NaOH 1 N y se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 4 horas. Se ajustó el pH de la mezcla de reacción a 6 mediante la adición de HCl diluido. Se evaporaron los compuestos volátiles, se disolvió el residuo en EtOAc, y

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

la disolución se lavó con H_2O, se secó sobre Na_2SO_4 y se sometió a evaporación. El producto se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice, realizándose la elución con CH_2Cl_2/MeOH (9:1), para obtener 180 mg del producto deseado (48 %); punto de fusión: 100-103°C; TLC: CH_2Cl_2/MeOH (9/1), material en mancha única, R_f de 0,65. ^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 300 MHz), δ: 2,82 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,66 (m, 3H).

EJEMPLO 144

4-cloro-2-isocianato-1,3-diisopropil-benceno (no marcado)

Se añadieron 23,8 ml (0,046 moles) de una disolución 1,93 M de fosgeno en tolueno a una disolución de 8,9 g (0,042 moles) de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilamina (que se prepara con rendimiento cuantitativo mediante el tratamiento de 2,6-diisopropilamina comercialmente asequible con N-clorosuccinimida y N,N-dimetilformamida) y 4,66 g (0,046 moles) de trietilamina en 125 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiental durante 15 minutos y luego a 70°C durante 15 minutos. Los disolventes fueron evaporados *in vacuo*. El residuo fue disuelto en hexano y fue purificado en un tapón de gel de sílice, realizándose la elución con CH_2Cl_2 al 10 %/hexano, para obtener 9,45 g del producto deseado (95 %) en forma de aceite [TLC: hexano/CH_2Cl_2 (2/1); material en mancha única, R_f de 0,70]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz), δ: 1,20 (d, 12H), 3,19 (septete, 2H), 7,06 (s, 2H), 2,13 (t, 4H), 2,85 (m, 8H), 6,93 (s, 1H).

EJEMPLO 145

4-isocianato-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno (no marcado)

Se añadieron 5,7 ml (0,011 moles) de una disolución 1,93 M de fosgeno en tolueno a una disolución de 1,77 g (0,01 moles) de 1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-ilamina [Vejdelek et al., Coll. Czech Chem. Comm. 42: 3.094 (1.977)] y 1,11 g

Esther González García 146
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 2610
Intérprete Jurado del idioma inglés

(0,011 moles) de trietilamina en 25 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiental durante 15 minutos y luego a 70°C durante 15 minutos. Los disolventes fueron evaporados *in vacuo*. El residuo fue disuelto en hexano y fue purificado en un tapón de gel de sílice, realizándose la elución con CH_2Cl_2 al 10 %/hexano, para obtener 1,79 g del producto deseado (90 %); punto de fusión de 40-41°C. TLC: hexano/CH_2Cl_2 (2/1), material en mancha única, R_f de 0,70. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz), δ: 2,13 (t, 4H), 2,85 (m, 8H), 6,93 (s, 1H).

EJEMPLO 146

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-(2-fluoro-5-oxiranil-bencenosulfonil)-urea (no marcada)

Se añadió hidruro sódico [dispersión al 60 % en aceite mineral; 23 mg (0,57 milimoles)] a una disolución de 113 mg (0,52 milimoles) de 2-fluoro-5-oxiranil-bencenosulfonamida y 136 mg (0,57 milimoles) de 4-cloro-2-isocianato-1,3-diisopropil-benceno en 10 ml de tetrahidrofurano. Después de 3 horas de agitación a temperatura ambiental, el disolvente fue evaporado *in vacuo*. El residuo fue acidificado con HCl 2 N y fue luego sometido a extracción con EtOAc. La capa de EtOAc fue secada sobre Na_2SO_4 y fue sometida a evaporación *in vacuo*. El residuo fue purificado mediante cromatografía en una columna de gel de sílice, realizándose la elución con CH_2Cl_2/MeOH (9/1), para obtener 190 mg del producto deseado (81 %); punto de fusión de 126-130°C. TLC: CH_2Cl_2/MeOH (9/1), material en mancha única, R_f de 0,70. ^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 300 MHz), δ: 0,97 (m, 12H), 2,76 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 7,04 (s, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,77 (m, 2H).

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

EJEMPLO 147

1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-3-(2-fluoro-5-oxiranil-bencenosulfonil)-urea (no marcada)

Se añadió hidruro sódico [dispersión al 60 % en aceite mineral; 30 mg (0,75 milimoles)] a una disolución de 148 mg (0,68 milimoles) de 2-fluoro-5-oxiranil-bencenosulfonamida y 150 mg (0,75 milimoles) de 4-isocianato-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno. Después de 12 horas de agitación a temperatura ambiental, el disolvente fue evaporado *in vacuo*. El residuo fue acidificado con HCl 2 N y fue luego sometido a extracción con EtOAc. La capa de EtOAc fue secada sobre Na_2SO_4 y fue sometida a evaporación *in vacuo*. Se trituró el residuo con hexano y se filtró la mezcla para obtener 210 mg del producto deseado (75 %); punto de fusión de 97-102°C. TLC: CH_2Cl_2/MeOH (9/1), material en mancha única, R_f de 0,65. ^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 300 MHz), δ: 1,96 (m, 4H), 2,47 (m, 4H), 2,74 (m, 5H), 3,11 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,78 (dd, 1H), 8,05 (s, 1H).

EJEMPLO 148

[^{14}C]-4-cloro-2-isocianato-1,3-diisopropil-benceno

Se dispersó hidrocloruro de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilamina (0,045 g, 0,18 milimoles, 2 equivalentes) en éter dietílico y se añadió trietilamina (57 ml, 0,41 milimoles, 4,5 equivalentes). Se filtró la disolución a través de un tapón de algodón y se evaporó la mayor parte del éter dietílico *in vacuo*. El aceite incoloro claro residual fue recogido en tolueno seco (3 ml), y la mezcla fue adaptada a un distribuidor de vacío. La disolución fue desgasificada y fue enfriada en un baño de nitrógeno líquido, y se hizo el vacío en el sistema. Se adaptó una ampolla que contenía [^{14}C]-fosgeno gaseoso ($1,85 \times 10^8$ Bq a $20,35 \times 10^8$ Bq/milimol) al distribuidor y se hizo el vacío en el sistema. Luego se aisló el distribuidor de la bomba, se rompió la ampolla y se dejó

Esther González García
o/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

148

que el [^{14}C]-fosgeno se transfiriera por vacío al recipiente de reacción enfriado. Después de 20 minutos, se retiró el baño frío y se calentó la mezcla de reacción a la temperatura ambiental. Luego se purgó con nitrógeno y se calentó a 80°C durante 1 hora, después de lo cual no quedó material de partida alguno (radio-TLC). La mezcla fue enfriada a la temperatura ambiental y fue concentrada *in vacuo*. El aceite amarillo fue filtrado a través de un pequeño tapón de gel de sílice (hexanos) para obtener $1,85x10^8$ Bq de [^{14}C]-5-cloro-2-isocianato-1,3-diisopropilbenceno con una pureza radioquímica > 99 % por radio-TLC (hexanos).

EJEMPLO 149

[^{14}C]-4-isocianato-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno

Se enfrió [^{14}C]-fosgeno ($12,95x10^8$ Bq a $21,09x10^8$ Bq/milimol), en forma de disolución en tolueno (35 ml), a 0°C y se añadieron trietilamina (0,50 ml, 3,6 milimoles, 6 equivalentes) y 1,2,3,5,6,7-hexahidro-5-indacen-4-ilamina (0,17 g, 0,1 milimoles, 1,6 equivalentes) en forma de disolución en tolueno (2 ml). Después de 15 minutos, se retiró la mezcla de reacción del baño de hielo y se dejó que la misma se calentara a la temperatura ambiental a lo largo de 30 minutos, después de lo cual un análisis por radio-TLC indicó que el producto deseado estaba presente en un 93 %. La mezcla de reacción fue concentrada *in vacuo* y fue filtrada a través de un tapón de gel de sílice (hexanos). Se formó un significativo sólido radiactivo blanco que no se disolvió en los hexanos. La concentración del producto de filtración proporcionó $3,33x10^8$ Bq de [^{14}C]-4-isocianato-1,2,3,5,6,7-hexahidro-5--indaceno que tenía una pureza > 99 % por radio-TLC (hexanos).

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

149

EJEMPLO 150

[^{14}C]-1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-(2-fluoro-5-oxiranilbencenosulfonil)-urea

Se disolvieron [^{14}C]-5-cloro-2-isocianato-1,3-diisopropilbenceno (39,96x10^{6} Bq a 20,35x10^{8} Bq/milimol) y 2-fluoro-5-oxiranilbencenosulfonamida (95 mg, 0,022 milimoles, 1,1 equivalentes) en tetrahidrofurano recién destilado y se añadió hidruro sódico (2 mg). Después de 5 minutos, la radio-TLC indicó que se había completado la reacción. Se concentró la mezcla de reacción *in vacuo*, se disolvió el residuo en agua (5 ml) y se sometió la disolución a extracción con éter dietílico. La fase acuosa fue luego acidificada con HCl 2 N y fue sometida a extracción con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo combinadas fueron secadas, filtradas y concentradas, y el residuo fue sometido a cromatografía (gel de sílice, EtOAc) para obtener 31,08x10^{6} Bq del compuesto deseado (pureza > 99 % por radio-TLC, EtOAc).

EJEMPLO 151

[^{14}C]-1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-3-(2-fluoro-5-oxiranilbencenosulfonil)-urea

Se disolvió [^{14}C]-4-isocianato-1,2,3,5,6,7-hexahidro-5-indaceno (3,33x10^{7} Bq a 21,09x10^{8} Bq/milimol) en tetrahidrofurano (5 ml) y se añadió 2-fluoro-5-oxiranilbencenosulfonamida (4,2 mg, 0,19 milimoles, 1,2 equivalentes) seguida de hidruro sódico (2 mg). Después de 15 minutos no quedó material de partida alguno, según indicó la radio-TLC. Se concentró la mezcla de reacción *in vacuo*, se dispersó el residuo en HCl 0,2 M (5 ml) y se sometió la dispersión a extracción con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas, filtradas y concentradas, y el residuo fue sometido a cromatografía (EtOAc) para obtener 21,46x10^{6} Bq del compuesto deseado (pureza > 99 % por radio-TLC, EtOAc).

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

150

Inhibidores de ICE útiles en el invento

En las Patentes de EE.UU. n°s 5.656.627, 5.847.135, 5.756.466, 5.716.929 y 5.874.424 se describen diversas clases de compuestos inhibidores de ICE caracterizados por grupos enlazantes de hidrogeno, hidrófobos y electronegativos configurados para unirse al sitio receptor de ICE. En estas patentes se describen combinaciones genéricas de los inhibidores de ICE particulares con inhibidores y antagonistas de citoquinas pero no se describe ni sugiere la combinación de un Il-1ra y un inhibidor de ICE, combinación que proporciona la inesperada sinergia de las composiciones y los métodos del presente invento. Una realización del presente invento proporciona composiciones y métodos de tratamiento en que se usan composiciones que comprenden Il-1ra y uno o más de los compuestos inhibidores de ICE de las Patentes de EE.UU. n°s 5.656.627, 5.847.135, 5.756.466, 5.716.929 y 5.874.424. Las Patentes de EE.UU. números 5.656.627, 5.847.135, 5.756.466, 5.716.929 y 5.874.424 se incorporan aquí por referencia en sus totalidades a todos los efectos, como si aquí se expusieran completamente.

En la Patente de EE.UU. n° 5.585.357 se describe una clase de inhibidores de ICE, de pirazol sustituido. Una realización del presente invento proporciona composiciones y métodos de tratamiento en que se usan composiciones que comprenden un Il-1ra y uno o más de los compuestos inhibidores de ICE de la Patente de EE.UU. n° 5.585.357. La Patente de EE.UU. n° 5.585.357 se incorpora aquí por referencia en su totalidad a todos los efectos, como si aquí se expusiera completamente.

En la Patente de EE.UU. n° 5.434.248 se describe una clase de inhibidores de ICE, de peptidil-aldehído. Una realización del presente invento proporciona composiciones y métodos de tratamiento en que se usan composiciones que comprenden un Il-1ra y uno o más de los compuestos inhibidores

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 38 17
Intérprete Jurado del idioma inglés

151

de ICE de la Patente de EE.UU. nº 5.434.248. La Patente de EE.UU. nº 5.434.248 se incorpora aquí por referencia en su totalidad a todos los efectos, como si aquí se expusiera completamente.

En las Patentes de EE.UU. nºs 5.462.939 y 5.585.486 se describe una clase de inhibidores de ICE, de cetona peptídica. Una realización del presente invento proporciona composiciones y métodos de tratamiento en que se usan composiciones que comprenden un Il-1ra y uno o más de los compuestos inhibidores de ICE de las Patentes de EE.UU. nºs 5.462.939 y 5.585.486. Las Patentes de EE.UU. nºs 5.462.939 y 5.585.486 se incorporan aquí por referencia en sus totalidades a todos los efectos, como si aquí se expusieran completamente.

En la Patente de EE.UU. nº 5.411.985 se describe el ácido gamma-pirona-3-acético como un inhibidor de ICE. Una realización del presente invento proporciona composiciones y métodos de tratamiento en que se usan composiciones que comprenden un Il-1ra y ácido gamma-pirona-3-acético. La Patente de EE.UU. nº 5.411.985 se incorpora aquí por referencia en su totalidad a todos los efectos, como si aquí se expusiera completamente.

En la Patente de EE.UU. nº 5.834.514 se describe una clase de halometil-amidas como inhibidores de ICE. Una realización del presente invento proporciona composiciones y métodos de tratamiento en que se usan composiciones que comprenden un Il-1ra y uno o más de los compuestos inhibidores de ICE de la Patente de EE.UU. nº 5.834.514. La Patente de EE.UU. nº 5.834.514 se incorpora aquí por referencia en su totalidad a todos los efectos, como si aquí se expusiera completamente.

En la Patente de EE.UU. nº 5.739.279 se describe una clase de derivados peptidílicos del ácido 4-amino-2,2-difluoro-8-oxo-1,6-hexanodioico como inhibidores de ICE. Una realización del presente invento proporciona composiciones y

Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

152

métodos de tratamiento en que se usan composiciones que comprenden un Il-1ra y uno o más de los compuestos inhibidores de ICE de la Patente de EE.UU. nº 5.739.279. La Patente de EE.UU. nº 5.739.279 se incorpora aquí por referencia en su totalidad a todos los efectos, como si aquí se expusiera completamente.

En la Patente de EE.UU. nº 5.843.904 se describe una clase de inhibidores peptidílicos de ICE. Una realización del presente invento proporciona composiciones y métodos de tratamiento en que se usan composiciones que comprenden un Il-1ra y uno o más de los compuestos inhibidores de ICE de la Patente de EE.UU. nº 5.843.904. La Patente de EE.UU. nº 5.843.904 se incorpora aquí por referencia en su totalidad a todos los efectos, como si aquí se expusiera completamente.

En la Patente de EE.UU. nº 5.670.494 se describe una clase de inhibidores de ICE, de pirimidina sustituida. Una realización del presente invento proporciona composiciones y métodos de tratamiento en que se usan composiciones que comprenden un Il-1ra y uno o más de los compuestos inhibidores de ICE de la Patente de EE.UU. nº 5.670.494. La Patente de EE.UU. nº 5.670.494 se incorpora aquí por referencia en su totalidad a todos los efectos, como si aquí se expusiera completamente.

En la Patente de EE.UU. nº 5.744.451 se describe una clase de inhibidores de ICE, de ácido glutámico sustituido. Una realización del presente invento proporciona composiciones y métodos de tratamiento en que se usan composiciones que comprenden un Il-1ra y uno o más de los compuestos inhibidores de ICE de la Patente de EE.UU. nº 5.744.451. La Patente de EE.UU. nº 5.744.451 se incorpora aquí por referencia en su totalidad a todos los efectos, como si aquí se expusiera completamente.

En la Patente de EE.UU. nº 5.843.905 se describe una clase de inhibidores de ICE, de ácido glutámico sustitui-

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

153

do. Una realización del presente invento proporciona composiciones y métodos de tratamiento en que se usan composiciones que comprenden un Il-1ra y uno o más de los compuestos inhibidores de ICE de la Patente de EE.UU. nº 5.843.905. La Patente de EE.UU. nº 5.843.905 se incorpora aquí por referencia en su totalidad a todos los efectos, como si aquí se expusiera completamente.

En la Patente de EE.UU. nº 5.565.430 se describe una clase de compuestos análogos del ácido azaaspártico como inhibidores de ICE. Una realización del presente invento proporciona composiciones y métodos de tratamiento en que se usan composiciones que comprenden un Il-1ra y uno o más de los compuestos inhibidores de ICE de la Patente de EE.UU. nº 5.565.430. La Patente de EE.UU. nº 5.565.430 se incorpora aquí por referencia en su totalidad a todos los efectos, como si aquí se expusiera completamente.

En las Patentes de EE.UU. nºs 5.552.400 y 5.639.745 se describe una clase de inhibidores de ICE, de lactama bicíclica-fusionada. Una realización del presente invento proporciona composiciones y métodos de tratamiento en que se usan composiciones que comprenden un Il-1ra y uno o más de los compuestos inhibidores de ICE de las Patentes de EE.UU. números 5.552.400 y 5.639.745. Las Patentes de EE.UU. números 5.552.400 y 5.639.745 se incorporan aquí por referencia en sus totalidades a todos los efectos, como si aquí se expusieran completamente.

Pueden formularse polipéptidos Il-1, tales como la forma soluble de polipéptidos Il-1ra beta, y péptidos agonistas y antagonistas, en combinación con un agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1 y un vehículo farmacéutico adecuado. Dichas formulaciones comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz del polipéptido y el agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Dichos

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

154

vehículos incluyen, pero no se limitan a, disolución salina, disolución salina tamponada, dextrosa, agua, glicerol, etanol, y combinaciones de los mismos. La formulación debería ajustarse al modo de administración, y esto está dentro de la experiencia de la técnica. El invento se refiere además a envases y conjuntos farmacéuticos que comprenden uno o más recipientes llenos de uno o más de los ingredientes de las susodichas composiciones del invento.

Las formas preferidas de administración sistémica de las composiciones farmacéuticas incluyen inyecciones, típicamente la inyección subcutánea. Pueden usarse otras vías de inyección, tales como las vías intravenosa, intramuscular e intraperitoneal. Los medios alternativos para administración sistémica incluyen las administraciones transmucosa y transdérmica usando agentes penetrantes tales como sales biliares o ácidos fusídicos, u otros detergentes. Además, la administración oral puede ser también posible si es apropiadamente formulada en formulaciones entéricas o encapsuladas. La administración de estos compuestos puede ser también tópica y/o localizada, en forma de pomadas, pastas, geles y similares. Preferiblemente, el Il-1ra es administrado por inyección subcutánea mientras el agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1 es administrado oralmente.

Para inyección subcutánea, una composición farmacéutica preferida consiste en Il-1ra en agua estéril con un pH de 6,5 y que contiene cloruro sódico, citrato sódico, polisorbato 80, EDTA disódico y ácido cítrico. Para inyección intravenosa, el Il-1ra está preferiblemente en un tampón de citrato 10 mM, con EDTA y cloruro sódico.

El intervalo de dosificación requerido depende de la elección del polipéptido Il-1ra y el inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1, la vía de administración, la naturaleza de la formulación, la naturaleza del estado del paciente, y el juicio del médico que le atiende. Sin embargo,

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

155

las dosificaciones adecuadas de los polipéptidos Il-1ra en una o dos veces al día están en el intervalo de 1-1.000 µg/kg de paciente, en combinación con 50-1.200 mg de un agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1. Sin embargo, a la vista de la variedad de compuestos disponibles y las diferentes eficacias de las diversas vías de administración, han de esperarse grandes variaciones en la dosificación necesaria. La administración conjunta del agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1 reducirá la cantidad del polipéptido Il-1ra necesaria, en una cantidad en el intervalo de 50-90 %, con respecto a la requerida en ausencia del agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1.

Ha de esperarse que la administración oral requiera mayores dosificaciones que la administración mediante inyección intravenosa. Pueden hacerse variaciones de estos niveles de dosificación usando prácticas empíricas estándares para optimización, como se conoce bien en la técnica.

Las composiciones que comprenden polipéptidos Il--1ra y agentes inhibidores del procesamiento y la liberación de Il-1 pueden ser administradas en un gran variedad de formas de dosificación. En general, los compuestos terapéuticamente eficaces de este invento están presentes en dichas formas de dosificación en niveles de concentración que van de aproximadamente 5,0 % a aproximadamente 70 % en peso.

Para administración oral, pueden emplearse tabletas que contengan diversos excipientes, tales como celulosa microcristalina, citrato sódico, carbonato cálcico, fosfato dicálcico y glicocola, junto con diversos agentes disgregativos, tales como almidón (y preferiblemente almidón de maíz, patata o tapioca), ácido algínico y ciertos silicatos complejos, junto con agentes aglutinantes para granulación, tales como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y goma arábiga. Además, agentes lubricantes tales como estearato magnésico,

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

156

laurilsulfato sódico y talco son a menudo muy útiles con fines de formación de tabletas. Pueden emplearse también composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en las cápsulas de gelatina. A este respecto, los materiales preferidos incluyen también lactosa o azúcar lácteo así como polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones y/o elixires acuosos para administración oral, el ingrediente activo puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o saboreadores, colorantes y, si así se desea, agentes emulsivos y/o suspendedores, junto con agentes diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerol y diversas combinaciones equivalentes de los mismos.

Para administración parenteral (usos intramuscular, intraperitoneal, subcutáneo e intravenoso) se prepara normalmente una disolución inyectable estéril del ingrediente activo. Pueden emplearse disoluciones de un compuesto terapéutico del presente invento en aceite de ajonjolí o de cacahuete o en propilenglicol acuoso. Las disoluciones acuosas deberían ser adecuadamente ajustadas y tamponadas, preferiblemente a un pH superior a 8, si fuera necesario, y, en primer lugar, el agente diluyente líquido debería ser hecho isotónico. Estas disoluciones acuosas son adecuadas con fines de inyección intravenosa. Las disoluciones oleosas son adecuadas con fines de inyecciones intraarticular, intramuscular y subcutánea. La preparación de todas estas disoluciones bajo condiciones estériles es llevada fácilmente a cabo mediante técnicas farmacéuticas estándares bien conocidas por los expertos en la técnica.

Por consiguiente, una realización preferida del invento proporciona una composición farmacéutica que comprende un polipéptido Il-1ra o una variante del mismo, un agente no esteroide que inhibe el procesamiento y la liberación de Il-1, y uno o más ingredientes seleccionados del grupo que consiste en un vehículo farmacéuticamente aceptable, un exci-

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

piente farmacéuticamente aceptable, un agente humectante, un agente tampón, un agente emulsivo y un agente aglutinante.

En otra realización preferida, se proporciona un conjunto que comprende un polipéptido Il-1ra o una variante del mismo, y un agente no esteroide que inhibe el procesamiento y la liberación de Il-1, en uno o más recipientes.

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

158

(1) INFORMACIÓN SOBRE LA ID. SEQ. N° 2 de la Patente de EE.UU. n° 5.863.769:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 169 aminoácidos

(B) TIPO: aminoácido

(C) CLASE DE CADENA: sencilla

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: proteína

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: ID. SEQ. N° 2 de la Patente de EE.UU. n° 5.863.769:

```
MetArgGlyThrProGlyAspAlaAspGlyGlyGlyArgAlaValTyr
1               5                  10                  15
GlnSerMetCysLysProIleThrGlyThrIleAsnAspLeuAsnGln
            20                  25                  30
GlnValTrpThrLeuGlnGlyGlnAsnLeuValAlaValProArgSer
        35                  40                  45
AspSerValThrProValThrValAlaValIleThrCysLysTyrPro
    50                  55                  60
GluAlaLeuGluGlnGlyArgGlyAspProIleTyrLeuGlyIleGln
65                  70                  75                  80
AsnProGluMetCysLeuTyrCysGluLysValGlyGluGlnProThr
                85                  90                  95
LeuGlnLeuLysGluGlnLysIleMetAspLeuTyrGlyGlnProGlu
            100                 105                 110
ProValLysProPheLeuPheTyrArgAlaLysThrGlyArgThrSer
        115                 120                 125
ThrLeuGluSerValAlaPheProAspTrpPheIleAlaSerSerLys
    130                 135                 140
ArgAspGlnProIleIleLeuThrSerGluLeuGlyLysSerTyrAsn
145                 150                 155                 160
ThrAlaPheGluLeuAsnIleAsnAsp
                165
```

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Inglés

159

REIVINDICACIONES

1. Un método para tratar o prevenir estados morbosos mediados por Il-1, que comprende administrar conjuntamente, a un animal mamífero que necesite dicho tratamiento, cantidades eficaces de un polipéptido Il-1ra o de una variante del mismo, y de un agente no esteroide que inhibibe el procesamiento y la liberación de Il-1.

2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1 tiene un valor de IC_{50} inferior a 100 µM en el suero sanguíneo.

3. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1 tiene un valor de IC_{50} inferior a 50 µM en el suero sanguíneo.

4. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1 tiene un valor de IC_{50} inferior a 5 µM en el suero sanguíneo.

5. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1 tiene un valor de IC_{50} inferior a 1 µM en el suero sanguíneo.

6. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1 es seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de ICE, inhibidores de caspasa e inhibidores del procesamiento de Il-1 posterior a la traducción.

7. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1 es un inhibidor del procesamiento de Il-1 posterior a la traducción.

8. Un método de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el inhibidor del procesamiento de Il-1 posterior a la

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete jurado del idioma inglés

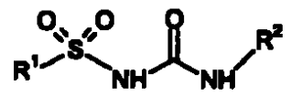
traducción es un inhibidor del procesamiento de Il-1 posterior a la traducción, acoplado a un estímulo.

9. Un método de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el inhibidor del procesamiento de Il-1 posterior a la traducción, acoplado a un estímulo, es un inhibidor del transporte aniónico.

10. Un método de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el inhibidor del transporte aniónico es un diurético.

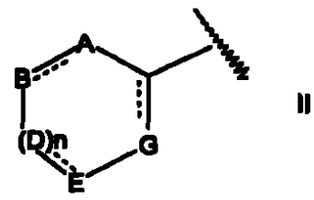
11. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1 es una diarilsulfonilurea.

12. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1 es una diarilsulfonilurea de fórmula I



I

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, fórmula en la que cada uno de R^1 y R^2 es independientemente un grupo de fórmula II



II

en la que

las líneas discontinuas (---) representan dobles enlaces opcionales;

n es 0, 1, 2 ó 3; y

cada uno de A, B, D, E y G es independientemente oxígeno, azufre, nitrógeno o CR^5R^6 en el que cada uno de R^5 y R^6 es independientemente seleccionado entre (1) hidrógeno; (2)

Esther González García
o/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete jurado del idioma inglés

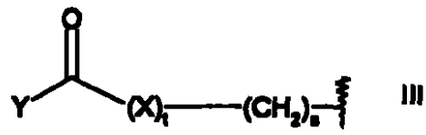
161

alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre alquil(C_1-C_6)amino, alquil(C_1-C_6)tio, alcoxilo(C_1-C_6), hidroxilo, ciano, perfluoroalquilo(C_1-C_6), arilo(C_6-C_{10}), heteroarilo(C_5-C_9), aril(C_6-C_{10})amino, aril-(C_6-C_{10})tio, aril(C_6-C_{10})oxilo en que el grupo arilo está opcionalmente sustituido con alcoxilo(C_1-C_6), acilo(C_1-C_6), carboxilo, hidroxilo o halógeno; heteroaril(C_5-C_9)amino, heteroaril(C_5-C_9)tio, heteroaril(C_5-C_9)oxilo, aril(C_6-C_{10})-arilo(C_6-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_6), hidroxilo, piperazinilo, aril(C_6-C_{10})alcoxilo(C_1-C_6), heteroaril(C_5-C_9)alcoxilo(C_1-C_6), acil(C_1-C_6)amino, acil(C_1-C_6)tio, acil(C_1-C_6)oxilo, alquil-(C_1-C_6)sulfinilo, aril(C_6-C_{10})sulfinilo, alquil(C_1-C_6)sulfonilo, aril(C_6-C_{10})sulfonilo, amino, alquil(C_1-C_6)amino y [alquil(C_1-C_6)]$_2$amino; (3) halógeno; (4) ciano; (5) amino; (6) hidroxilo; (7) perfluoroalquilo(C_1-C_6); (8) perfluoroal-coxilo(C_1-C_6); (9) alquenilo(C_2-C_6); (10) carboxi-alquenilo-(C_2-C_6); (11) alquinilo(C_2-C_6); (12) alquil(C_1-C_6)amino; (13) [alquil(C_1-C_6)]$_2$amino; (14) alquil(C_1-C_6)sulfonilamido; (15) alquil(C_1-C_6)sulfinilo; (16) alquil(C_1-C_6)sulfonilo; (17) aminosulfonilo; (18) alquil(C_1-C_6)aminosulfonilo; (19) [alquil(C_1-C_6)]$_2$aminosulfonilo; (20) alquil(C_1-C_6)tio; (21) alcoxilo(C_1-C_6); (22) perfluoroalquilo(C_1-C_6); (23) arilo-(C_6-C_{10}); (24) heteroarilo(C_5-C_9); (25) aril(C_6-C_{10})amino; (26) aril(C_6-C_{10})tio; (27) aril(C_6-C_{10})alcoxilo(C_1-C_6); (28) heteroaril(C_5-C_9)amino; (29) heteroaril(C_5-C_9)tio; (30) hete-roaril(C_5-C_9)oxilo; (31) cicloalquilo(C_3-C_6); (32) alquil-(C_1-C_6)hidroximetileno; (33) piperidilo; (34) piridinilo; (35) tienilo; (36) furanilo; (37) alquil(C_1-C_6)piperidilo; (38) acil(C_1-C_6)amino; (39) acil(C_1-C_6)tio; (40) acil(C_1-C_6)-oxilo; (41) R^7alquilo(C_1-C_6) en que R^7 es acil(C_1-C_6)pipe-razino, aril(C_6-C_{10})piperazino, heteroaril(C_5-C_9)piperazino, alquil(C_1-C_6)piperazino, aril(C_6-C_{10})alquil(C_1-C_6)piperazino, heteroaril(C_5-C_9)alquil(C_1-C_6)piperazino, morfolino, tiomor-folino, piperidino, pirrolidino, piperidilo, alquil(C_1-C_6)-

Esther González García
o/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

piperidilo, aril(C_6-C_{10})piperidilo, heteroaril(C_5-C_9)piperidilo, alquil(C_1-C_6)piperidil-alquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})piperidil-alquilo(C_1-C_6), heteroaril(C_5-C_9)piperidil-alquilo-(C_1-C_6) o acil(C_1-C_6)piperidilo;

(42) un grupo de fórmula III



III

en la que

s es de 0 a 6;

t es 0 ó 1;

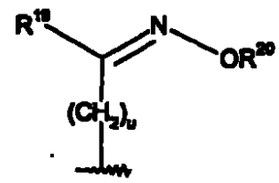
X es oxígeno o NR^8 en que R^8 es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) o cicloalquil(C_3-C_7)alquilo(C_1-C_6); e

Y es hidrógeno, hidroxilo, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo o ciano; alcoxilo(C_1-C_6), ciano, alquinilo(C_2-C_6), arilo(C_6-C_{10}) en el que el grupo arilo está opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, carboxilo, alquilo(C_1-C_6), alcoxilo(C_1-C_6), perfluoroalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)alquilo(C_1-C_6) o NR^9R^{10} en el que cada uno de R^9 y R^{10} es independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con alquil(C_1-C_6)piperidilo, aril(C_6-C_{10})piperidilo, heteroaril(C_5-C_9)piperidilo, arilo(C_6-C_{10}), heteroarilo(C_5-C_9) o cicloalquilo(C_3-C_6); piperidilo, alquil(C_1-C_6)piperidilo, aril(C_6-C_{10})piperidilo, heteroaril(C_5-C_9)piperidilo, acil-(C_1-C_6)piperidilo, arilo(C_6-C_{10}), heteroarilo(C_5-C_9), cicloalquilo(C_3-C_6), R^{11}alquilo(C_2-C_6), alquil(C_1-C_5)-(CHR^{11})alquilo(C_1-C_6) en el que R^{11} es hidroxilo, acil(C_1-C_6)oxilo, alcoxilo(C_1-C_6), piperazino, acil(C_1-C_6)amino, alquil(C_1-C_6)-tio, aril(C_6-C_{10})tio, alquil(C_1-C_6)sulfinilo, aril(C_6-C_{10})-sulfinilo, alquil(C_1-C_6)sulfoxilo, aril(C_6-C_{10})sulfoxilo, amino, alquil(C_1-C_6)amino, [alquil(C_1-C_6)]$_2$amino, acil(C_1-C_6)-piperazino, alquil(C_1-C_6)piperazino, aril(C_6-C_{10})alquil-

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

(C_1-C_6)piperazino, heteroaril(C_5-C_9)alquil(C_1-C_6)piperazino, morfolino, tiomorfolino, piperidino o pirrolidino; R^{12}alquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_5)-(CHR^{12})alquilo(C_1-C_6) en que R^{12} es piperidilo o alquil(C_1-C_6)piperidilo; y $CH(R^{13})COR^{14}$ en que R^{14} es como se define más adelante y R^{13} es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})alquilo(C_1-C_6), heteroaril(C_5-C_9)alquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)tioalquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})tioalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)sulfinil-alquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})sulfinil-alquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)sulfonil-alquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})sulfonil-alquilo(C_1-C_6), hidroxialquilo(C_1-C_6), aminoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)aminoalquilo(C_1-C_6), [alquil(C_1-C_6)amino]$_2$alquilo(C_1-C_6), $R^{15}R^{16}$NCOalquilo(C_1-C_6) o R^{15}OCOalquilo(C_1-C_6), en los que cada uno de R^{15} y R^{16} es independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})alquilo(C_1-C_6) y heteroaril(C_5-C_9)alquilo(C_1-C_6); y R^{14} es $R^{17}O$ o $R^{17}R^{18}N$, en los que cada uno de R^{17} y R^{18} es independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})alquilo(C_1-C_6) y heteroaril(C_5-C_9)alquilo(C_1-C_6);

(43) un grupo de fórmula IV



IV

en la que

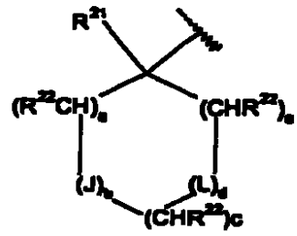
u es 0, 1 ó 2;

R^{19} es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) o perfluoroalquilo(C_1-C_6); y

R^{20} es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6), carboxialquilo(C_1-C_6) o aril(C_6-C_{10})alquilo(C_1-C_6); y

(44) un grupo de fórmula V

Esther González García
o/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax : 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés



V

en la que

a es 0, 1 ó 2;

b es 0 ó 1;

c es 1, 2 ó 3;

d es 0 ó 1;

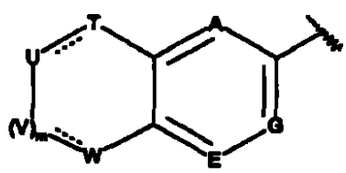
e es 0, 1 ó 2;

cada uno de J y L es independientemente oxígeno o azufre;

R^{21} es hidrógeno, hidroxilo, flúor, alquilo(C_1-C_6), alcoxilo(C_1-C_6), haloalquilo(C_1-C_6), amino, acil(C_1-C_6)amino o $NR^{26}R^{27}$ en que cada uno de R^{26} y R^{27} es independientemente seleccionado entre hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) y arilo(C_6-C_{10}); y

R^{22} es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno, alquil(C_1-C_6)tio, alquil(C_1-C_6)sulfinilo o alquil(C_1-C_6)sulfonilo;

o, en la fórmula II, cuando n es 1 y tanto B como D son CR^5, los dos grupos R^5 pueden ser considerados junto con los carbonos a los que están unidos, para formar un grupo de fórmula VI



VI

en la que

las líneas discontinuas representan dobles enlaces opcionales;

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

m es 0 ó 1; y

cada uno de T, U, V y W es independientemente oxígeno, azufre, CO, nitrógeno o CR^5R^6 en el que R^5 y R^6 son como se definieron anteriormente;

o, cuando tanto A como B son CR^5, o cuando n es 1 y tanto B como D son CR^5, o cuando tanto D como E son CR^5, o cuando tanto E como G son CR^5, los dos grupos R^5 pueden ser considerados junto con los carbonos adyacentes a los que están unidos, para formar un grupo cicloalquilo(C_5-C_6) opcionalmente sustituido con hidroxilo, o un grupo benzo.

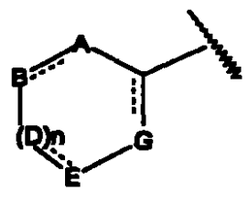
13. Un método de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1 tiene un valor de IC_{50} inferior a 100 µM en el suero sanguíneo.

14. Un método de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1 tiene un valor de IC_{50} inferior a 50 µM en el suero sanguíneo.

15. Un método de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1 tiene un valor de IC_{50} inferior a 5 µM en el suero sanguíneo.

16. Un método de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1 tiene un valor de IC_{50} inferior a 1 µM en el suero sanguíneo.

17. Un método de acuerdo con la reivindicación 12, en el que R^1 es un grupo de fórmula II



II

en la que

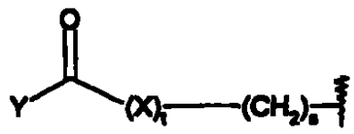
Esther González García 166
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del Idioma Inglés

las líneas discontinuas representan dobles enlaces;

n es 0 ó 1;

A es CR^5, en el que R^5 es hidrógeno o halógeno;

tanto B como E son independientemente CR^5, en el que R^5 es (1) hidrógeno; (2) ciano; (3) halógeno; (4) alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno o dos hidroxilos; (5) cicloalquil(C_3-C_7)aminosulfonilo; (6) alquil(C_1-C_6)aminosulfonilo; (7) un grupo de fórmula III



III

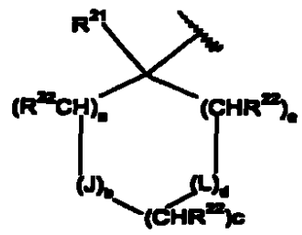
en la que

s es 0;

t es 0; e

Y es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con halógeno; o alcoxi(C_1-C_6)alquilo(C_1-C_6);

(8) un grupo de fórmula V



V

en la que

a es 0 ó 1;

b es 0 ó 1;

c es 1 ó 2;

d es 0 ó 1;

e es 0 ó 1;

cada uno de J y L es independientemente oxígeno o azufre;

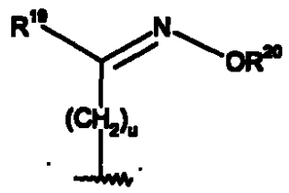
R^{21} es hidrógeno, hidroxilo o alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con halógeno; y

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del Idioma Inglés

167

R^{22} es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno, alquil(C_1-C_6)tio, alquil(C_1-C_6)-sulfinilo o alquil(C_1-C_6)sulfonilo;

o (9) un grupo de fórmula IV



IV

en la que

u es 0 ó 1;

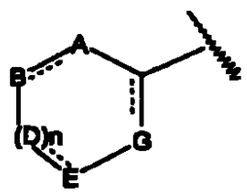
R^{19} es alquilo(C_1-C_6) o trifluorometilo; y

R^{20} es hidrógeno;

D es CR^5, en el que R^5 es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) o halógeno; y

G es CR^5, en el que R^5 es oxígeno, azufre o CR^5 en el que R^5 es hidrógeno o halógeno.

18. Un método de acuerdo con la reivindicación 12, en el que R^1 es un grupo de fórmula II



II

en la que

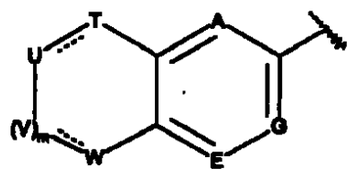
las líneas discontinuas representan dobles enlaces;

n es 1;

A es CR^5, en el que R^5 es hidrógeno o halógeno;

tanto B como D son CR^5, y los dos grupos R^5 son considerados junto con los carbonos a los que están unidos, para formar un grupo de fórmula VI

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés



VI

en la que

las líneas discontinuas representan dobles enlaces;

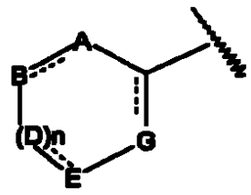
m es 0;

T es oxígeno, nitrógeno o CR^5 en el que R^5 es hidrógeno;

U es CO o CR^5 en el que R^5 es hidrógeno; y

W es nitrógeno o CR^5 en el que R^5 es hidrógeno.

19. Un método de acuerdo con la reivindicación 12, en el que R^2 es un grupo de fórmula II



II

en la que

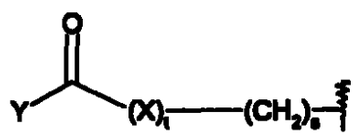
las líneas discontinuas representan dobles enlaces opcionales;

n es 1;

A es CR^5, en el que R^5 es halógeno o alquilo(C_1-C_6);

B es CR^5, en el que R^5 es hidrógeno o halógeno;

D es CR^5, en el que R^5 es hidrógeno, halógeno, ciano o un grupo de fórmula III



III

en la que

s es 0;

t es 0; e

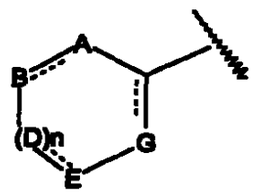
169
Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

Y es NH_2;

E es CR^5, en el que R^5 es hidrógeno o halógeno; y

G es CR^5, en el que R^5 es halógeno o alquilo(C_1-C_6).

20. Un método de acuerdo con la reivindicación 12, en el que R^2 es un grupo de fórmula II



II

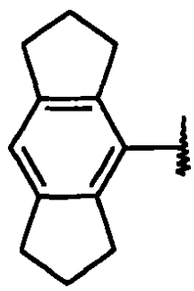
en la que

las líneas discontinuas representan dobles enlaces opcionales;

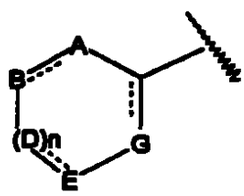
n es 1; y

tanto A como B, o tanto E como G, son CR^5, y los dos grupos R^5, considerados junto con los carbonos adyacentes a los que están unidos, forman un grupo cicloalquilo(C_5-C_6).

21. Un método de acuerdo con la reivindicación 20, en el que R^2 es un grupo de fórmula



22. Un método de acuerdo con la reivindicación 12, en el que R^1 es un grupo de fórmula II



II

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

170

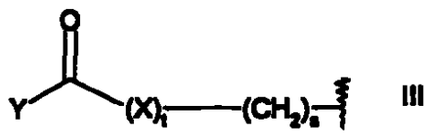
en la que

las líneas discontinuas representan dobles enlaces;

n es 0 ó 1;

A es CR^5, en el que R^5 es hidrógeno o halógeno;

tanto B como E son independientemente CR^5, en el que R^5 es hidrógeno; ciano; halógeno; alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno o dos hidroxilos; cicloalquil(C_3-C_7)-aminosulfonilo; alquil(C_1-C_6)aminosulfonilo; un grupo de fórmula III



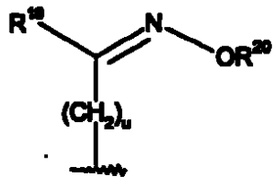
III

en la que

s es 0; y

t es 0;

o un grupo de fórmula IV



IV

en la que

u es 0 ó 1;

R^{19} es alquilo(C_1-C_6) o trifluorometilo; y

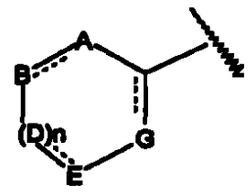
R^{20} es hidrógeno;

D es CR^5, en el que R^5 es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) o halógeno; y

G es CR^5, en el que R^5 es oxígeno, azufre o CR^5 en el que R^5 es hidrógeno o halógeno.

23. Un método de acuerdo con la reivindicación 20, en el que R^2 es un grupo de fórmula II

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Inglés



II

en la que

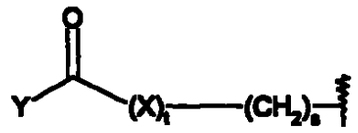
las líneas discontinuas representan dobles enlaces opcionales;

n es 1;

A es CR^5, en el que R^5 es halógeno o alquilo(C_1-C_6);

B es CR^5, en el que R^5 es hidrógeno o halógeno;

D es CR^5, en el que R^5 es hidrógeno, halógeno, ciano o un grupo de fórmula III



III

en la que

s es 0;

t es 0; e

Y es NH_2;

E es CR^5, en el que R^5 es hidrógeno o halógeno; y

G es CR^5, en el que R^5 es halógeno o alquilo(C_1-C_6);

o, cuando tanto A como B, o tanto E como G, son CR^5, los dos grupos R^5 pueden ser considerados junto con los carbonos adyacentes a los que están unidos, para formar un grupo cicloalquilo(C_5-C_6).

24. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1 es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-furano-2-sulfonil]-urea;

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

1-(2,6-diisopropil-fenil)-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)--furano-2-sulfonil]-urea;

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-[3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-bencenosulfonil]-urea;

1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-4-aza-s-indacen-8-il)-3-[4-(1--hidroxi-1-metil-etil)-furano-2-sulfonil]-urea;

1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-tiofeno-2-sulfonil]-urea;

1-(4-[1,3]dioxolan-2-il-furano-2-sulfonil)-3-(1,2,3,5,-6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-urea;

1-(2,6-diisopropil-fenil)-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)--tiofeno-2-sulfonil]-urea;

1-(4-acetil-tiofeno-2-sulfonil)-3-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-urea;

1-(1H-benzoimidazol-5-sulfonil)-3-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-urea;

1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-tiofeno-2-sulfonil]-urea;

1-(8-cloro-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-3-[4--(1-hidroxi-1-metil-etil)-furano-2-sulfonil]-urea;

1-(4-acetil-furano-2-sulfonil)-3-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-urea;

1-(8-fluoro-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-3-[4--(1-hidroxi-1-metil-etil)-furano-2-sulfonil]-urea;

1-(4-fluoro-2,6-diisopropil-fenil)-3-[3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-bencenosulfonil]-urea;

1-(6-fluoro-1H-benzoimidazol-5-sulfonil)-3-(1,2,3,5,6,7--hexahidro-s-indacen-4-il)-urea;

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-(1H-indol-6-sulfonil)-urea;

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-(5-fluoro-1H-indol--6-sulfonil)-urea;

1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-3-(1H-indol-6--sulfonil)-urea;

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Inglés

1-(5-fluoro-1H-indol-6-sulfonil)-3-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-5-indacen-4-il)-urea;

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-{2-fluoro-5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-bencenosulfonil}-urea;

3-[3-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-ureidosulfonil]-N--metil-bencenosulfonamida;

1-{2-fluoro-5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)bencenosulfonil}-3-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-indacen-4-il)-urea;

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-(2-fluoro-5-oxiranilbencenosulfonil)-urea;

1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-3-(2-fluoro-5--oxiranilbencenosulfonil)-urea; y

3-[3-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-ureidosulfonil]-N-metil-bencenosulfonamida.

25. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1 es seleccionado del grupo que consiste en:

1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-furano-2-sulfonil]-urea;

1-(2,6-diisopropil-fenil)-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)--furano-2-sulfonil]-urea;

4-cloro-2,6-diisopropil-fenil-3-[4-(1-hidroxi-1-metil--etil)-furano-2-sulfonil]-urea;

1,2,3,5,6,7-hexahidro-4-aza-s-indacen-8-il-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-furano-2-sulfonil]-urea;

8-cloro-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-furano-2-sulfonil]-urea;

8-fluoro-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il-3-[4-(1--hidroxi-1-metil-etil)-furano-2-sulfonil]-urea; y

4-fluoro-2,6-diisopropil-fenil-3-[4-(1-hidroxi-1-metil--etil)-furano-2-sulfonil]-urea.

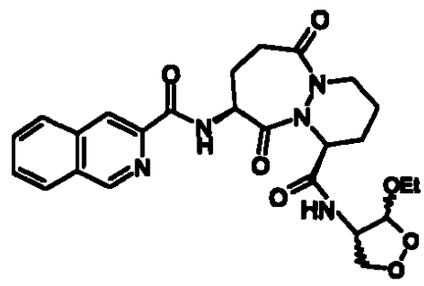
26. Un método de acuerdo con la reivindicación 21, en el que el polipéptido Il-1ra es Il-1ra recombinante humano

Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete jurado del idioma inglés

que corresponde a la ID. SEQ. N° 2 de la Patente de EE.UU. n° 5.863.769.

27. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1 es un inhibidor de ICE.

28. Un método de acuerdo con la reivindicación 27, en el que el inhibidor de ICE es Vertex VX740, que tiene la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

29. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el animal mamífero es un ser humano.

30. Un método de acuerdo con la reivindicación 27, en el que el polipéptido Il-1ra es Il-1ra recombinante humano que corresponde a la ID. SEQ. N° 2 de la Patente de EE.UU. n° 5.863.769.

31. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el estado morboso mediado por Il-1 es seleccionado del grupo que consiste en enfermedades cerebrales mediadas por citoquinas, enfermedades inflamatorias, enfermedades degenerativas del cartílago, enfermedades del tejido conjuntivo, enfermedades pulmonares fibrosantes, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades oculares inflamatorias, enfermedades autoinmunes, meningitis, salpingitis, shock séptico, coagulación intravascular diseminada, síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto, colangitis, colitis, encefalitis, endocarditis, glomerulonefritis, hepatitis, miocarditis, pancreatitis, pericarditis, daño por reperfu-

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Inglés

175

sión, vasculitis, hipersensibilidad aguda, hipersensibilidad diferida, rechazo de injertos, síndrome del injerto frente al huésped, enfermedades periodontales, cirrosis, esclerosis sistémica, formación de queloides, tumores que producen Il-1 como un factor de crecimiento autocrino, caquexia, daño por percusión, depresión, aterosclerosis y osteoporosis.

32. Un método de acuerdo con la reivindicación 30, en el que la enfermedad cerebral mediada por citoquinas es la enfermedad de Alzheimer; la enfermedad inflamatoria es inflamación aguda, inflamación crónica o artritis reumatoide; la enfermedad degenerativa del cartílago es osteoartritis; la enfermedad del tejido conjuntivo es esclerodermia, la enfermedad pulmonar fibrosante es fibrosis pulmonar intersticial; la enfermedad ocular inflamatoria es iritis o uveitis; y la enfermedad autoinmune es diabetes mellitus de Tipo 1 o esclerosis múltiple.

33. Una composición que comprende un polipéptido Il-1ra o una variante del mismo, y un agente no esteroide que inhibibe el procesamiento y la liberación de Il-1.

34. Una composición de acuerdo con la reivindicación 33, en la que el agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1 es seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de ICE, inhibidores de caspasa e inhibidores del procesamiento de Il-1 posterior a la traducción.

35. Una composición de acuerdo con la reivindicación 33, en la que el agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1 es un inhibidor del procesamiento de Il-1 posterior a la traducción.

36. Una composición de acuerdo con la reivindicación 33, en la que el inhibidor del procesamiento de Il-1 posterior a la traducción es un inhibidor del procesamiento de Il-1 posterior a la traducción, acoplado a un estímulo.

37. Una composición de acuerdo con la reivindicación 36, en la que el inhibidor del procesamiento de Il-1

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

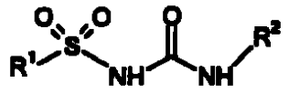
posterior a la traducción, acoplado a un estímulo, es un inhibidor del transporte aniónico.

38. Una composición de acuerdo con la reivindicación 33, en la que el agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1 es un diurético.

39. Una composición de acuerdo con la reivindicación 37, en la que el diurético es una tiazida o ácido etacrínico.

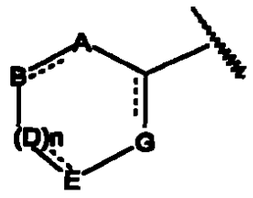
40. Una composición de acuerdo con la reivindicación 33, en la que el agente no esteroide que inhibe el procesamiento y la liberación de Il-1 es una diarilsulfonilurea.

41. Una composición de acuerdo con la reivindicación 40, en la que la diarilsulfonilurea tiene una estructura de fórmula I



I

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que cada uno de R^1 y R^2 es independientemente un grupo de fórmula II



II

en la que

las líneas discontinuas (---) representan dobles enlaces opcionales;

n es 0, 1, 2 ó 3; y

cada uno de A, B, D, E y G es independientemente oxígeno, azufre, nitrógeno o CR^5R^6 en el que cada uno de R^5 y R^6 es independientemente seleccionado entre (1) hidrógeno; (2) alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos

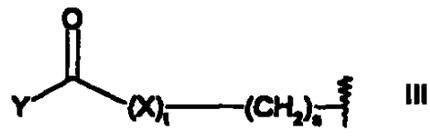
Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del Idioma Inglés

seleccionados entre alquil(C_1-C_6)amino, alquil(C_1-C_6)tio, alcoxilo(C_1-C_6), hidroxilo, ciano, perfluoroalquilo(C_1-C_6), arilo(C_6-C_{10}), heteroarilo(C_5-C_9), aril(C_6-C_{10})amino, aril-(C_6-C_{10})tio, aril(C_6-C_{10})oxilo en que el grupo arilo está opcionalmente sustituido con alcoxilo(C_1-C_6), acilo(C_1-C_6), carboxilo, hidroxilo o halógeno; heteroaril(C_5-C_9)amino, heteroaril(C_5-C_9)tio, heteroaril(C_5-C_9)oxilo, aril(C_6-C_{10})-arilo(C_6-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_6), hidroxilo, piperazinilo, aril(C_6-C_{10})alcoxilo(C_1-C_6), heteroaril(C_5-C_9)alcoxilo(C_1-C_6), acil(C_1-C_6)amino, acil(C_1-C_6)tio, acil(C_1-C_6)oxilo, alquil-(C_1-C_6)sulfinilo, aril(C_6-C_{10})sulfinilo, alquil(C_1-C_6)sulfonilo, aril(C_6-C_{10})sulfonilo, amino, alquil(C_1-C_6)amino y [alquil(C_1-C_6)]$_2$amino; (3) halógeno; (4) ciano; (5) amino; (6) hidroxilo; (7) perfluoroalquilo(C_1-C_6); (8) perfluoroal-coxilo(C_1-C_6); (9) alquenilo(C_2-C_6); (10) carboxi-alquenilo-(C_2-C_6); (11) alquinilo(C_2-C_6); (12) alquil(C_1-C_6)amino; (13) [alquil(C_1-C_6)]$_2$amino; (14) alquil(C_1-C_6)sulfonilamido; (15) alquil(C_1-C_6)sulfinilo; (16) alquil(C_1-C_6)sulfonilo; (17) aminosulfonilo; (18) alquil(C_1-C_6)aminosulfonilo; (19) [alquil(C_1-C_6)]$_2$aminosulfonilo; (20) alquil(C_1-C_6)tio; (21) alcoxilo(C_1-C_6); (22) perfluoroalquilo(C_1-C_6); (23) arilo-(C_6-C_{10}); (24) heteroarilo(C_5-C_9); (25) aril(C_6-C_{10})amino; (26) aril(C_6-C_{10})tio; (27) aril(C_6-C_{10})alcoxilo(C_1-C_6); (28) heteroaril(C_5-C_9)amino; (29) heteroaril(C_5-C_9)tio; (30) hete-roaril(C_5-C_9)oxilo; (31) cicloalquilo(C_3-C_6); (32) alquil-(C_1-C_6)hidroximetileno; (33) piperidilo; (34) piridinilo; (35) tienilo; (36) furanilo; (37) alquil(C_1-C_6)piperidilo; (38) acil(C_1-C_6)amino; (39) acil(C_1-C_6)tio; (40) acil(C_1-C_6)-oxilo; (41) R^7alquilo(C_1-C_6) en que R^7 es acil(C_1-C_6)pipe-razino, aril(C_6-C_{10})piperazino, heteroaril(C_5-C_9)piperazino, alquil(C_1-C_6)piperazino, aril(C_6-C_{10})alquil(C_1-C_6)piperazino, heteroaril(C_5-C_9)alquil(C_1-C_6)piperazino, morfolino, tiomor-folino, piperidino, pirrolidino, piperidilo, alquil(C_1-C_6)-piperidilo, aril(C_6-C_{10})piperidilo, heteroaril(C_5-C_9)piperi-

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

dilo, alquil(C_1-C_6)piperidil-alquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})piperidil-alquilo(C_1-C_6), heteroaril(C_5-C_9)piperidil-alquilo-(C_1-C_6) o acil(C_1-C_6)piperidilo;

(42) un grupo de fórmula III



III

en la que

s es de 0 a 6;

t es 0 ó 1;

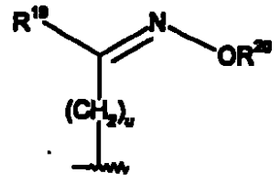
X es oxígeno o NR^8 en que R^8 es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) o cicloalquil(C_3-C_7)alquilo(C_1-C_6); e

Y es hidrógeno, hidroxilo, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo o ciano; alcoxilo(C_1-C_6), ciano, alquinilo(C_2-C_6), arilo(C_6-C_{10}) en el que el grupo arilo está opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, carboxilo, alquilo(C_1-C_6), alcoxilo(C_1-C_6), perfluoroalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)alquilo(C_1-C_6) o NR^9R^{10} en el que cada uno de R^9 y R^{10} es independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con alquil(C_1-C_6)piperidilo, aril(C_6-C_{10})piperidilo, heteroaril(C_5-C_9)piperidilo, arilo(C_6-C_{10}), heteroarilo(C_5-C_9) o cicloalquilo(C_3-C_6); piperidilo, alquil(C_1-C_6)piperidilo, aril(C_6-C_{10})piperidilo, heteroaril(C_5-C_9)piperidilo, acil-(C_1-C_6)piperidilo, arilo(C_6-C_{10}), heteroarilo(C_5-C_9), cicloalquilo(C_3-C_6), R^{11}alquilo(C_2-C_6), alquil(C_1-C_5)-(CHR^{11})alquilo(C_1-C_6) en el que R^{11} es hidroxilo, acil(C_1-C_6)oxilo, alcoxilo(C_1-C_6), piperazino, acil(C_1-C_6)amino, alquil(C_1-C_6)-tio, aril(C_6-C_{10})tio, alquil(C_1-C_6)sulfinilo, aril(C_6-C_{10})-sulfinilo, alquil(C_1-C_6)sulfoxilo, aril(C_6-C_{10})sulfoxilo, amino, alquil(C_1-C_6)amino, [alquil(C_1-C_6)]$_2$amino, acil(C_1-C_6)-piperazino, alquil(C_1-C_6)piperazino, aril(C_6-C_{10})alquil-(C_1-C_6)piperazino, heteroaril(C_5-C_9)alquil(C_1-C_6)piperazino,

Ésther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

morfolino, tiomorfolino, piperidino o pirrolidino; R^{12}alquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_5)-(CHR^{12})alquilo(C_1-C_6) en que R^{12} es piperidilo o alquil(C_1-C_6)piperidilo; y $CH(R^{13})COR^{14}$ en que R^{14} es como se define más adelante y R^{13} es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})alquilo(C_1-C_6), heteroaril(C_5-C_9)alquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)tioalquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})tioalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)sulfinil-alquilo(C_1-C_6), aril-(C_6-C_{10})sulfinil-alquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)sulfonil-alquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})sulfonil-alquilo(C_1-C_6), hidroxialquilo(C_1-C_6), aminoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)aminoalquilo-(C_1-C_6), [alquil(C_1-C_6)amino]$_2$alquilo(C_1-C_6), $R^{15}R^{16}$NCOalquilo(C_1-C_6) o R^{15}OCOalquilo(C_1-C_6), en los que cada uno de R^{15} y R^{16} es independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})alquilo(C_1-C_6) y heteroaril(C_5-C_9)alquilo(C_1-C_6); y R^{14} es R^{17}O o $R^{17}R^{18}$N, en los que cada uno de R^{17} y R^{18} es independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})alquilo(C_1-C_6) y heteroaril(C_5-C_9)alquilo(C_1-C_6);

(43) un grupo de fórmula IV



IV

en la que

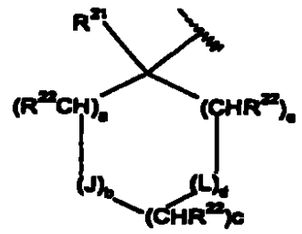
u es 0, 1 ó 2;

R^{19} es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) o perfluoroalquilo(C_1-C_6); y

R^{20} es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6), carboxialquilo(C_1-C_6) o aril(C_6-C_{10})alquilo(C_1-C_6); y

(44) un grupo de fórmula V

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Inglés



V

en la que

a es 0, 1 ó 2;

b es 0 ó 1;

c es 1, 2 ó 3;

d es 0 ó 1;

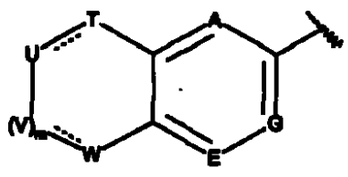
e es 0, 1 ó 2;

cada uno de J y L es independientemente oxígeno o azufre;

R^{21} es hidrógeno, hidroxilo, flúor, alquilo(C_1-C_6), alcoxilo(C_1-C_6), haloalquilo(C_1-C_6), amino, acil(C_1-C_6)amino o $NR^{26}R^{27}$ en que cada uno de R^{26} y R^{27} es independientemente seleccionado entre hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) y arilo(C_6-C_{10}); y

R^{22} es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno, alquil(C_1-C_6)tio, alquil(C_1-C_6)sulfinilo o alquil(C_1-C_6)sulfonilo;

o, en la fórmula II, cuando n es 1 y tanto B como D son CR^5, los dos grupos R^5 pueden ser considerados junto con los carbonos a los que están unidos, para formar un grupo de fórmula VI



VI

en la que

las líneas discontinuas representan dobles enlaces opcionales;

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

m es 0 ó 1; y

cada uno de T, U, V y W es independientemente oxígeno, azufre, CO, nitrógeno o CR^5R^6 en el que R^5 y R^6 son como se definieron anteriormente;

o, cuando tanto A como B, o cuando n es 1 y tanto B como D, o tanto D como E, o tanto E como G, son CR^5, los dos grupos R^5 pueden ser considerados junto con los carbonos adyacentes a los que están unidos, para formar un grupo cicloalquilo(C_5-C_6) opcionalmente sustituido con hidroxilo, o un grupo benzo.

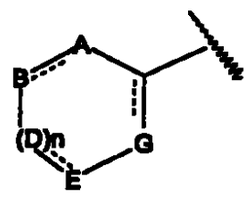
42. Una composición de acuerdo con la reivindicación 40, en la que el agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1 tiene unos valores de IC_{50} inferiores a 100 µM.

43. Una composición de acuerdo con la reivindicación 40, en la que el agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1 tiene unos valores de IC_{50} inferiores a 50 µM.

44. Una composición de acuerdo con la reivindicación 40, en la que el agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1 tiene unos valores de IC_{50} inferiores a 5 µM.

45. Una composición de acuerdo con la reivindicación 40, en la que el agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1 tiene unos valores de IC_{50} inferiores a 1 µM.

46. Una composición de acuerdo con la reivindicación 40, en la que R^1 es un grupo de fórmula II



II

en la que

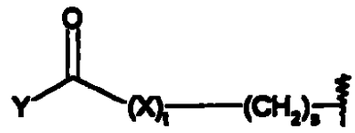
182
Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del Idioma Inglés

las líneas discontinuas representan dobles enlaces;

n es 0 ó 1;

A es CR^5, en el que R^5 es hidrógeno o halógeno;

tanto B como E son independientemente CR^5, en el que R^5 es (1) hidrógeno; (2) ciano; (3) halógeno; (4) alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno o dos hidroxilos; (5) cicloalquil(C_3-C_7)aminosulfonilo; (6) alquil(C_1-C_6)aminosulfonilo; (7) un grupo de fórmula III



III

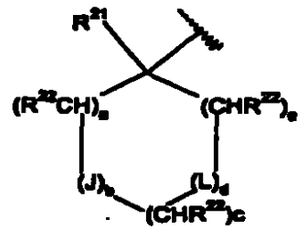
en la que

s es 0;

t es 0; e

Y es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con halógeno; o alcoxi(C_1-C_6)alquilo(C_1-C_6);

(8) un grupo de fórmula V



V

en la que

a es 0 ó 1;

b es 0 ó 1;

c es 1 ó 2;

d es 0 ó 1;

e es 0 ó 1;

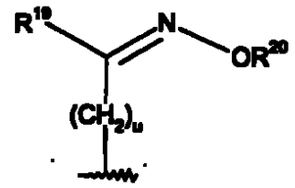
cada uno de J y L es independientemente oxígeno o azufre;

R^{21} es hidrógeno, hidroxilo o alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con halógeno; y

Esther González García
c/c Elzaburu S. A.
... el Angel, 21. 28010 Madrid
... 91 700 9400 Fax: 91 319 3818
... rete jurado del idioma inglés

R^{22} es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno, alquil(C_1-C_6)tio, alquil(C_1-C_6)-sulfinilo o alquil(C_1-C_6)sulfonilo;

o (9) un grupo de fórmula IV



IV

en la que

u es 0 ó 1;

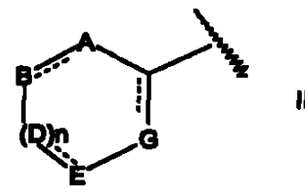
R^{19} es alquilo(C_1-C_6) o trifluorometilo; y

R^{20} es hidrógeno;

D es CR^5, en el que R^5 es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) o halógeno; y

G es CR^5, en el que R^5 es oxígeno, azufre o CR^5 en el que R^5 es hidrógeno o halógeno.

47. Una composición de acuerdo con la reivindicación 40, en la que R^1 es un grupo de fórmula II



II

en la que

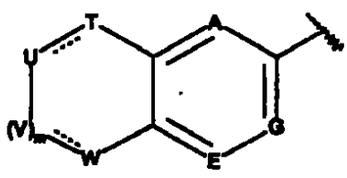
las líneas discontinuas representan dobles enlaces;

n es 1;

A es CR^5, en el que R^5 es hidrógeno o halógeno;

tanto B como D son CR^5, y los dos grupos R^5 son considerados junto con los carbonos a los que están unidos, para formar un grupo de fórmula VI

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés



VI

en la que

las líneas discontinuas representan dobles enlaces;

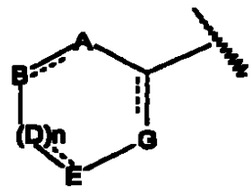
m es 0;

T es oxígeno, nitrógeno o CR^5 en el que R^5 es hidrógeno;

U es CO o CR^5 en el que R^5 es hidrógeno; y

W es nitrógeno o CR^5 en el que R^5 es hidrógeno.

48. Una composición de acuerdo con la reivindicación 38, en la que R^2 es un grupo de fórmula II



II

en la que

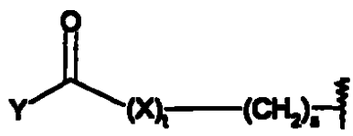
las líneas discontinuas representan dobles enlaces opcionales;

n es 1;

A es CR^5, en el que R^5 es halógeno o alquilo(C_1-C_6);

B es CR^5, en el que R^5 es hidrógeno o halógeno;

D es CR^5, en el que R^5 es hidrógeno, halógeno, ciano o un grupo de fórmula III



III

en la que

s es 0;

t es 0; e

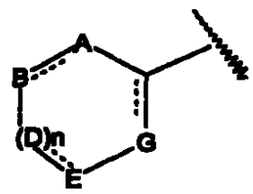
Esther González García
d/e Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

Y es NH_2;

E es CR^5, en el que R^5 es hidrógeno o halógeno; y

G es CR^5, en el que R^5 es halógeno o alquilo(C_1-C_6).

49. Una composición de acuerdo con la reivindicación 40, en la que R^2 es un grupo de fórmula II



II

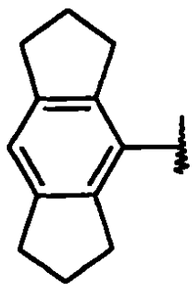
en la que

las líneas discontinuas representan dobles enlaces opcionales;

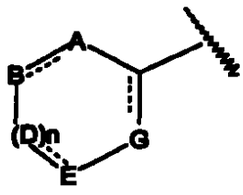
n es 1; y

tanto A como B, o tanto E como G, son CR^5, y los dos grupos R^5, considerados junto con los carbonos adyacentes a los que están unidos, forman un grupo cicloalquilo(C_5-C_6).

50. Un método de acuerdo con la reivindicación 49, en el que R^2 es un grupo de fórmula



51. Una composición de acuerdo con la reivindicación 40, en la que R^1 es un grupo de fórmula II



II

186
Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma Inglés

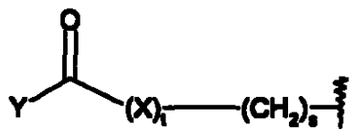
en la que

las líneas discontinuas representan dobles enlaces;

n es 0 ó 1;

A es CR^5, en el que R^5 es hidrógeno o halógeno;

tanto B como E son independientemente CR^5, en el que R^5 es hidrógeno; ciano; halógeno; alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno o dos hidroxilos; cicloalquil(C_3-C_7)-aminosulfonilo; alquil(C_1-C_6)aminosulfonilo; un grupo de fórmula III



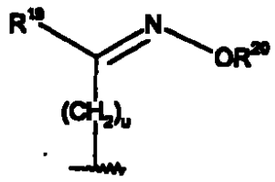
III

en la que

s es 0; y

t es 0;

o un grupo de fórmula IV



IV

en la que

u es 0 ó 1;

R^{19} es alquilo(C_1-C_6) o trifluorometilo; y

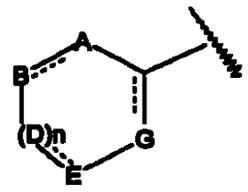
R^{20} es hidrógeno;

D es CR^5, en el que R^5 es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) o halógeno; y

G es CR^5, en el que R^5 es oxígeno, azufre o CR^5 en el que R^5 es hidrógeno o halógeno.

52. Una composición de acuerdo con la reivindicación 51, en la que R^2 es un grupo de fórmula II

Esther González García
o/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés



II

en la que

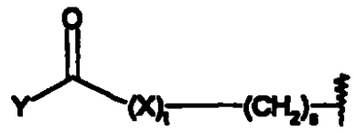
las líneas discontinuas representan dobles enlaces opcionales;

n es 1;

A es CR^5, en el que R^5 es halógeno o alquilo(C_1-C_6);

B es CR^5, en el que R^5 es hidrógeno o halógeno;

D es CR^5, en el que R^5 es hidrógeno, halógeno, ciano o un grupo de fórmula III



III

en la que

s es 0;

t es 0; e

Y es NH_2;

E es CR^5, en el que R^5 es hidrógeno o halógeno; y

G es CR^5, en el que R^5 es halógeno o alquilo(C_1-C_6);

o, cuando tanto A como B, o tanto E como G, son CR^5, los dos grupos R^5 pueden ser considerados junto con los carbonos adyacentes a los que están unidos, para formar un grupo cicloalquilo(C_5-C_6).

53. Una composición de acuerdo con la reivindicación 40, en la que la diarilsulfonilurea es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-furano-2-sulfonil]-urea;

188
Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

1-(2,6-diisopropil-fenil)-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)--furano-2-sulfonil]-urea;

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-[3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-bencenosulfonil]-urea;

1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-4-aza-s-indacen-8-il)-3-[4-(1--hidroxi-1-metil-etil)-furano-2-sulfonil]-urea;

1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-tiofeno-2-sulfonil]-urea;

1-(4-[1,3]dioxolan-2-il-furano-2-sulfonil)-3-(1,2,3,5,-6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-urea;

1-(2,6-diisopropil-fenil)-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)--tiofeno-2-sulfonil]-urea;

1-(4-acetil-tiofeno-2-sulfonil)-3-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-urea;

1-(1H-benzoimidazol-5-sulfonil)-3-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-urea;

1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-tiofeno-2-sulfonil]-urea;

1-(8-cloro-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-3-[4--(1-hidroxi-1-metil-etil)-furano-2-sulfonil]-urea;

1-(4-acetil-furano-2-sulfonil)-3-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-urea;

1-(8-fluoro-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-3-[4--(1-hidroxi-1-metil-etil)-furano-2-sulfonil]-urea;

1-(4-fluoro-2,6-diisopropil-fenil)-3-[3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-bencenosulfonil]-urea;

1-(6-fluoro-1H-benzoimidazol-5-sulfonil)-3-(1,2,3,5,6,7--hexahidro-s-indacen-4-il)-urea;

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-(1H-indol-6-sulfonil)-urea;

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-(5-fluoro-1H-indol--6-sulfonil)-urea;

1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-3-(1H-indol-6--sulfonil)-urea;

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

1-(5-fluoro-1H-indol-6-sulfonil)-3-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-5-indacen-4-il)-urea;

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-{2-fluoro-5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-bencenosulfonil}-urea;

3-[3-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-ureidosulfonil]-N--metil-bencenosulfonamida;

1-{2-fluoro-5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)benceno-sulfonil}-3-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-indacen-4-il)-urea;

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-(2-fluoro-5-oxiranilbencenosulfonil)-urea;

1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-3-(2-fluoro-5--oxiranilbencenosulfonil)-urea; y

3-[3-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-ureidosulfonil]-N-metil-bencenosulfonamida.

54. Una composición de acuerdo con la reivindicación 40, en la que la diarilsulfonilurea es seleccionada del grupo que consiste en:

1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-furano-2-sulfonil]-urea;

1-(2,6-diisopropil-fenil)-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)--furano-2-sulfonil]-urea;

4-cloro-2,6-diisopropil-fenil-3-[4-(1-hidroxi-1-metil--etil)-furano-2-sulfonil]-urea;

1,2,3,5,6,7-hexahidro-4-aza-s-indacen-8-il-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-furano-2-sulfonil]-urea;

8-cloro-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-furano-2-sulfonil]-urea;

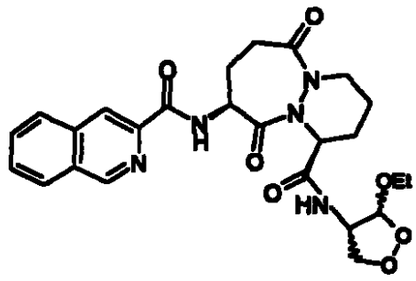
8-fluoro-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il-3-[4-(1--hidroxi-1-metil-etil)-furano-2-sulfonil]-urea; y

4-fluoro-2,6-diisopropil-fenil-3-[4-(1-hidroxi-1-metil--etil)-furano-2-sulfonil]-urea.

55. Una composición de acuerdo con la reivindicación 40, en la que el inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1 es un inhibidor de ICE.

190 Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 38 14
Intérprete jurado del idioma inglés

56. Una composición de acuerdo con la reivindicación 55, en la que el inhibidor de ICE es Vertex VX740, que tiene la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

57. Una composición farmacéutica que comprende un polipéptido Il-1ra o una variante del mismo, un agente no esteroide que inhibe el procesamiento y la liberación de Il--1, y uno o más ingredientes seleccionados del grupo que consiste en un vehículo farmacéuticamente aceptable, un excipiente farmacéuticamente aceptable, un agente humectante, un agente tampón, un agente emulsivo y un agente aglutinante.

58. Un conjunto que comprende un polipéptido Il-1ra o una variante del mismo, y un agente no esteroide que inhibe el procesamiento y la liberación de Il-1, en uno o más recipientes.

Esther González García
a/c Elzaburu S. A.
Miguel Ángel, 21. 28010 Madrid
Tel.: 91 700 9400 Fax: 91 319 3810
Intérprete Jurado del idioma inglés

RESUMEN DEL INVENTO

El invento se refiere a métodos y composiciones para tratar y prevenir estados morbosos mediados por la interleuquina 1 (Il-1). En los métodos y las composiciones se usa un polipéptido antagonista del receptor de la interleuquina 1 (Il-1ra), o una variante del mismo, en combinación con un agente no esteroide que inhibe el procesamiento y la liberación de Il-1.

Certificación

Doña Esther González García
Intérprete Jurada de Inglés
certifica que la que antecede es traducción fiel y completa al Español
de un documento redactado en Inglés
En Madrid a 22/8/02

FIRMA

192...

PA 250534

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

May 23, 2000

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A FILING DATE UNDER 35 USC 111.

APPLICATION NUMBER: ***60/154,010***
FILING DATE: ***September 14, 1999***

By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

N. Williams

N. WILLIAMS
Certifying Officer

193

Express Mail No.: EM 061 021 857 US

COVER SHEET FOR PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT

A/Prov

Assistant Commissioner for Patents
Box PROVISIONAL PATENT APPLICATION
Washington, DC 20231

jc710 U.S. PTO
09/15/99

Sir:

This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION under 37 CFR 1.53(b)(2).

Docket Number	1830-931-888	Type a plus sign (+) inside this box →	+

INVENTOR(s) APPLICANT(s)

LAST NAME	FIRST NAME	MIDDLE INITIAL	RESIDENCE (CITY AND EITHER STATE OR FOREIGN COUNTRY)
Litmus	Bert	H.	Stonington, Connecticut
Woodworth	Thesia	G.	Watch Hill, Rhode Island
Moonbrooki	Mark	A.	Waterford, Connecticut

jc813 U.S. PTO
09/15/99

TITLE OF THE INVENTION (280 characters max)

COMBINATION TREATMENT WITH IL-1RA AND COMPOUNDS THAT INHIBIT IL-1 PROCESSING AND RELEASE

CORRESPONDENCE ADDRESS:

FINNIE & EDMONDS LLP
1155 Avenue of the Americas
New York, NY 10036-2711
(212) 790-9090

ENCLOSED APPLICATION PARTS (check all that apply)

☒ Specification	Number of Pages	130	☐ Small Entity Statement	
☒ Drawing(s)	Number of Sheets	0	☐ Other (specify)	

METHOD OF PAYMENT (check one)

☐ A check or money order is enclosed to cover the Provisional filing fees.	ESTIMATED PROVISIONAL FILING FEE AMOUNT	☒ $150 ☐ $ 75
☒ The Commissioner is hereby authorized to charge the required filing fee to Deposit Account Number 16-1150.		

The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government.
☒ No. ☐ Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are: _____

Respectfully submitted,

Signature Samuel B Abrams — REGISTRATION NO. (if appropriate) 30,605 — Date September 14, 1999
Samuel B. Abrams
FINNIE & EDMONDS LLP

By:
Signature _____ — REGISTRATION NO. (if appropriate) P45,257 — Date September 14, 1999
Matthew B. Zisk

☐ Additional inventors are being named on separately numbered sheets attached hereto. Total number of cover sheets 1

PROVISIONAL APPLICATION FILING ONLY

NY2 - 998139.1

PC-10502 *Express Mail No.: EM 061 021 857 US*

COMBINATION TREATMENT WITH IL-1RA AND COMPOUNDS THAT INHIBIT IL-1 PROCESSING AND RELEASE

I. BACKGROUND OF THE INVENTION

Interleukin 1 refers to two proteins (IL1α and IL1β, also referred to as IL-1a and IL-1b, respectively) which play a key role early in the inflammatory response {for a review see C. A. Dinarello, Blood, 87:2095-2147 (1996) and references therein}. Both proteins are made as 31 kDal intracellular precursor proteins which are cleaved and secreted to yield mature carboxy-terminal 17 kDal fragments which are biologically active. In the case of IL-1β, this cleavage involves an intracellular cysteine protease, known as ICE, which is required to release the active fragment from the inactive precursor. The precursor of IL-1α is active.

These two proteins act by binding to cell surface receptors found on almost all cell types and triggering a range of responses either alone or in concert with other secreted factors. These range from effects on proliferation (e.g. of fibroblasts, T cells), apoptosis (e.g. A375 melanoma cells), cytokine induction (e.g. of tumor necrosis factor, "TNF", IL1, IL8), receptor activation (e.g. E-selectin), eicosanoid production (e.g. PGE2) and the secretion of degradative enzymes (e.g. collagenase). To achieve this, IL-1 activates transcription factors such as NF-κB and AP-1, Several of the activities of IL-1 action on target cells are believed to be mediated through activation of kinase cascades that have also been associated with cellular stresses, such as the stress activated MAP kinases JNK/SAPK and p38.

A third member of the IL-1 family was subsequently discovered which acts as a natural antagonist of IL-1α and IL-1β by binding to the IL-1 receptor but not transducing an intracellular signal or a biological response. The protein was called IL-1ra (for IL-1 receptor antagonist).

Therapies involving the administration of IL-1ra proteins have been described in various patents and publications as detailed below. None of these descriptions, however,

NY2 - 992159.1

60154010 .091599

provide any suggestion of the combination of an IL-1ra protein and an IL-1 processing and release inhibiting agent. It has now been discovered that the combination of an IL-1ra polypeptide and an IL-1 processing and release inhibiting agent of the present invention provides a synergistic benefit over the individual agents, alone. The combinations of the present invention therefore enables effective therapeutic doses of an IL-1ra that are significantly reduced in comparison to what is required in the absence of the IL-1 processing and release inhibiting agent, and the combination is also significantly more effective than is administration of an IL-1 processing and release inhibiting agent alone or than the IL-1 processing and release inhibiting agent alone.

Canadian Patent Application No. 2039458 discloses treatment of inflammatory diseases using IL-1ra.

United States Patent No. 5,508,262 describes a treatment of acute pancreatitis using IL-1ra.

PCT publication WO 97/28828 discloses treatments of IL-1 mediated disease using IL-1ra and variants in a controlled-release polymer matrix.

PCT publication WO 99/11292 describes gene therapies for treating arthritis that *inter alia*, involve directed expression in a patient of IL-1ra.

United States Patent Nos. 5,880,096, 5,861,476, 5,786,331, 5,767,234, 5,608,035 and PCT publication WO 95/20973 describe peptides and compounds that bind to the IL-1 receptor. In particular, these patents describe small peptides (1 to 40 amino acids and molecular weights of less than 3 kD) for use in treating various diseases.

Canadian patent application 2,039,458 describes methods of treatment of IL-1 mediated diseases by administering IL-1ra. In particular, this application describes treatment of various inflammatory conditions, preferably septic shock by administering IL-1ra parenterally.

PCT publication WO 93/21946 describes combination therapies for conditions that are mediated by both IL-1 and TNF. The therapies use IL-1 inhibitors, and especially IL-1ra, in combination with a TNF inhibitor.

60154010 - 091599

PCT publication WO 97/28828 discloses pharmaceutical compositions comprising IL-1ra polypeptides and controlled-release polymers.

PCT publication WO 98/24477 discloses various combination therapies using IL-1ra polypeptides along with a wide variety of agents. In particular, this publication is directed to combinations of IL-1ra and methotrexate, although there is disclosure of various other anti-inflammatory agents such as leflunomide. Methotrexate, leflunomide and the like are not IL-1 processing and release inhibiting agents, but may influence the IL-1 axis because they are known to elicit their effects through a supression of cell division. Where cell division is suppressed, the number of cells available to produce cytokines may be reduced, and thus the amount of IL-1 in the system my be reduced.

Many studies using IL-1ra, soluble IL-1R, derived from the intracellular domain of the type I IL-1R, antibodies to IL-1α or β, and transgenic knockouts of these genes have shown conclusively that the IL-1's play a key role in a number of pathophysiologies (see C. A. Dinarello, Blood 87:2095-2147 (1996) for a review). For example, IL-1ra has been shown to be effective in animal models of septic shock, rheumatoid arthritis, graft versus host disease, stroke, cardiac ischemia, and is currently in clinical trials for some of these indications. *See* Ohlsson et al., 1990, "Interleukin-1 receptor antagonist reduced mortality from endotoxin shock", Nature 348:550-551; Aiura et al., 1991, "Interleukin-1 receptor antagonist blocks hypotension in rabbit model of gram-positive septic shock", Cytokine 4:498; Fischer et al., 1991, "A comparison between effects of interleukin-1α administration and sublethal endotoxemia in primates", Am. J. Physiol. 261:R444; Waage and Espevik, 1988, "Interleukin-1 potentiates the lethal effect of tumor necrosis factor/cachectin in mice", J. Exp. Med. 1678:1987; Fischer et al., "interleukin-1 Receptor Blockade Improves Survival and Hemodynamic Performance in E. coli Septic Shock . . . ", J. Clin. Invest. 89:1551-1557; Granowitz et al., 1992, "Pharmacokinetics, Safety, Immunomodulatory Effects of Human Recombinant interleukin-1 Receptor Antagonist in Healthy Humans", Cytokine 4(5):353-360; Bloedow et al., 1992, "Intravenous Disposition of Interleukin-1 Receptor Antagonist in Healthy Volunteers", Amer. Soc. Clin. Pharm. and Therapeutics, Orlando, Florida (Abstract). Moreover, IL-1α and β have shown some potential as hematopoietic stem cell stimulators with potential as radio- and chemo-protectants.

Inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis are characterized by an excessive production of cytokines that promote and/or maintain the inflammatory state. Prominent

among them are IL-1 (both the α and β forms) and tumor necrosis factor α (TNFa) (Dinarello, C.A., Blood 87:2095-2147 (1996); Aggarwal, B.B. and Natarajan, K., Eur Cytokine Netw. 7:93-124 (1996); Ushio, S. et al. J. Immunol. 156:4274-4279 (1996)). After release from producing cells, these cytokines bind to specific receptors on target cells to initiate cytokine signaling cascades. As a result of their importance in the disease process, therapeutic approaches aimed at regulating production and/or activity of these cytokines are desirable.

Most cytokines are secreted from cells via the constitutive secretory apparatus composed of the rough endoplasmic reticulum and Golgi apparatus, but IL-1 is exported by an untypical route (Rubartelli, A. et al. EMBO J. 9:1503-1510 (1990)). The need for a non-traditional export pathway is a consequence of the synthesis of IL-1 as a polypeptide lacking signal sequences (Auron, P.E. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:7907-7911 (1984); March, C.J. et al. Nature 315:641-647 (1985); Ushio, S. et al. J. Immunol. 156:4274-4279 (1996)). This signal or leader sequence typically is found at the amino terminus of polypeptides which are destined to be released from the cell (von Heijne, G. J. Membrane Biol. 115:195-201 (1990)). A signal sequence serves as a molecular address to direct newly synthesized polypeptides into the endoplasmic reticulum. Because newly synthesized IL-1 (proIL-1) and IL-18 (proIL-18) lack this sequence, they accumulate within the cytoplasmic compartment of the producing cell. In addition to their co-localization, proIL-1b and proIL-18 also must be processed by the protease caspase I (Thornberry, N.A. et al. Nature 356:768-774 (1992); Ghayur, T. et al. Nature 360:619-623 (1997)); this cleavage generates biologically active, mature forms of the cytokines competent to bind to target cell receptors. ProIL-1a does not share this requirement for proteolytic activation (Mosaley, B. et al. J. Biol. Chem. 262:2941-2944 (1987). Other polypeptides exported by similar non-traditional routes include: Mif-related protein (MRP) 8/14 (Rammes, A. et al. J. Biol. Chem. 272:9496-9502 (1997)), basic fibroblast growth factor (Abraham, J.A. Science 233: 545-548 (1986)), galectins (Cleves, A.E. et al. J. Cell Biol. 133:1017-1026 (1997)), a form of the IL-1 receptor antagonist (Haskill, S. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:3681-3685 (1991)), thioredoxin (Rubartelli, A. et al. J. Biol. Chem. 267:24161-24164 (1992)), and several virally-encoded polypeptides including VP22 and Tat (Ensoli, B. et al. J. Virol. 67:277-287 (1993)); Elliott, G. and OÕHare, P. Cell 88:223-233 (1997)).

Lipopolysaccharide (LPS)-treated monocytes and macrophages produce large quantities of proIL-1b, but the release of mature cytokine is inefficient in the absence of a

60154010 · 091599

secondary stimulus (Hogquist, K.A. et al. J. Immunol. 147:2181-2186 (1991)); Perregaux, D. et al. J. Immunol. 149:1294-1303 (1992)). Both proteolytic maturation of proIL-1b and the release of mature cytokine are enhanced by treating LPS-activated cells with any of a number of different stimuli including: extracellular ATP, cytolytic T-cells, high concentrations of LPS, ionophore-like molecules, toxins, hypotonic stress, and mechanical stress (Hogquist, K.A. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:8485-8489 (1991); Perregaux, D. and Gabel, C.A. J. Biol. Chem. 269:15195-15203 (1994); Walev, I. et al. Eur Mol. Biol. Org. J. 14:1607-1614 (1995); Bhakdi, S. et al. J. Clin. Invest. 85:1746-1753 (1990); Chin, J. and Kostura, M.J. J. Immunol. 151:5574-5585 (1993)). Importantly, stimulus-coupled cytokine posttranslational processing is sensitive to pharmacological intervention. Thus, a variety of non-selective anion transport inhibitors can block stimulus-coupled posttranslational processing of proIL-1b (Laliberte, R. et al. J. Immunol. 153:2168-2179 (1994); Perregaux, et al. J. Immunol. 157:57-64 (1996); Perregaux et al. J. Immunol. 160:2469-2477 (1998)). These agents are effective inhibitors of IL-1 posttranslational processing independent of the nature of the activating stimulus. Moreover, their inhibitory effect is manifested as a complete suppression in the externalization of both IL-1a and IL-1b.

A series of agents diarylsulfonylureas ("DASUs") has been identified as potent inhibitors of stimulus-coupled posttranslational processing. These compounds are described and claimed in PCT application WO 98/32733 filed December 29, 1997, which entered the United States national stage as Application Serial No. 09/341,782 on August 16, 1999, the entire disclosure of which is hereby incorporated by reference for all purposes. Because IL-1 is an important mediator of inflammation and inhibitor of its function provide therapeutic relief in animal models of disease (Cominelli, F. et al. J. Clin. Invest. 86:972-980 (1990); Akeson, A.L. et al. J. Biol. Chem. 271:30517-30523 (1996); Caron, J.P. et al. Arthritis Rheum. 39:1535-1544 (1996); Okamura, H. et al. Nature 378:88-91 (1995); Rothwell, N. J. Clin. Invest. 100:2648-2652 (1997)), agents that disrupt the process of stimulus-coupled posttranslational processing will be useful for the treatment in man and animals of disorders that are sustained by inflammatory mediators. These include rheumatoid arthritis, osteoarthritis, asthma, inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, neurodegeneration, atherosclerosis, and psoriasis.

The activities of interleukin-1 are many. Subcutaneous injection of IL-1 leads to fever, sleepiness, anorexia, generalized myalgias, arthralgias, headache, and, on increasing

60154010 · 091599

exposure, hypotension. Margination of neutrophils and maximal extravascular infiltration of the polymorphonuclear leukocytes (PMN) is also observed. IL-1 also stimulates chondrocytes to release matrix metalloproteases, resulting in the degradation of cartilage matrix.

Accordingly, disease states that may be treated or prevented by the combination of an IL-1 processing and release inhibiting agent and an IL-1ra polypeptide include, but are not limited to, inappropriate host responses to infectious diseases where active infection exists at any body site, such as septic shock, disseminated intravascular coagulation, and/or adult respiratory distress syndrome; acute or chronic inflammation due to antigen, antibody and/or complement deposition; inflammatory conditions including arthritis, cholangitis, colitis, encephalitis, endocarditis, glomerulonephritis, hepatitis, myocarditis, pancreatitis, pericarditis, reperfusion injury and vasculitis. Immune-based diseases which may be responsive to combinations of IL-1ra polypeptides and IL-1 processing and release inhibiting agents of include but are not limited to conditions involving T-cells and/or macrophages such as acute and delayed hypersensitivity, graft rejection, and graft-versus-host disease; auto-immune diseases including Type 1 diabetes mellitus and multiple sclerosis. Combinations of IL-1ra polypeptides and IL-1 processing and release inhibiting agents of may also be useful in the treatment of bone and cartilage resorption as well as diseases resulting in excess deposition of extracellular matrix. Such diseases include osteoporosis, periodontal diseases, interstitial pulmonary fibrosis, cirrhosis, systemic sclerosis and keloid formation. Combinations of IL-1ra polypeptides and IL-1 processing and release inhibiting agents of may also be useful in treatment of certain tumors which produce IL-1 as an autocrine growth factor and in preventing the cachexia associated with certain tumors. Combinations of IL-1ra polypeptides and IL-1 processing and release inhibiting agents of may also be useful in the treatment of neuronal diseases with an inflammatory component, including, but not limited to Alzheimer's disease, stroke, depression and percussion injury. Combinations of IL-1ra polypeptides and IL-1 processing and release inhibiting agents may also be useful in treating cardiovascular diseases in which recruitment of monocytes into the subendothelial space plays a role, such as the development of atherosclerotic plaques.

IL-1ra polypeptides, to be effective in treatment of IL-1 mediated disease states, must be resident in body fluids at relatively high concentrations for sustained periods of time because even small amounts of IL-1 that reach the IL-1 receptor are sufficient to

WO 94/01459 PCT/US93/06599

initiate a cascade of other cytokines and inflammatory mediators. Sustaining high concentrations of peptide therapeutic agents is difficult due to problems in passage from the gut to the bloodstream and even for intravenous administration, due to elimination of the peptides by endogenous proteases. Because IL-1 processing and release inhibiting agents reduce production of IL-1 by over 90 %, the amount of IL-1ra polypeptides needed to treat effectively an IL-1 mediated disease state is greatly reduced. Likewise, IL-1 processing and release agents may exhibit toxicity that limit the available dosages. When the two types of agents are combined, the synergy of reducing the production of IL-1 by the processing and release inhibitor along with antagonism of the IL-1 receptor by the IL-1ra leads to great reduction in the needed dosages of both agents.

0154010 0 1599

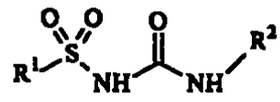
II. SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides methods and compositions for the treatment of IL-1 mediated disease states. In particular, the invention provides a method for treating or preventing IL-1 mediated disease states comprising adjunctively administering to a mammal in need of such treatment effective amounts of an IL-1ra polypeptide or variant thereof and a non-steroidal IL-1 processing and release inhibiting agent. The invention also provides for compositions comprising an IL-1ra polypeptide or variant thereof and a non-steroidal IL-1 processing and release inhibiting agent. Methotrexate, leflunomide and the like are not IL-1 processing and release inhibiting agents, but may influence the IL-1 axis because they are known to elicit their effects through a supression of cell division. Where cell division is suppressed, the number of cells available to produce cytokines may be reduced, and thus the amount of IL-1 in the system my be reduced.

Preferably, the methods and compositions of the present invention employ an IL-1 processing and release inhibiting agent selected from the group consisting of inhibitors of ICE, inhibitors of caspase, and inhibitors of IL-1 posttranslational processing. More preferably, the IL-1 processing and release inhibiting agent is an inhibitor of IL-1 posttranslational processing. Particularly preferred inhibitors of IL-1 posttranslational processing are inhibitors of IL-1 stimulus-coupled posttranslational processing, and more particularly, anion transport inhibitors, and diuretics such as thiazides and ethacrynic acid. A particularly preferred diuretic is ethacrynic acid.

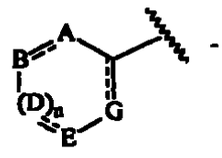
IL-1 processing and release inhibiting agents that are prefered are those that have IC_{50} values of less than 50 μM, more preferably less than 1 μM, and most preferably less than 100 nM

A particularly preferred class of IL-1 processing and release inhibiting agents that are useful in the methods and compositions of the present invention are diarylsulfonylureas. Preferred diarylsulfonylureas are compounds of formula I



I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^1 and R^2 are each independently a group of formula II



II

wherein the broken lines (- - -) represent optional double bonds;

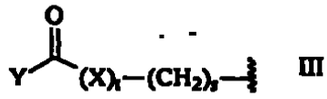
n is 0, 1, 2 or 3;

A, B, D, E and G are each independently oxygen, sulfur, nitrogen or CR^5R^6 wherein R^5 and R^6 are each independently selected from (1) hydrogen, (2) (C_1-C_6)alkyl optionally substituted by one or two groups selected from (C_1-C_6)alkylamino, (C_1-C_6)alkylthio, (C_1-C_6)alkoxy, hydroxy, cyano, perfluoro(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl, (C_5-C_9)heteroaryl, (C_6-C_{10})arylamino, (C_6-C_{10})arylthio, (C_6-C_{10})aryloxy wherein the aryl group is optionally substituted by (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)acyl, carboxy, hydroxy or halo; (C_5-C_9)heteroarylamino, (C_5-C_9)heteroarylthio, (C_5-C_9)heteroaryloxy, (C_6-C_{10})aryl(C_6-C_{10})aryl, (C_3-C_6)cycloalkyl, hydroxy, piperazinyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkoxy, (C_5-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)acylamino, (C_1-C_6)acylthio, (C_1-C_6)acyloxy, (C_1-C_6)alkylsulfinyl, (C_6-C_{10})arylsulfinyl, (C_1-C_6)alkylsulfonyl, (C_6-C_{10})arylsulfonyl, amino, (C_1-C_6)alkylamino or ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino; (3) halo, (4) cyano, (5) amino, (6) hydroxy, (7) perfluoro(C_1-C_6)alkyl, (8) perfluoro(C_1-C_6)alkoxy, (9) (C_2-C_6)alkenyl, (10) carboxy(C_2-C_6)alkenyl, (11) (C_2-C_6)alkynyl, (12) (C_1-C_6)alkylamino, (13) ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino, (14) (C_1-C_6)alkylsulfonylamido, (15) (C_1-C_6)alkylsulfinyl, (16) (C_1-C_6)alkylsulfonyl, (17) aminosulfonyl, (18) (C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (19) ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminosulfonyl, (20)

601540.0915

(C_1-C_6)alkylthio, (21) (C_1-C_6)alkoxy, (22) perfluoro(C_1-C_6)alkyl, (23) (C_6-C_{10})aryl, (24) (C_5-C_9)heteroaryl, (25) (C_6-C_{10})arylamino, (26) (C_6-C_{10})arylthio, (27) (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkoxy, (28) (C_5-C_9)heteroarylamino, (29) (C_5-C_9)heteroarylthio, (30) (C_5-C_9)heteroaryloxy, (31) (C_3-C_6)cycloalkyl, (32) (C_1-C_6)alkyl(hydroxymethylene), (33) piperidyl, (34) pyridinyl, (35) thienyl, (36) furanyl, (37) (C_1-C_6)alkylpiperidyl, (38) (C_1-C_6)acylamino, (39) (C_1-C_6)acylthio, (40) (C_1-C_6)acyloxy, (41) $R^7(C_1-C_6)$alkyl wherein R^7 is (C_1-C_6)acylpiperazino, (C_6-C_{10})arylpiperazino, (C_5-C_9)heteroarylpiperazino, (C_1-C_6)alkylpiperazino, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylpiperazino, (C_5-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkylpiperazino, morpholino, thiomorpholino, piperidino, pyrrolidino, piperidyl, (C_1-C_6)alkylpiperidyl, (C_6-C_{10})arylpiperidyl, (C_5-C_9)heteroarylpiperidyl, (C_1-C_6)alkylpiperidyl(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})arylpiperidyl(C_1-C_6)alkyl, (C_5-C_9)heteroarylpiperidyl(C_1-C_6)alkyl or (C_1-C_6)acylpiperidyl;

(42) or a group of formula III



III

wherein s is 0 to 6;

t is 0 or 1;

X is oxygen or NR^8 wherein R^8 is hydrogen, (C_1-C_6)alkyl or (C_3-C_7)cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl;

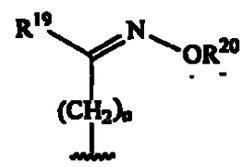
Y is hydrogen, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl optionally substituted by halo, hydroxy or cyano; (C_1-C_6)alkoxy, cyano, (C_2-C_6)alkynyl, (C_6-C_{10})aryl wherein the aryl group is optionally substituted by halo, hydroxy, carboxy, (C_1-C_6)alkyl, or (C_1-C_6)alkoxy; perfluoro(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl or NR^9R^{10};

wherein R^9 and R^{10} are each independently selected from the group consisting of hydrogen, (C_1-C_6)alkyl optionally substituted by (C_1-C_6)alkylpiperidyl, (C_6-C_{10})arylpiperidyl, (C_5-C_9)heteroarylpiperidyl, (C_6-C_{10})aryl, (C_5-C_9)heteroaryl or (C_3-C_6)cycloalkyl; piperidyl, (C_1-C_6)alkylpiperidyl, (C_6-C_{10})arylpiperidyl, (C_5-C_9)heteroarylpiperidyl, (C_1-C_6)acylpiperidyl, (C_6-C_{10})aryl, (C_5-C_9)heteroaryl, (C_3-C_6)cycloalkyl, $R^{11}(C_2-C_6)$alkyl, (C_1-C_3)alkyl$(CHR^{11})(C_1-C_6)$alkyl wherein R^{11} is hydroxy, (C_1-C_6)acyloxy, (C_1-C_6)alkoxy, piperazino, (C_1-C_6)acylamino, (C_1-C_6)alkylthio, (C_6-C_{10})arylthio, (C_1-C_6)alkylsulfinyl, (C_6-C_{10})arylsulfinyl, (C_1-C_6)alkylsulfoxyl, (C_6-C_{10})arylsulfoxyl, amino, (C_1-C_6)alkylamino, $((C_1-C_6)$alkyl$)_2$amino, (C_1-C_6)acylpiperazino, (C_1-C_6)alkylpiperazino, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylpiperazino, (C_5-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkylpiperazino, morpholino, thiomorpholino, piperidino or pyrrolidino; $R^{12}(C_1-C_6)$alkyl, (C_1-C_3)alkyl$(CHR^{12})(C_1-C_6)$alkyl wherein R^{12} is piperidyl or

6015401D - 091599

$(C_1$-$C_6)$alkylpiperidyl; and $CH(R^{13})COR^{14}$ wherein R^{14} is as defined below and R^{13} is hydrogen, $(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_6$-$C_{10})$aryl$(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_5$-$C_9)$heteroaryl$(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_1$-$C_6)$alkylthio$(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_6$-$C_{10})$arylthio$(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_1$-$C_6)$alkylsulfinyl$(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_6$-$C_{10})$arylsulfinyl$(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_1$-$C_6)$alkylsulfonyl$(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_6$-$C_{10})$arylsulfonyl$(C_1$-$C_6)$alkyl, hydroxy$(C_1$-$C_6)$alkyl, amino$(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_1$-$C_6)$alkylamino$(C_1$-$C_6)$alkyl, $((C_1$-$C_6)$alkylamino$)_2(C_1$-$C_6)$alkyl, $R^{15}R^{16}NCO(C_1$-$C_6)$alkyl or $R^{15}OCO(C_1$-$C_6)$alkyl wherein R^{15} and R^{16} are each independently selected from the group consisting of hydrogen, $(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_6$-$C_{10})$aryl$(C_1$-$C_6)$alkyl and $(C_5$-$C_9)$heteroaryl$(C_1$-$C_6)$alkyl; and R^{14} is $R^{17}O$ or $R^{17}R^{18}N$ wherein R^{17} and R^{18} are each independently selected from the group consisting of hydrogen, $(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_6$-$C_{10})$aryl$(C_1$-$C_6)$alkyl and $(C_5$-$C_9)$heteroaryl$(C_1$-$C_6)$alkyl;

(43) or a group of formula IV



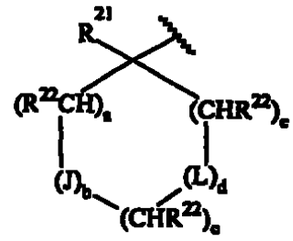
IV

wherein u is 0, 1 or 2;

R^{19} is hydrogen, $(C_1$-$C_6)$alkyl or perfluoro$(C_1$-$C_6)$alkyl;

R^{20} is hydrogen, $(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_1$-$C_6)$carboxyalkyl or $(C_6$-$C_{10})$aryl$(C_1$-$C_6)$alkyl.

(44) or a group of formula V



V

wherein a is 0, 1 or 2;

b is 0 or 1;

c is 1, 2 or 3;

d is 0 or 1;

e is 0, 1 or 2;

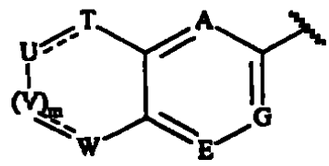
J and L are each independently oxygen or sulfur;

6015401.0 09159

R^{21} is hydrogen, hydroxy, fluoro, (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, halo(C_1-C_6)alkyl, amino, (C_1-C_6)acylamino or $NR^{26}R^{27}$ wherein R^{26} and R^{27} are each independently selected from hydrogen, (C_1-C_6)alkyl or (C_6-C_{10})aryl; and

R^{22} is hydrogen, (C_1-C_6)alkyl optionally substituted by hydroxy, halo, (C_1-C_6)alkylthio, (C_1-C_6)alkylsulfinyl or (C_1-C_6)alkylsulfonyl;

or in fomula II when n is 1 and B and D are both CR^5, the two R^5 groups may be taken together with the carbons to which they are attached to form a group of formula VI



VI

wherein the broken lines represent optional double bonds;

m is 0 or 1; and

T, U, V and W are each independently oxygen, sulfur, CO, nitrogen or CR^5R^6 wherein R^5 and R^6 are as defined above;

or when A and B are both CR^5, or when n is 1 and B and D are both CR^5, or when D and E are both CR^5, or when E and G are both CR^5, the two R^5 groups may be taken together with the adjacent carbons to which they are attached to form a (C_5-C_8)cycloalkyl group optionally substituted by hydroxy or a benzo group.

An embodiment of the compounds of formula I requires that R^2 must be aromatic.

Another embodiment of the compounds of formula I requires the groups of formulas II and VI not have two oxygens, two sulfurs or an oxygen and sulfur defined in adjacent positions.

Another embodiment of the compounds of formula I requires that either a or e is 0, the other must be 1.

Another embodiment of the compounds of formula I requires that when b and d are 1, the sum of a, c and e cannot be 6 or 7.

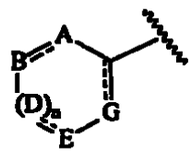
Another embodiment of the compounds of formula I requires that when A, B, D, E, G, T, U, V and W represent an sp^2 carbon, R^6 does not exist.

NY2 - 992199 1

60154010 .0 1SP

Prefered diarylsulfonyl ureas have an IC_{50} values of less than 50 μM, and more preferably, less than 1 μM, and most preferably less than 100 nM.

More preferred diarylsulfonylureas useful for the methods and compositions of the present invention are compounds of formula I wherein R^1 is a group of formula II



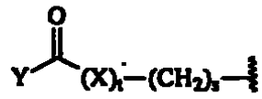
II

wherein the broken lines represent double bonds;

n is 0 or 1;

A is CR^5 wherein R^5 is hydrogen or halo;

B and E are both independently CR^5 wherein R^5 is (1) hydrogen, (2) cyano, (3) halo, (4) (C_1-C_6)alkyl optionally substituted by one or two hydroxy; (5) (C_3-C_7)cycloalkylaminosulfonyl, (6) (C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (7) a group of formula III

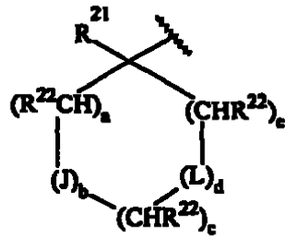


III

wherein s is 0;

t is 0; and

Y is hydrogen, (C_1-C_6)alkyl optionally substituted by halo; or (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl; (8) a group of formula V



V

wherein a is 0 or 1;

b is 0 or 1;

c is 1 or 2;

6015401D .091501

d is 0 or 1;

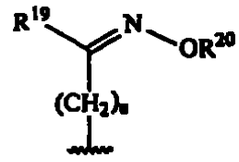
e is 0 or 1;

J and L are each independently oxygen or sulfur;

R^{21} is hydrogen, hydroxy or (C_1-C_6)alkyl optionally substituted by halo; and

R^{22} is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl optionally substituted by hydroxy, halo, (C_1-C_6)alkylthio, (C_1-C_6)alkylsulfinyl or (C_1-C_6)alkylsulfonyl;

or (9) a group of formula IV



IV

wherein u is 0 or 1;

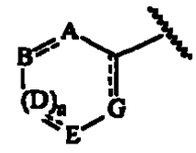
R^{19} is (C_1-C_6)alkyl or trifluoromethyl; and

R^{20} is hydrogen;

D is CR^5 wherein R^5 is hydrogen, (C_1-C_6)alkyl or halo;

G is CR^5 wherein R^5 is oxygen, sulfur or CR^5 wherein R^5 is hydrogen or halo.

Other preferred diarylsulfonylureas useful in the methods and compositions of the present invention are compounds of formula I wherein R^2 is a group of formula II



II

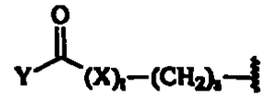
wherein the broken lines represent optional double bonds;

n is 1;

A is CR^5 wherein R^5 is halo or (C_1-C_6)alkyl;

B is CR^5 wherein R^5 is hydrogen or halo;

D is CR^5 wherein R^5 is hydrogen, halo, cyano or a group of formula III



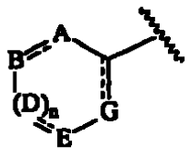
III

NY2 - 992139 1

6015401D .09151 9

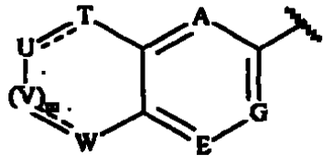
wherein s is 0;
t is 0; and
Y is NH_2;
E is CR^5 wherein R^5 is hydrogen or halo; and
G is CR^5 wherein R^5 is halo or (C_1-C_6)alkyl;
or when A and B, or E and G, are both CR^5, the two R^5 groups may be taken together with the adjacent carbons to which they are attached to form a (C_5-C_6)cycloalkyl group.

Additional preferred diarylsulfonylureas useful for the methods and compositions of the present invention are compounds of formula I with R^1 a group of formula II



II

wherein the broken lines represent double bonds;
n is 1;
A is CR^5 wherein R^5 is hydrogen or halo;
B and D are both CR^5 and the two R^5 groups are taken together with the carbons to which they are attached to form a group of formula VI



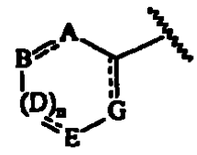
VI

wherein the broken lines represent double bonds;
m is 0;
T is oxygen, nitrogen or CR^5 wherein R^5 is hydrogen;
U is CO or CR^5 wherein R^5 is hydrogen; and
W is nitrogen or CR^5 wherein R^5 is hydrogen.

Other prefered diarylsulfonyl ureas of formula I useful in the methods and compositions of the present invention are those in which R^2 is a group of formula II

NY2 - 992139 1

0215401.0 09159



II

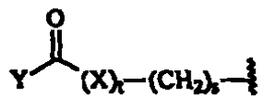
wherein the broken lines represent optional double bonds;

n is 1;

A is CR^5 wherein R^5 is halo or (C_1-C_6)alkyl;

B is CR^5 wherein R^5 is hydrogen or halo;

D is CR^5 wherein R^5 is hydrogen, halo, cyano or a group of formula III



III

wherein s is 0;

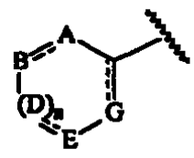
t is 0; and

Y is NH_2;

E is CR^5 wherein R^5 is hydrogen or halo; and

G is CR^5 wherein R^5 is halo or (C_1-C_6)alkyl.

Other prefered diarylsulfonyl ureas of formula I useful in the methods and compositions of the present invention are those in which R^2 is a group of formula II



II

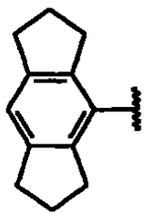
wherein the broken lines represent optional double bonds;

n is 1; and

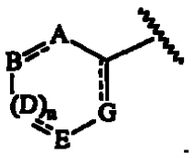
A and B, or E and G, are both CR^5, and the two R^5 groups taken together with the adjacent carbons to which they are attached form a (C_5-C_6)cycloalkyl group.

Particularly prefered diarylsulfonyl ureas of formula I useful in the methods and compositions of the present invention are those in which R^2 is a group of formula

6657660 "OTOh5109



Other prefered diarylsulfonyl ureas of formula I useful in the methods and compositions of the present invention are those in which R^1 is a group of formula II



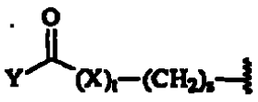
II

wherein the broken lines represent double bonds;

n is 0 or 1;

A is CR^5 wherein R^5 is hydrogen or halo; and

B and E are both independently CR^5 wherein R^5 is hydrogen cyano, halo, (C_1-C_6)alkyl optionally substituted by one or two hydroxy; (C_3-C_7)cycloalkylaminosulfonyl, (C_1-C_4)alkylaminosulfonyl, a group of formula III

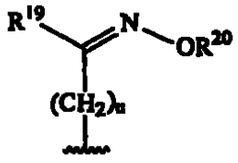


III

wherein s is 0;

t is 0;

or a group of formula IV



IV

wherein u is 0 or 1;

60154010.091599

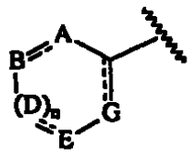
R^{19} is (C_1-C_6)alkyl or trifluoromethyl; and

R^{20} is hydrogen;

D is CR^5 wherein R^5 is hydrogen, (C_1-C_6)alkyl or halo;

G is CR^5 wherein R^5 is oxygen, sulfur or CR^5 wherein R^5 is hydrogen or halo.

Other prefered diarylsulfonyl ureas of formula I useful in the methods and compositions of the present invention are those in which R^2 is a group of formula II



II

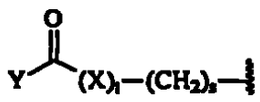
wherein the broken lines represent optional double bonds;

n is 1;

A is CR^5 wherein R^5 is halo or (C_1-C_6)alkyl;

B is CR^5 wherein R^5 is hydrogen or halo;

D is CR^3 wherein R^3 is hydrogen, halo, cyano or a group of formula III



III

wherein s is 0;

t is 0; and

Y is NH_2;

E is CR^5 wherein R^5 is hydrogen or halo; and

G is CR^5 wherein R^5 is halo or (C_1-C_6)alkyl;

or when A and B, or E and G, are both CR^5, the two R^5 groups may be taken together with the adjacent carbons to which they are attached to form a (C_5-C_6)cycloalkyl group.

Particular species of diarylsulfonylureas that are useful in the compositions and methods of the present invention may be selected from the group consisting of 1-(1,2,3,5,6,7-Hexahydro-s-indacen-4-yl)-3-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-furan-2-sulfonyl]-urea;

1-(2,6-Diisopropyl-phenyl)-3-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-furan-2-sulfonyl]-urea;
1-(1,2,3,5,6,7-Hexahydro-4-aza-s-indacen-8-yl)-3-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-furan-2-sulfonyl]-urea;
1-(4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl)-3-[3-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-benzenesulfonyl]-urea;
1-(1,2,3,5,6,7-Hexahydro-s-indacen-4-yl)-3-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-thiophene-2-sulfonyl]-urea;
1-(4-[1,3]Dioxolan-2-yl-furan-2-sulfonyl)-3-(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)-urea;
1-(2,6-Diisopropyl-phenyl)-3-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-thiophene-2-sulfonyl]-urea;
1-(4-Acetyl-thiophene-2-sulfonyl)-3-(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)-urea;
1-(1H-Benzoimidazole-5-sulfonyl)-3-(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)-urea;
1-(1,2,3,5,6,7-Hexahydro-s-indacen-4-yl)-3-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-thiophene-2-sulfonyl]-urea;
1-(8-Chloro-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)-3-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-furan-2-sulfonyl]-urea;
1-(4-Acetyl-furan-2-sulfonyl)-3-(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)-urea;
1-(8-Fluoro-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)-3-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-furan-2-sulfonyl]-urea;
1-(4-Fluoro-2,6-diisopropyl-phenyl)-3-[3-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-benzenesulfonyl]-urea;
1-(6-Fluoro-1H-benzoimidazole-5-sulfonyl)-3-(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)-urea;
1-(4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl)-3-(1H-indole-6-sulfonyl)-urea;
1-(4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl)-3-(5-fluoro-1H-indole-6-sulfonyl)-urea;
1-[1,2,3,5,6,7-Hexahydro-s-indacen-u-yl)-3-(1H-indole-6-sulfonyl)-urea;
1-(5-Fluoro-1H-indole-6-sulfonyl)-3-(1,2,3,5,6,7-hexanhydro-5-indacen-4-yl)-urea;
1-[4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl]-3-[2-fluoro-5-(2-methyl-(1,3)dioxolan-2-yl)-benzenesulfonyl]-urea;
3-[3-[4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl]-ureidosulfonyl]-N-methyl-benzenesulfonamide;
1-[2-Fluoro-5-(2-methyl-(1,3)dioxolan-2-yl)benzenesulfonyl]-3-1,2,3,5,6,7-hexahydro-indacen-4-yl)-urea;
1-(4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl)-3-[2-fluoro-5-oxiranylbenzenesulfonyl]-urea;
1-(1,2,3,5,6,7-Hexahydro-s-indacen-4-yl)-3-[2-fluoro-5-oxiranylbenzenesulfonyl]-urea; and
3-[3-(1,2,3,5,6,7-Hexahydro-S-indacen-4-yl)-ureidosulfonyl]-N-methyl-benzenesulfonamide.

EP 1 504 010 B1 09 1599

Particularly preferred species among those diarylsulfonylureas useful in the compositions and methods of the present invention are

1-(1,2,3,5,6,7-Hexahydro-s-indacen-4-yl)-3-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-furan-2-sulfonyl]-urea;

1-(2,6-Diisopropyl-phenyl)-3-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-furan-2-sulfonyl]-urea;

4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl-3-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-furan-2-sulfonyl]-urea;

1,2,3,5,6,7-Hexahydro-4-aza-s-indacen-8-yl-3-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-furan-2-sulfonyl]-urea;

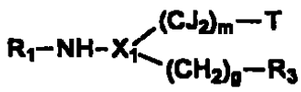
8-Chloro-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl-3-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-furan-2-sulfonyl]-urea;

8-Fluoro-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl-3-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-furan-2-sulfonyl]-urea; and

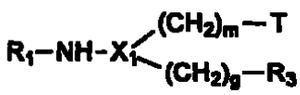
4-Fluoro-2,6-diisopropyl-phenyl-3-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-furan-2-sulfonyl]-urea.

60154010 "091599

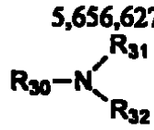
Another class of IL-1 processing and release inhibitors useful in the methods and compositions of the present invention are inhibitors of ICE. In particular, preferred inhibitors of ICE are compounds and pharmaceutically acceptable salts thereof selected from the group consisting of

(1) 

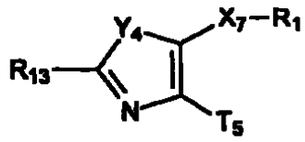
wherein g, J, m, R_1, R_3, T and X_1 are as defined in United States Patent No. 5,847,135;

(2) 

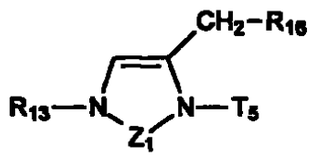
wherein g, m, R_1, R_3, T and X_1 are as defined in United States Patent No. 5,656,627;

(3) 

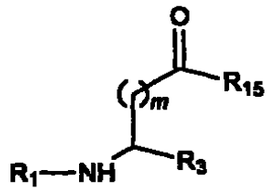
wherein R_{30}, R_{31} and R_{32} are as defined in United States Patent No. 5,656,627;

(4) 

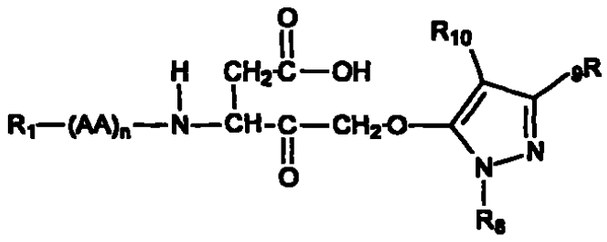
wherein Y_4, R_1, R_{13}, T_5 and X_7 are as defined in United States Patent No. 5,656,627;

(5) 

wherein R_{13}, R_{16}, T_5 and Z_1 are as defined in United States Patent No. 5,656,627;

(6) 

wherein m, R_1, R_3, and R_{15} are as defined in United States Patent No. 5,874,424;

(7) 

wherein

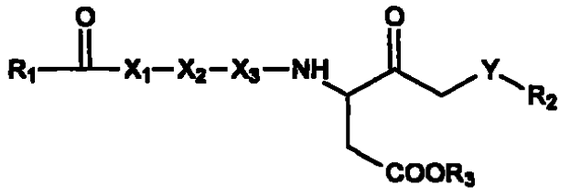
6015401.0 09159

n is 0-2;

AA is independently L-valine or L-alanine; R_1 is selected from the group consisting of N-[4-(N,N-dimethylaminomethyl)]benzoyl, N-benzyloxycarbonyl, N-methyl-N-[4-(pyridyl)methyl], N-[4-(pyridyl)methyl]carbonyl, N-3-(piperidinopropionyl), N-[4-(morpholinoethoxy)benzoyl, N-2-(quinuclidinyl)carbonyl, N-(3-pyridyl)methoxy carbonyl, N-(2-pyridyl)methoxy carbonyl, N-methyl-N-benzyl carbonyl, N-methyl-N-[2-(4-pyridyl)ethyl]carbonyl, and N-(N-phenylpiperazino)carbonyl; and

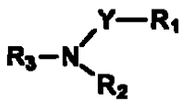
R_8, R_9 and R_{10} are each independently hydrogen, lower alkyl, halo substituted methyl, carbalkoxy, benzyl, phenyl,or phenyl mono or disubstituted with fluoro, nitro, methoxy, chloro, trifluoromethyl or methanesulfonyl;

(8)



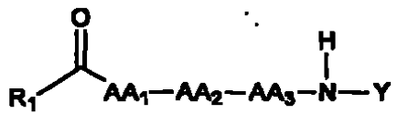
or a pharmaceutically acceptable salt thereof thereof, wherein R_1, R_2, R_3, X_1, X_2, and X_3 are as defined in United States Patent No. 5,866,545;

(9)

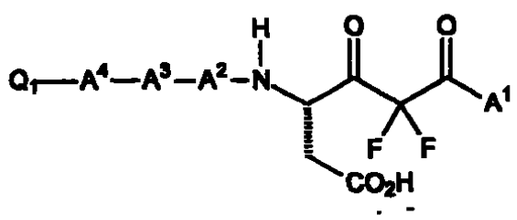


or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein Y is CO or SO_2 ; R_1 is independently selected from alkyl, haloalkyl and alkoxyalkyl; R_2 is H, alkyl, (CH_2)-alkenyl, aralkyl, heteroaralkyl, carboxyalkyl, cyanoalkyl, aryl, heteroaryl; and R_3 is H, alkyl, (CH_2)-alkenyl, aralkyl, heteroaralkyl, aryl, heteraryl;

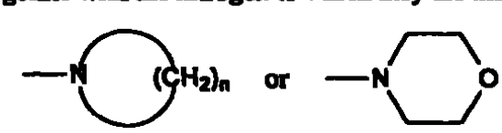
215

(10) 

wherein AA_1, AA_2, AA_3, R_1 and Y are as defined in United States Patent No. 5,434,248;

(11) 

and the pharmaceutically acceptable base salts thereof wherein A^1 is L-Pro–NR^1R^2 or –NR^1R^2, where R^1 and R^2 are independently selected from the group consisting of hydrogen, C_1 -C_6 alkyl and benzyl; or R^1 and R^2 are taken together with the nitrogen to which they are attached and form



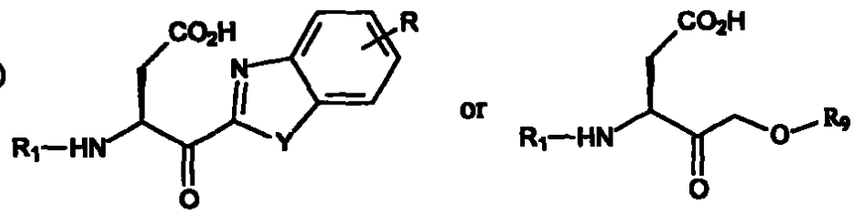
wherein n is an integer from 2 to 6;

A^2 is selected from the group consisting of L-His, L-Cys, L-Cys(Me), L-Phe, L-Phe-R^3, L-Val, L-Ala, L-Ile, L-Leu and L-Tyr; A^3 is selected from the group consisting of L-Val, L-Leu, L-Ile, L-Tyr, L-Phe and L-Phe- R^3 ; A^4 is selected from the group consisting of a covalent bond, L-Phe, L-Phe-R^3, L-Tyr, and L-Leu; wherein R^3 is attached to the aromatic ring of the phenylalanine and for each occurrence is selected from the group consisting of C_1 -C_6 alkyl, C_1 -C_6 alkoxy, benzyl, fluoro, trifluoromethyl and chloro; and Q^1 is selected from the group consisting of t-butoxycarbonyl,

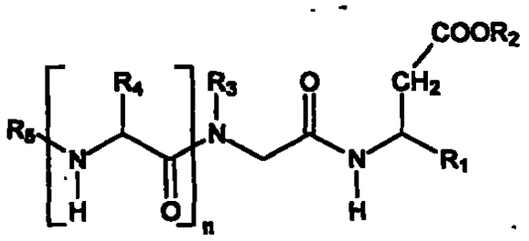
NY2 - 992159.1

6015401D .09159

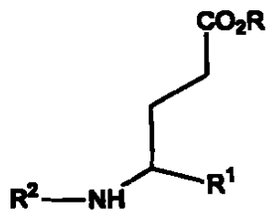
benzyloxycarbonyl, R^4 CO and phenylcarbonyl, wherein R^4 is hydrogen, C_1 -C_6 alkyl or benzyl;

(12) 

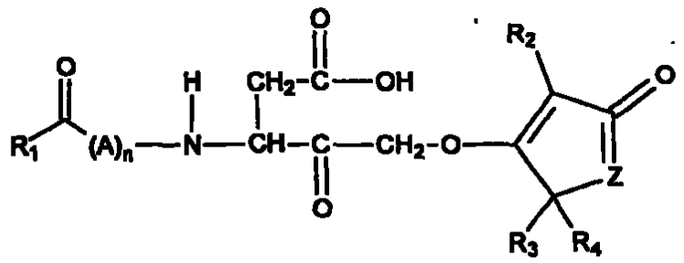
wherein Y, R, R_1, and R_9, are as defined in United States Patent No. 5,716,929;

(13) 

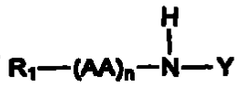
wherein R_1-R_5, are as defined in United States Patent No. 5,843,904;

(14) 

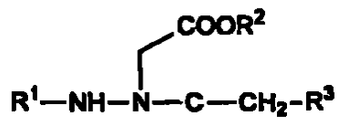
wherein R, R_1 and R_2, are as defined in United States Patent No. 5,744,451;

(15) 

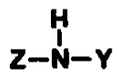
wherein A, n, R_1-R_4, and Z are as defined in United States Patent No. 5,462,939;

(16) 

wherein AA, n, R_1, and Y are as defined in United States Patent No. 5,843,905;

(17) 

wherein R_1-R_3 are as defined in United States Patent No. 5,565,430;

(18) 

wherein Z, N and Y are as defined in United States Patent No. 5,639,745;

(19) an inhibitor as described in United States Patent No. 5,756,466 comprising

(a) a first and a second hydrogen bonding moiety, each of said moieties being capable of forming a hydrogen bond with a different backbone atom of ICE, said backbone atom being selected from the group consisting of the carbonyl oxygen of Arg-341, the amide –NH–

60154010.0 1599

6015H010 .09159

group of Arg-341, the carbonyl oxygen of Ser-339 and the amide --NH-- group of Ser-339;

(b) a first and a second moderately hydrophobic moiety, said moieties each being capable of associating with a separatebinding pocket of ICE when the inhibitor is bound thereto, said binding pocket being selected from the group consisting of the P2 binding pocket, the P3 binding pocket, the P4 binding pocket and the P' binding pocket; and

(c) an electronegative moiety comprising one or more electronegative atoms, said atoms being attached to the same atom or to adjacent atoms in the moiety and said moiety being capable of forming one or more hydrogen bonds or salt bridges with residues in the P1 binding pocket of ICE;

wherein the first and second hydrogen bonding moieties of (a), the first and second moderately hydrophobic moieties of (b), and the electronegative moiety of (c) are capable of forming said hydrogen bonds of (a), said associations with the separate binding pockets of (b) and said hydrogen bonds or salt bridges of (c), respectively, with said backbone atoms, binding pockets or residues of ICE at the same time; and wherein when said inhibitor is bound to ICE, at least two of the following four conditions d) through g) are met:

d) one of said moderately hydrophobic moieties associates with the P2 binding pocket of ICE, in such a way that:

1) the distance from the center of mass of the moderately hydrophobic moiety in the P2 binding pocket to the carbonyl oxygen of Arg-341 of ICE is between about 7.1 Å and about 12.5 Å;

2) the distance from the center of mass of the moderately hydrophobic moiety in the P2 binding pocket to the amide nitrogen of Arg-341 of ICE is between about 6.0 Å and about 12 Å; and

3) the distance from the center of mass of the moderately hydrophobic moiety in the P2 binding pocket to the carbonyl oxygen of Ser-339 of ICE is between about 3.7 Å and about 9.5 Å;

e) one of said moderately hydrophobic moieties associates with the P3 binding pocket of ICE in such a way that:

1) the distance from the center of mass of the moderately hydrophobic moiety in the P3 binding pocket to the carbonyl oxygen of Arg-341 of ICE is between about 3.9 Å and about 9.5 Å;

2) the distance from the center of mass of the moderately hydrophobic moiety in the P3 binding pocket to the amide nitrogen of Arg-341 of ICE is between about 5.4 Å and about 11 Å; and

3) the distance from the center of mass of the moderately hydrophobic moiety in the P3 binding pocket to the carbonyl oxygen of Ser-339 of ICE is between about 7.0 Å and about 13 Å;

f) one of said moderately hydrophobic moieties associates with the P4 binding pocket of ICE in such a way that:

1) the distance from the center of mass of the moderately hydrophobic moiety in the P4 binding pocket to the carbonyl oxygen of Arg-341 of ICE is between about 4.5 Å and about 7.5 Å;

2) the distance from the center of mass of the moderately hydrophobic moiety in the P4 binding pocket to the amide nitrogen of Arg-341 of ICE is between about 5.5 Å and about 8.5 Å; and

3) the distance from the center of mass of the moderately hydrophobic moiety in the P4 binding pocket to the carbonyl oxygen of Ser-339 of ICE is between about 8 Å and about 11 Å; and

g) one of said moderately hydrophobic moieties associates with the P' binding pocket of ICE in such a way that:

1) the distance from the center of mass of the moderately hydrophobic moiety in the P' binding pocket to the carbonyl oxygen of Arg-341 of ICE is between about 11 Å and about 16 Å;

EO154010.091599

2) the distance from the center of mass of the moderately hydrophobic moiety in the P' binding pocket to the amide nitrogen of Arg-341 of ICE is between about 10 Å and about 15 Å; and

3) the distance from the center of mass of the moderately hydrophobic moiety in the P' binding pocket to the carbonyl oxygen of Ser-339 of ICE is between about 8 Å and about 12 Å,

wherein the first and the second hydrogen bonding moieties comprise a polysubstituted cyclic group having between three and seven substituents, and wherein the moderately hydrophobic moiety being capable of associating with the P4 binding pocket is not 4-(dimethylaminomethyl)phenyl, benzyl, phenyl, 4-(carboxymethylthio)phenyl, 4-(carboxyethylthio)phenyl, isobutyl, 4-(carboxyethyl)phenyl, 4-(N-morpholinomethyl)phenyl, 4-((N-methylpiperazino)methyl)phenyl, 4-(N-(2-methyl)imidazolylmethyl)phenyl, 5-benzimidazole, 5-benztriazole, N-carboethoxy-5-benztriazole, N-carboethoxy-5-benzimidazole, 4-carboxypropylphenyl, 4-carboxymethoxyphenyl, 2-fluorophenyl, isopropyl or 5-thiomethylphenyl;

(20) N-{2-(5-benzyloxycarbonylamino-6-oxo-2-(4-fluorophenyl)-1, 6-dihydro-1-pyrimidinyl-acetoyl}-L-aspartic acid 2,6-dichlorobenzoyloxymethyl ketone; [5,670,494]

(21) N-{2-(5-thiomethyl-benzoylamino-6-oxo-2-(4-fluorophenyl)-1, 6-dihyro-1-pyrimidinyl) acetoyl}-L-aspartic acid 2,6-dichlorobenzoyloxymethyl ketone;

(22) N-{2-(5-benzyloxycarbonylamino-6-oxo-2-(4-fluorophenyl)-1, 6-dihydro-1-pyrimidinyl)acetoyl}-L-aspartic acid diphenylphosphinoxymethyl ketone;

(23) N-{2-(5-benzyloxycarbonylamino-6-oxo-2-(4-fluorophenyl-1, 6-dihydro-1-pyrimidinyl)acetoyl}-L-aspartic acid 5-(1-(4-chlorophenyl)-3-trifluoromethyl) pyrazoloxymethyl ketone

6015490.10 .091599

(24) N-{2-(5-benzyloxycarbonylamino-6-oxo-2-(4-fluofophenyl)-1, 6-dihydro-1-pyrimidinyl)acetoyl}-L-aspartic acid 5-(3-pheny)coumarinyloxymethyl ketone;

(25) N-{2-(5-benzyloxycarbonylamino-6-oxo-2-(4-fluorophenyl)-1, 6-dihydro-1-pyrimidinyl)acetoyl}-L-aspartic acid 5-(1-phenyl-3-fluoromethyl)-pyrazoloxymethyl ketone;

(26) N-{2-(5-isopropyloxycarbonylamino-6-oxo-2-phenyl-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl) acetoyl}-L-aspartic acid 5-(1-phenyl-3-trifluoromethyl)pyrazoloxymethyl ketone;

(27) N-{2-(5-benzyloxycarbonylamino-6-oxo-2-(3-pyridinyl)-1, 6-dihydro-1-pyrimidinyl)acetoyl}-L-aspartic acid 5-(1-phenyl-3-trifluoromethyl)pyrazoloxymethyl ketone;

(28) N-{2-(5-benzyloxycarbonylamino-6-oxo-2-(2-thienyl)-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl) acetoyl}-L-aspartic acid 5-(1-phenyl-3-trifluoromethyl)pyrazoloxymethyl ketone;

(29) N-{2-(5-benzyloxycarbonylamino-6-oxo-2-methyl-1, 6-dihydro-1-pyrimidinyl)-acetoyl}-L-aspartic acid 5-(1-phenyl-3-trifluoromethyl)pyrazoloxymethyl ketone;

(30) N-{2-(5-benzyloxycarbonylamino-6-oxo-2-(2-thienyl)-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl) acetoyl}-L-aspartic acid 5-(1-(2-pyridinyl)-3-trifluoromethyl)pyrazoloxymethyl ketone;

(31) N-{2-(5-benzyloxycarbonylamino-6-oxo-2-(2-thienyl)-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl) acetoyl}-L-aspartic acid 5-(1-(4-chlorophenyl-3-trifluoromethyl)pyrazoloxymethyl ketone;

(32) N-{2-(5-benzyloxycarbonylamino-6-oxo-2-(2-thienyl)-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl) acetoyl}-L-aspartic acid 2,6-dichlorobenzoyloxymethyl ketone;

(33) N-{2-(5-benzyloxycarbonylamino-6-oxo-2-(2-thienyl)-1,6-dihydro-1-pyrimidiny l) acetoyl}-L-aspartic acid aldehyde;

(34) gamma-pyrone-3-acetic acid; and

(35) a fused-bicyclic lactam selected from the group consisting of [9-Benzyloxycarbonylamino)octahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazino[1,2a][1,2]dia zepine-1-formoyl]-L-aspartic acid 2,6-dichlorobenzoyloxymethyl ketone, [9-(4-Dimethylaminomethyl)benzoylamino)octahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazino[1,2a][1,2] diazepine-1-formoyl]-L-aspartic acid 2,6-dichlorobenzoyloxymethyl ketone, [9-(N-[4-

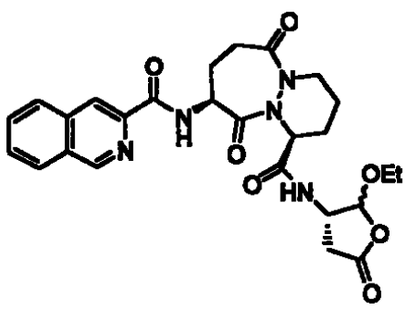
60154010 .091599

Methylpiperazino)methyl]benzoylamino)octahydro-6,10-dioxo-6H-pyri dazino[1,2a] [1,2]diazepine-1-formoyl]-L-aspartic acid 2,6-dichlorobenzoyloxymethyl ketone, [9-(4-(N-Methylpiperazinylmethyl)benzoylamino)octahydro-6,10-dioxo-6H-pyri dazino[1,2a] [1,2]diazepine-1-formoyl]-L-aspartic acid 2,6-dichlorobenzoyl-oxymethyl ketone, [9-(4-(N-(2-Methyl)imidazolylmethyl)benzoyloamino)octahydro-6,10-dioxo-6H- pyridazino [1,2a] [1,2]diazepine-1-formoyl]-L-aspartic acid 2,6-dichlorobenzoyloxymethyl ketone, [9-(5-Benzimidazoylamino)octahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazino[1,2a][1,2]diaz epine-1-formoyl]-L-aspartic acid 2,6-dichlorobenzoyloxymethyl ketone, [9-(5-Bentriazoylamino) octahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazino[1,2a][1,2]diazepine-1-formoyl]-L-aspart ic acid 2,6-dichlorobenzoyloxymethyl ketone, [9-(N-Carboethoxy-5-bentriazoylamino) octahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazino[1,2a][1,2]diazepine-1-formoyl]-L-aspart ic acid 2,6-dichlorobenzoyloxymethyl ketone, [9-(N-Carboethoxy-5-benzimidazoylamino) octahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazino[1,2a][1,2]diazepine-1-formoyl]-L-aspart ic acid 2,6-dichlorobenzoyloxymethyl ketone, [9-Benzyloxycarbonylamino)octahydro-10-oxo-6H-pyridazino[1,2a][1,2]diazepine-1-formoyl]-L-aspartic acid 2,6-dichlorobenzoyloxymethyl ketone, [9-(4-Dimethylaminomethyl)benzoylamino)octahydro-6, 10-dioxo-6H-pyridazino[1,2a][1,2] diazepine-1-formoyl]-L-aspartic acid 5-(1-(4-chlorophenyl)-3-trifluoromethyl) pyrazoloxymethyl ketone, [9-Benzyloxycarbonylamino)octahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazino[1,2a][1,2]diazepine-1-formoyl]-L-aspartic acid 5-(1-phenyl-3-trifluoromethyl) pyrazoloxymethyl ketone, [9-Benzyloxycarbonylamino)octahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazino[1,2a][1,2]dia zepine-1-formoyl]-L-aspartic acid 5-(1-(4-chlorophenyl)-3-trifluoromethyl)pyrazoloxymethyl ketone, [9-Benzyloxycarbonylamino)octahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazino[1,2a][1,2]dia zepine-1-formoyl]-L-aspartic acid 5-(1-(2-pyridinyl)-3-trifluoromethyl)pyrazoloxymethyl ketone, [9-Benzoylamino)octahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazino[1,2a][1,2]diazepine-1-f ormoyl]-L-aspartic acid 5-(1-(4-chlorophenyl)-3-trifluoromethyl)pyrazoloxymethyl ketone, [9-(4-Carboxymethylthio)benzoylamino)octahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazino[1, 2a][1,2] diazepine-1-formoyl]-L-aspartic acid 5-(1-(4-chlorophenyl)-3-trifluoromethyl) pyrazoloxymethyl ketone, [9-(4-Carboxyethylthio)benzoylamino)octahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazino[1,2 a][1,2]diazepine-1-formoyl]-L-aspartic acid 5-(1-(4-chlorophenyl)-3-trifluoromethyl)pyrazoloxymethyl ketone, [9-Isobutyloxycarbonylamino)octahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazino[1,2a][1,2]d iazepine-1-formoyl]-L-aspartic acid 5-(1-(4-chlorophenyl)-3-trifluoromethyl)pyrazoloxymethyl ketone, 9-(4-Carboxyethylbenzoylamino)octahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazino[1,2a][1,2]diazepine-1-formoyl]-L-aspartic acid 5-(1-(4-chlorophenyl)-3-trifluoromethyl)-pyrazoloxymethyl

EP 0 515 410 B1 09159

ketone, [9-(4-Carboxypropyl)benzoylamino)octahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazino[1,2a][1,2]diazepine-1-formoyl]-L-aspartic acid 5-(1-(4-chlorophenyl)-3trifluoromethyl)pyrazoloxymethyl ketone, [9-Benzyloxycarbonylamino)octahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazino[1,2a][1,2]dia zepine-1-formoyl]-L-aspartic acid 5-(1-(4-chloro-2-pyridinyl)-3-trifluoromethyl)pyrazoloxymethyl ketone, [9-(4-Dimethylaminomethyl) benzoylamino)octahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazino[1,2a][1,2]diazepine-1-form oyl]-L-aspartic acid 5-(1-(2-pyridinyl)-3-trifluoromethyl)pyrazoloxymethyl ketone; [9-Benzyloxycarbonylamino)octahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazino[1,2a][1,2]dia zepine-1-formoyl]-L-aspartic acid aldehyde, [9-Benzoylamino)octahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazino[1,2a][1,2]diazepine-1-f ormoyl]-L-aspartic acid aldehyde, [9-(4-Carboxymethoxy)benzoylamino)octahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazino[1,2a] [1,2]diazepine-1-formoyl]-L-aspartic acid aldehyde, [9-(2-Fluorobenzoylamino) octahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazino[1,2a][1,2]diazepine-1-formoyl]-L-aspart ic acid aldehyde, [9-(2-Pyridinoylamino)octahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazino[1,2a][1,2]diazepine-1-formoyl]-L-aspartic acid aldehyde and [9-(N-[4-Methylpiperazino)methyl] benzoylamino)octahydro-6,10-dioxo-6H-pyridazino[1,2a][1,2]diazepine-1-formoyl]-L-aspartic acid aldehyde.

A preferred ICE inhibitor useful in the compositions and methods of the present invention is Vertex VX740, whose synthesis and activity are described in detail in United States Patent No. 5,874,424. VX740 has the structure:



The United States patents mentioned in the preceding paragraphs are all incorporated by reference in their entireties for all purposes as if full set forth herein.

The methods and compositions of the present invention are directed toward treatment and prophylaxis of IL-1 mediated disease states in mammals. While any

6015401.0 .09159

mammal that suffers from IL-1 mediated disease states may be treated using the compositions and methods of the present invention, preferably, the mammal is human. Accordingly, for the compositions and methods of the present invention, the preferred IL-1ra polypeptide is human IL-1ra..

While the methods and compostions of the present invention are useful for treatment of any IL-1 mediated disease state, preferably, the IL-1 mediated disease state is selected from the group consisting of cytokine-mediated brain diseases such as Alzheimers disease; inflammatory diseases such as acute or chronic inflammation and rheumatoid arthritis; cartillage degenerative diseases such as osteoarthritis; connective tissue diseases such as scleroderma or fibrosing lung diseases such as interstitial pulmonary fibrosis; inflammatory bowel disease; inflammatory eye diseases such as iritis and uveitis; auto-immune diseases; meningitis; salpingitis; septic shock; disseminated intravascular coagulation; adult respiratory distress syndrome; cholangitis; colitis; encephalitis; endocarditis; glomerulonephritis; hepatitis; myocarditis; pancreatitis; pericarditis; reperfusion injury; vasculitis; acute and delayed hypersensitivity; graft rejection; graft-versus-host disease; periodonate diseases, cirrhosis, systemic sclerosis, keloid formation, tumors which produce IL-1 as an autocrine growth factor, cachexia, percussion injury, depression, atherosclerosis and osteoporosis.

Disease states for which the methods and compositions are particularly useful are autoimmune diseases, and particularly, autoimune diseases selected from the group consisting of Type 1 diabetes mellitus and multiple sclerosis.

The present invention also provides pharmaceutical compositions comprising an IL-1ra polypeptide or variant thereof, a non-steroidal IL-1 processing and release inhibiting agent, and one or more ingredients selected from the group consisting of a pharmaceutically acceptable carrier, a pharmaceutically acceptable excipient, a wetting agent, a buffering agent, an emulsifying agent, and a binding agent.

The present invention also provides a kit comprising in one or more containers an IL-1ra polypeptide or variant thereof and a non-steroidal IL-1 processing and release inhibiting agent.

60154010.091599

III. DEFINITIONS

"IL-1 processing and release inhibiting agent" refers to any substance that prevents the post-translational processing and release of IL-1 cytokines such as by preventing cleavage of the 31 kDal pro-cytokines that are precursors to the carboxy-terminal 17 kDal mature cytokines, or by preventing release of the mature cytokines into the cellular and/or extracellular fluids. Examples of such inhibitors are inhibitors of ICE, inhibitors of caspase, and inhibitors of IL-1 posttranslational processing.

"Polypeptide" refers to any peptide or protein comprising two or more amino acids joined to each other by peptide bonds or modified peptide bonds, i.e., peptide isosteres. "Polypeptide" refers to both short chains, commonly referred to as peptides, oligopeptides or oligomers, and to longer chains, generally referred to as proteins. Polypeptides may contain amino acids other than the 20 gene-encoded amino acids. "Polypeptides" include amino acid sequences modified either by natural processes, such as posttranslational processing, or by chemical modification techniques which are well known in the art. Such modifications are well described in basic texts and in more detailed monographs, as well as in a voluminous research literature. Modifications can occur anywhere in a polypeptide, including the peptide backbone, the amino acid side-chains and the amino or carboxyl termini. It will be appreciated that the same type of modification may be present in the same or varying degrees at several sites in a given polypeptide. Also, a given polypeptide may contain many types of modifications. Polypeptides may be branched as a result of ubiquitination, and they may be cyclic, with or without branching. Cyclic, branched and branched cyclic polypeptides may result from post-translation natural processes or may be made by synthetic methods. Modifications include acetylation, acylation, ADP-ribosylation, amidation, covalent attachment of flavin, covalent attachment of a heme moiety, covalent attachment of a nucleotide or nucleotide derivative, covalent attachment of a lipid or lipid derivative, covalent attachment of phosphotidylinositol, cross-linking, cyclization, disulfide bond formation, demethylation, formation of covalent cross-links, formation of cystine, formation of pyroglutamate, formylation, gamma-carboxylation, glycosylation, GPI anchor formation, hydroxylation, iodination, methylation, myristoylation, oxidation, proteolytic processing, phosphorylation, prenylation, racemization, selenoylation, sulfation, transfer-RNA mediated addition of amino acids to proteins such as arginylation, and ubiquitination. See, for instance, PROTEINS--STRUCTURE AND MOLECULAR PROPERTIES, 2nd Ed., T. E. Creighton, W. H. Freeman and Company, N.Y., 1993 and

601540110 .091599

Wold, F., Posttranslational Protein Modifications: Perspectives and Prospects, pgs. 1-12 in POSTTRANSLATIONAL COVALENT MODIFICATION OF PROTEINS, B. C. Johnson, Ed., Academic Press, N.Y., 1983; Seifter et al., "Analysis for protein modifications and nonprotein cofactors", Meth Enzymol (1990) 182:626-646 and Rattan et al., "Protein Synthesis: Posttranslational Modifications and Aging", Ann NY Acad Sci (1992) 663:48-62.

"Variant" as the term is used herein, is a polypeptide that differs from a reference polypeptide but retains essential properties. A typical variant of a polypeptide differs in amino acid sequence from another, reference polypeptide. Generally, differences are limited so that the sequences of the reference polypeptide and the variant are closely similar overall and, in many regions, identical. A variant and reference polypeptide may differ in amino acid sequence by one or more substitutions, additions, deletions in any combination. A substituted or inserted amino acid residue may or may not be one encoded by the genetic code. A variant of a polypeptide may be naturally occurring or it may be a variant that is not known to occur naturally. Non-naturally occurring variants of polynucleotides and polypeptides may be made by mutagenesis techniques or by direct synthesis.

"Identity" is a measure of the identity of nucleotide sequences or amino acid sequences. In general, the sequences are aligned so that the highest order match is obtained. "Identity" per se has an art-recognized meaning and can be calculated using published techniques. See, e.g.: (COMPUTATIONAL MOLECULAR BIOLOGY; Lesk, A. M., ed., Oxford University Press, N.Y., 1988; BIOCOMPUTING: INFORMATICS AND GENOME PROJECTS, Smith, D. W., ed., Academic Press, N.Y., 1993; COMPUTER ANALYSIS OF SEQUENCE DATA, PART I, Griffin, A. M., and Griffin, H. G., eds., Humana Press, N.J., 1994; SEQUENCE ANALYSIS IN MOLECULAR BIOLOGY, von Heinje, G., Academic Press, 1987; and SEQUENCE ANALYSIS PRIMER, Gribskov, M. and Devereux, J., eds., M Stockton Press, N.Y., 1991). While there exist a number of methods to measure identity between two polynucleotide or polypeptide sequences, the term "identity" is well known to skilled artisans (Carillo, H., and Lipton, D., SIAM J Applied Math (1988) 48:1073). Methods commonly employed to determine identity or similarity between two sequences include, but are not limited to, those disclosed in Guide to Huge Computers, Martin J. Bishop, ed., Academic Press, San Diego, 1994, and Carillo, H., and Lipton, D., SIAM J Applied Math (1988) 48:1073. Methods to determine identity and similarity are codified in computer programs. Preferred computer program methods to determine identity and

60154010.010599

similarity between two sequences include, but are not limited to, GCS program package (Devereux, J., et al., Nucleic Acids Research (1984) 12 (1):387), BLASTP, BLASTN, FASTA (Atschul, S. F. et al., J Molec Biol (1990) 215:403).

"Adjunctively administering" means administering a first agent and while that agent is becoming active or still active, administering a second agent; either of the two agents may be the first to be administered, and the two agents may be administered simultaneously. For example, adjunctively administering an IL-1ra polypeptide and an IL-1 processing and release inhibiting agent to a mammal may be accomplished by first administering the IL-1ra polypeptide, and then before or within the time that the IL-1ra polypeptide reaches its maximum concentration in the body fluids of the mammal, administering an IL-1 processing and release inhibiting agent, or by first administering the IL-1 processing and release inhibiting agent and then administering the IL-1ra polypeptide, or by administering the IL-1ra polypeptide together with the IL-1 processing and release inhibiting agent.

The term "alkyl", as used herein, unless otherwise indicated, includes saturated monovalent hydrocarbon radicals having straight, branched or cyclic moieties or combinations thereof. The term "alkoxy", as used herein, includes O-alkyl groups wherein "alkyl" is defined above.

The term "cycloalkyl", as used herein, includes (C_3-C_{14}) mono-, bi- and tri-cyclic saturated hydrocarbon compounds, optionally substituted by 1 to 2 substituents selected from the group consisting of hydroxy, fluoro, chloro, trifluoromethyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_6-C_{10})aryloxy, trifluoromethoxy, difluoromethoxy and (C_1-C_6)alkyl. Preferably, cycloalky is substituted with hydroxy.

The term "aryl", as used herein, unless otherwise indicated, includes an organic radical derived from an aromatic hydrocarbon by removal of one hydrogen, such as phenyl or naphthyl, optionally substituted by 1 to 3 substituents selected from the group consisting of fluoro, chloro, trifluoromethyl, (C_1-C_6)alkoxy, (C_6-C_{10})aryloxy, trifluoromethoxy, difluoromethoxy and (C_1-C_6)alkyl.

The term "heteroaryl", especially (C_5-C_9), as used herein, unless otherwise indicated, includes an organic radical derived from an aromatic heterocyclic compound (*e.g.*, 5 to 9 membered mono or bicyclic ring containing one or more heteroatoms) by removal of one

0154010 "09/659,609

hydrogen, such as pyridyl, furyl, pyroyl, thienyl, isothiazolyl, imidazolyl, benzimidazolyl, tetrazolyl, pyrazinyl, pyrimidyl, quinolyl, isoquinolyl, benzofuryl, isobenzofuryl, benzothienyl, pyrazolyl, indolyl, isoindolyl, purinyl, carbazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, oxazolyl, benzthiazolyl or benzoxazolyl, optionally substituted by 1 to 2 substituents selected from the group consisting of fluoro, chloro, trifluoromethyl, (C_1-C_4)alkoxy, (C_6-C_{10})aryloxy, trifluoromethoxy, difluoromethoxy and (C_1-C_6)alkyl.

The term "acyl", as used herein, unless otherwise indicated, includes a radical of the general formula RCO wherein R is alkyl, alkoxy, aryl, arylalkyl or arylalkyloxy and the terms "alkyl" or "aryl" are as defined above.

The term "acyloxy", as used herein, includes O-acyl groups wherein "acyl" is defined above.

"Incorporation by reference" as used herein means incorporation not only of the text and graphics of the reference, but also the preferences, genera, subgenera, and specific embodiments of the reference.

IV. DETAILED DESCRIPTION OF THE PREFERRED EMBODIMENTS

The present invention is directed to methods and compositions using combinations of IL-1 processing and release inhibiting agents and IL-1ra polypeptides. These combinations provide an unexpected synergy due to the fact that the processing and release inhibitors reduce the production of IL-1 by more than 90 percent which permits the antagonism by IL-1ra to effectively block the inflammatory cascade.

The IL-1 processing and release inhibiting agents that are useful in the combinations of the present invention are described above. Particularly useful among the IL-1 processing and release inhibiting agents for the present methods and compositions are diarylsulfonyl urea (DASU) compounds. Related to these DASU compounds are DASU binding proteins (DBPs) that mediate the cytokine inhibitory activity of these agents. DBPs may be used to screen for structurally unique drugs that disrupt stimulus-coupled posttranslational processing. Compounds that bind to the DBPs also may be used as therapeutics in the treatment of inflammatory disorders. DBPs are described in United States Provisional

60154010.092599

Patent Application No. 60/098,448, filed August 31, 1998, which is incorporated herein by reference for all purposes as if fully set forth.

Particular IL-1ra polypeptides useful in the combination of the invention are described below, as are details regarding the preparation of the diarylsulfonylureas that are the preferred IL-1 processing and release inhibiting agents for the present invention. One skilled in the art will recognize that the synergistic effect from the combination of an IL-1 processing and release inhibiting agent and an IL-1ra polypeptide will be found with any combination of any substance that inhibits the processing and release of IL-1 cytokines with any IL-1ra polypeptide as defined above. Thus, the methods and compositions of the present invention are not limited to the species described below.

601540.10 09159

Polypeptides Useful in the Invention

IL-1ra polypeptides and analogs are well known in the art, and those skilled in the art understand how to make and use them for treatment of disease. The polypeptides useful in the present invention include but are not limited to those described in the following references.

United States Patent Nos. 5,872,095, 5,874,561 and 5,824,549 describe methods of treating diseases using IL-1 receptor antagonist proteins and methods for generating IL-1 receptor antagonist proteins. United States Patent Nos. 5,872,095, 5,874,561 and 5,824,549 are hereby incorporated by reference in their entirety for all purposes as if fully set forth herein.

United States Patent No. 5,874,561 describes various IL-1 receptor antagonist proteins, as well as methods for making them and therapeutic methods using them. United States Patent No. 5,874,561 is hereby incorporated by reference in its entirety for all purposes as if fully set forth herein.

United States Patent No. 5,455,330 describes a particular class of IL-1 receptor antagonist proteins, as well as methods for making them and therapeutic methods using them. United States Patent No. 5,455,330 is hereby incorporated by reference in its entirety for all purposes as if fully set forth herein.

United States Patent No. 5,075,022 describes the structure, properties and methods of making IL-1ra, and in particular, its corresponding DNA sequence. United States Patent No. 5,075,022 is hereby incorporated by reference in its entirety for all purposes as if fully set forth herein.

Preferred polypeptides that are useful in the present invention include the polypeptide of SEQ ID NO:2 of United States Patent No. 5,863,769 which is incorporated herein by reference in its entirety for all purposes as if fully set forth herein. Particularly preferred are the mature IL-1ra beta polypeptide described therein, which differs from the ordinary human IL-1RA in that it incorporates a N-terminal methionein. Moreover, polypeptides are useful which have at least 80% identity to the polypeptide of SEQ ID NO:2 of United States Patent No. 5,863,769 or the relevant portion and more preferably at least 85% identity, and still more preferably at least 90% identity, and even still more preferably at least 95% identity to SEQ ID NO:2 of United States Patent No. 5,863,769.

Useful IL-1ra beta polypeptides may be in the form of the "mature" protein or may be a part of a larger protein such as a fusion protein. It is often advantageous to include an additional amino acid sequence which contains secretory or leader sequences, pro-sequences, sequences which aid in purification such as multiple histidine residues, or an additional sequence for stability during recombinant production.

Thus, the polypeptides particularly useful in the present invention include polypeptides having an amino acid sequence at least identical to that of SEQ ID NO:2 of United States Patent No. 5,863,769 or fragments thereof with at least 80% identity to the corresponding fragment of SEQ ID NO:2 of United States Patent No. 5,863,769. Preferably, all of these polypeptides retain the biological activity of the IL-1ra beta, including antigenic activity. Included in this group are variants of the defined sequence and fragments. Preferred variants are those that vary from the referents by conservative amino acid substitutions - i.e., those that substitute a residue with another of like characteristics. Typical such substitutions are among Ala, Val, Leu and Ile; among Ser and Thr; among the acidic residues Asp and Glu; among Asn and Gln; and among the basic residues Lys and Arg; or aromatic residues Phe and Tyr. Particularly preferred are variants in which several, 5-10, 1-5, or 1-2 amino acids are substituted, deleted, or added in any combination.

6015401D .09I5 9

The IL-1ra beta polypeptides that are particularly useful in the invention can be prepared in any suitable manner. Such polypeptides include isolated naturally occurring polypeptides, recombinantly produced polypeptides, synthetically produced polypeptides, or polypeptides produced by a combination of these methods. Means for preparing such polypeptides are well understood in the art.

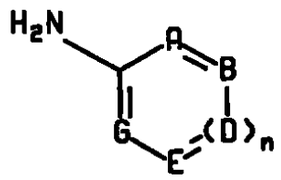
Other preferred polypeptides useful in the present invention also include IL-1ra polypeptides as described above and additionally conjugated with one or more polymeric moieties that protect the IL-1ra polypeptide from enzymatic degradation that may take place in the gut of an animal, in the blood serum or other extracellular environment of an animal, or within the cells of an animal. Preferred polymeric moieties useful for conjugating Il-1ra for the present invention are so-called linear and branched pegylation reagents such as those described in United States Patent Nos. 5,681,811 and 5,932,462, both of which are incorporated herein by reference in their entireties for all purposes as if fully set forth herein. Pegylated IL-1ra is described, as well, in PCT publication WO 97/28828. Methods for conjugating polymeric moieties to proteins are well known in the art, and are described, for example, in the patents set forth above in this paragraph, as well as in Poly(Ethylene Glycol) Chemistry: Biotechnical and Biomedical Applications J. M. Harris, Ed., Plenum, NY, 1992.

6015402.0 09159

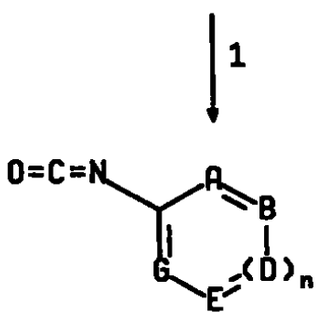
Diarylsulfonyl Urea Inhibitors Useful in the Invention

The following reaction Schemes illustrate the preparation of the diarylsulfonylureas described above and preferred in the methods and compositions of the present invention. Unless otherwise indicated n, A, B, D, E and G in the reaction Schemes and the discussion that follow are defined as above. The following preparations and examples are illustrative of the compounds useful in the present invention, and should in no way be taken to limit the scope of the invention; those skilled in the art can readily appreciate the possible routine variations available for the chemistry described, below, and thus the present invention contemplates any such variation.

Preparation A

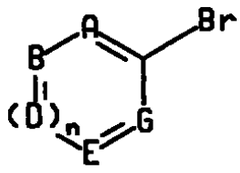


XII

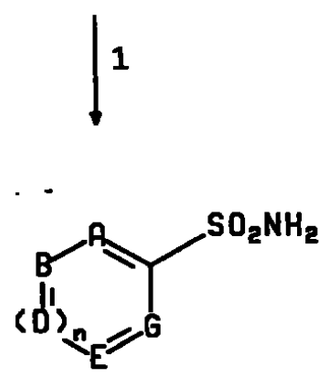


XI

Preparation B



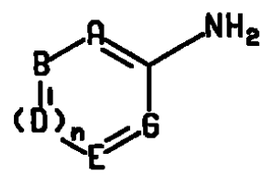
XIV



XIII

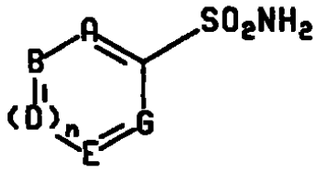
6015h0LO • 0TU4STO9

Preparation C



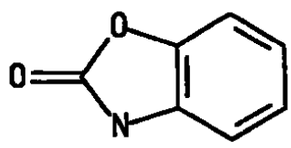
XVI

1



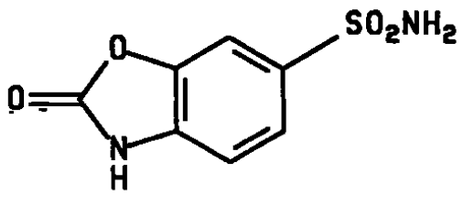
XV

Preparation D



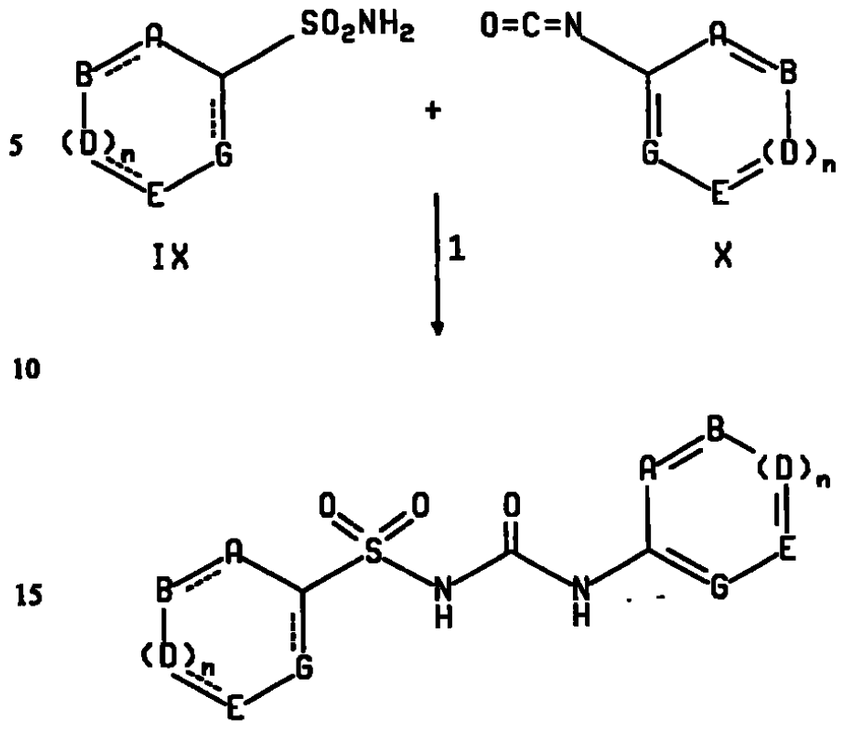
XVIII

1



XVII

Scheme 1



In reaction 1 of Preparation A, the compound of formula XII is converted to the corresponding isocyanate compound of formula XI by reacting XII with triphosgene in the presence of a base, such as triethylamine, diisopropylethylamine or 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene, and a aprotic solvent, such as tetrahydrofuran, benzene or methylene chloride. The mixture is stirred and heated to reflux for a time period between about 1 hour to about 3 hours, preferably about 2 hours.

In reaction 1 of Preparation B, the compound of formula XIV is converted to the corresponding sulfonamide compound of formula XIII by adding an alkyllithium, such as n-butyl, sec-butyl or tert-butyl lithium, to a stirred solution of XIV in a polar solvent, such as tetrahydrofuran, at a temperature between about -70°C to about -85°C, preferably about -78°C. After approximately 15 minutes, liquified sulfur dioxide is added to the reaction mixture so formed, stirred at approximately -78°C for 5 minutes and then warmed to room temperature for a time period between about 1 hour to about 3 hours, preferably about 2 hours. The mixture is then (a) concentrated in vacuo, and treated with either a chlorinating reagent, such as N-chloro-succinimide in a polar solvent, such as methylene chloride, followed by treatment with gasous or aqueous ammonia or (b) treated with hydroxylamine o-sulfonic acid in water in the presence of a buffer, such as sodium acetate.

0015401D .09159 9

In reaction 1 of Preparation C, the compound of formula XVI is converted to the corresponding sulfonamide compound of formula XV by adding a solution of sodium nitrate in water to a stirred solution of XVI in a mixture acetic acid and hydrochloric acid. Acetic acid saturated with sulfur dioxide gas is then added followed by cuprous chloride. The reaction mixture so formed is stirred at a temperature between about -10°C to about 10°C, preferably about 0°C, for a time period between about 1 hour to about 3 hours, preferably about 2 hours. The resulting sulfonyl chloride is then treated with gasous or aqueous ammonia bubbled through a solution of the sulfonyl chloride in an aprotic solvent, such as methylene chloride or ether.

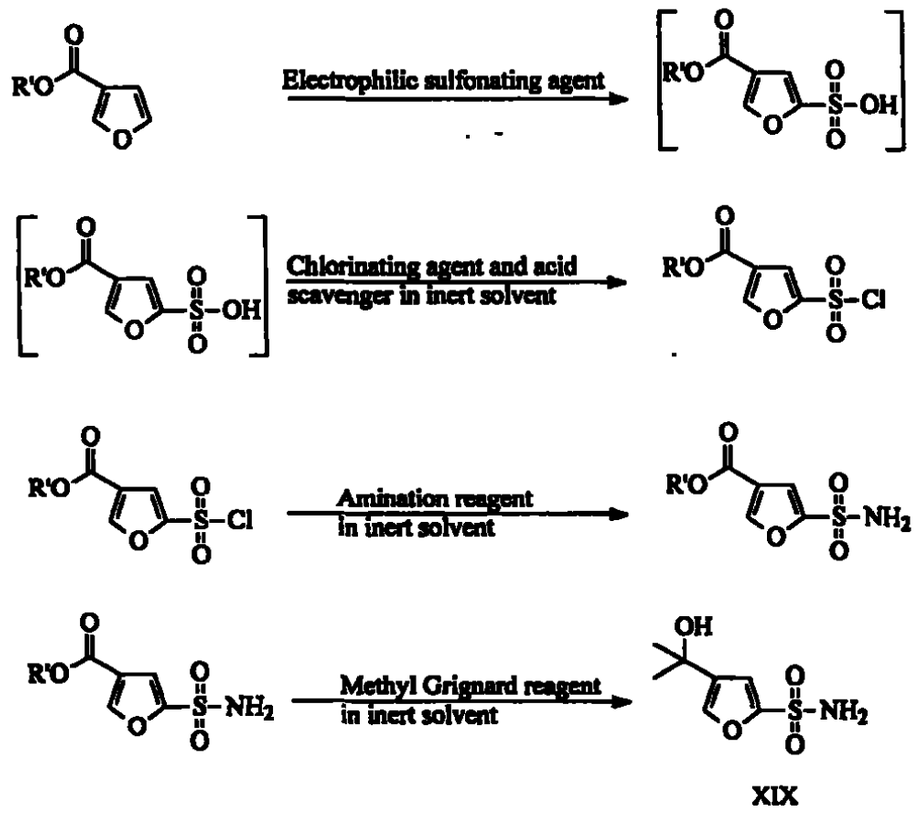
In reaction 1 of Preparation D, the compound of formula XVIII is converted to the corresponding sulfonamide compound of formula XVII by reacting XVIII with chlorosulfonic acid in a polar aprotic solvent, such as chloroform at a temperature between about -10°C to about 10°C, preferably about 0°C. The reaction mixture so formed is warmed to approximately 60°C. After a time period between about 1.5 hours to about 2.5 hours, preferably about 2 hours, the reaction mixture is once again cooled to a temperature approximately 0°C and poured onto ice. The resulting sulfonyl chloride is then treated with gasseous or aqueous ammonia bubbled through a solution of the sulfonyl chloride n an aprotic solvent such as methylene chloride or ether.

In reaction 1 of Scheme 1, the isocyanate compound of formula X and the sulfonamide compound of formula IX are converted to the corresponding sulfonyl urea compound of formula VII by reacting IX and X in the presence of a base, such as sodium

hydride, sodium hydroxide, triethylamine or 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene, and a polar solvent, such as tetrahydrofuran, acetone or dimethylformamide. The reaction mixture so formed is heated to reflux for a time period between about 10 hours to about 14 hours, preferably about 12 hours.

Preferred furan hydroxyisopropylfuransulfonyl urea compounds useful in the present invention may be prepared according to Reaction Scheme 1 above, using furan sulfonamides prepared according to Reaction Scheme 2, below. R' in Scheme 2 is R' is a (C_1-C_4) alkyl.

Scheme 2.



XIX

The ester in step (a) is treated with an electrophilic sulfonating agent to form a sulfonic acid compound. Using chlorosulfonic acid and methylene chloride, a portion of the sulfonic acid is crystallized from the reaction mixture. The sulfonic acid compound in step (a) can be isolated as a salt in high purity. The isolated sulfonic acid from step (a) can

NY2 - 992159 1

0154010.0 1599

be converted to sulfonyl chloride compound in step (b) with a chlorinating agent and an acid scavenger. In a one pot procedure, steps (a) and (b) are carried out without isolating the sulfonic acid compound: for example, the ester in methylene chloride is treated with chlorosulfonic acid at ice bath temperature and then stirred, for instance for 48 hours, to complete formation of the sulfonic acid compound; the reaction is then recooled to less then about 0° C, pyridine is added, followed by phosphorous pentachloride. After stirring, for instance overnight, at room temperature the sulfonyl chloride product shown in step (b) can be isolated as an oil.

The primary sulfonamide product in step (c) can be formed under Schotten-Baumann conditions with an aminating agent in aqueous acetone. The sulfonamide may then be treated in step (d) with excess Grignard reagent in an inert solvent to form the desired hydroxyisopropyl furan sulfonamide Compound XIX.

Compound XIX can be used as an intermediate, with an isocyanate compound, RNCO, as illustrated in Reaction Scheme 1, to form sulfonyl urea derivatives that are particularly prefered useful processing and release inhibitors useful in the methods and compositions of the present invention. The isocyanate substitnent R is decribed in U.S. Patent Application serial no. 60/036,979 which is herein incorporated by reference and can be among the following.

4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl,
1,2,3,5,6,7-Hexahydro-s-indacen-4-yl,
1,2,3,5,6,7-Hexahydro-4-aza-s-indacen-8-yl,
8-Chloro-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl,
8-Fluoro-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl,
4-Fluoro-2,6-diisopropyl-phenyl, and
2,6-Diisopropyl-phenyl.

The coupling of isocyanate X with sulfonamide XIX requires the presence of a base to deprotonate the sulfonamide. Sodium methoxide and triethylamine can be used in an organic solvent such as tetrahydrofuran or isopropyl alcohol, preferably tetrahydrofuran. An alternative to the isocyanate process is based on a process where di-t-butyl dicarborate and catalytic dimethyl-aminopyridine was used to prepare sterically hindered phenylisocyanates *in situ*. This is shown in Example 137, below.

60154010 - 091599

The subject invention also includes isotopically-labelled compounds, which are identical to those recited in Formula I, but for the fact that one or more atoms are replaced by an atom having an atomic mass or mass number different from the atomic mass or mass number usually found in nature. Examples of isotopes that can be incorporated into compounds of the invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorous, fluorine and chlorine, such as ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, and ^{36}Cl, respectively. Compounds of the present invention, prodrugs thereof, and pharmaceutically acceptable salts of said compounds or of said prodrugs which contain the aforementioned isotopes and/or other isotopes of other atoms are within the scope of this invention. Certain isotopically-labelled compounds of the present invention, for example those into which radioactive isotopes such as ^{3}H and ^{14}C are incorporated, are useful in drug and/or substrate tissue distribution assays. Tritiated, i.e., ^{3}H, and carbon-14, i.e., ^{14}C, isotopes are particularly preferred for their ease of preparation and detectability.

Further, substitution with heavier isotopes such as deuterium, i.e., ^{2}H, can afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example increased in vivo half-life or reduced dosage requirements and, hence, may be preferred in some circumstances. Isotopically labelled compounds of Formula I of this invention and prodrugs thereof can generally be prepared by carrying out the procedures disclosed in the Schemes and/or in the Examples and Preparations below, by substituting a readily available isotopically labelled reagent for a non-isotopically labelled reagent.

This invention also encompasses pharmaceutical compositions containing prodrugs of compounds of the formula I. This invention also encompasses methods of treating or preventing disorders that can be treated or prevented by the inhibition of matrix metalloproteinases or the inhibition of mammalian reprolysin comprising administering prodrugs of compounds of the formula I. Compounds of formula I having free amino, amido, hydroxy, hydroxamic acid, sulfonamide or carboxylic groups can be converted into prodrugs. Prodrugs include compounds wherein an amino acid residue, or a polypeptide chain of two or more (e.g., two, three or four) amino acid residues which are covalently joined through peptide bonds to free amino, hydroxy or carboxylic acid groups of compounds of formula I. The amino acid residues include the 20 naturally occurring amino acids commonly designated by three letter symbols and also include, 4-hydroxyproline, hydroxylysine, demosine, isodemosine, 3-methylhistidine, norvalin, beta-alanine, gamma-aminobutyric acid, citrulline, homocysteine, homoserine, ornithine and methionine sulfone.

6015401XD .09159

Prodrugs also include compounds wherein carbonates, carbamates, amides and alkyl esters which are covalently bonded

Inhibition of ATP Induced Release of IL-1B

Mononuclear cells are purified from 100 ml of blood isolated using LSM (Organon Teknika). The heparinized blood (1.5 ml of 1000 units/ml heparin for injectin from Apotheconis added to each 50 ml syringe) is diluted with 20 ml of Medium (RMI 1640, 5% FBS, 1% pen/strep, 25 mM HEPES, pH 7.3). 30 ml of the diluted blood is layered over 15 ml of LSM (Organon Teknika) in a 50 ml conical polypropylene centrifuge tube. The tubes are centrifuged at 1200 rpm for 30 minutes in benchtop Sorvall centrifuge at room temperature. The mononuclear cells, located at the interface of the plasma and LSM, are removed, diluted with Medium to achieve a final volume of 50 ml, and collected by centrifugation as above. The supernatant is discarded and the cell pellet is washed 2 times with 50 ml of medium. A 10 µl sample of the suspended cells is taken before the second wash for counting; based on this count the washed cells are diluted with medium to a final concentration of 2.0 x 106 cells/ml.

60154010 .091599

0.1 ml of the cell suspension is added to each well of 96 well plates. The monocytes are allowed to adhere for 2 hours, then non-adherent cells are removed by aspiration and the attached cells are washed twice with 100 µl f Medium. 100 µl of Medium is added to each well, and the cells are incubated overnight at 37°C in a 5% carbon dioxide incubator.

The following day, 25 µl of 50 ng/ml LPS (in Medium) is added to each well and the cells are activated for 2 hours at 37°C.

Test agent solutions are prepared as follows. IL-1 processing and release inhibitors are diluted with dimethyl sulfoxide to a final concentration of 10 mM. From this stock solution IL-1 processing and release inhibitors are first diluted 1:50 [5 µl of 10 mM stock + 245 µl Chase Medium (RPMI 1640, 25 mM Hepes, pH 6.9, 1% FBS, 1% pen/strep, 10 ng/ml LPS and 5 mM sodium bicarbonate] to a concentration of 200 µM. A second dilution is prepared by adding 10 µl of the 200 µM IL-1 processing and release inhibitor solution to 90 µl of Chase Medium containing various concentrations of IL-1ra polypeptides, yielding a final concentration of 20 µM diarylsulfonylurea; the dimethyl

sulfoxide concentration at this point is 0.2%. The concentrations of IL-1ra polypeptides in Chase medium combined with 10 µl of the 200 µM IL-1 processing and release inhibitor solution are varied from 1.1 µg/ml to 110 µg/ml to yield approximate concentrations of IL-1ra in the test agent solutions of from 1 to 100 µg/ml.

The LPS-activated monocytes are washed once with 100 µl of Chase Medium then 100 µl of Chase Medium (containing 0.2% dimethyl sulfoxide) is added to each well. 0.011 ml of the test agent solutions are added to the appropriate wells, and the monocytes are incubated for 30 minutes at 37°C. At this point 2 mM ATP is introduced by adding 12 µl of a 20mM stock solution (previously adjusted to pH 7.2 with sodium hydroxide) and the cells are inccubated for an additional 3 hours at 37°C.

6015402.0915599

The 96-well plates are centrifuged for 10 minutes at 2000 rpm in a Sorvall benchtop centrifuge to remove cells and cell debris. A 90 µl aliquot of each supernatant is removed and transferred to a 96 well round bottom plate and this plate is centrifuged a second time to ensure that all cell debris is removed. 30 µl of the resulting supernatant is added to a well of an IL-1ß ELISA plate that also contains 70 µl of PBS, 1% FBS. The ELISA plate is incubated overnight at 4°C. The ELISA (R&D Systems) is run following the kit kirections.

Data Calculation and Analysis:

The amount of IL-1ß immunoreactivity in the Chase medium samples is calculated as the percent control, which equals one hundred times the quotient of the difference between optical density at 450 nm of the test compound well and the optical density at 450 nm of the Reagent Blank wells on the ELISA, and the difference between the optical density at 450 nm of the cells that were treated with 0.2% dimethyl sulfoxide only and the optical density at 450 nm of the Reagent Blank wells: % control = {(X-B) / (TOT-B)} x 100, where X = OD450 nm of test compound well; B = OD450 of Reagent Blank wells on the ELISA; TOT = OD450 of cells that were treated with 0.2% dimethyl sulfoxide only.

Using the methods described above, test agent solutions may be prepared containing human recombinant IL-1ra and 20 µM of

1-(1,2,3,5,6,7-Hexahydro-s-indacen-4-yl)-3-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-furan-2-sulfonyl]-urea and1-(2,6-Diisopropyl-phenyl)-3-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-furan-2-sulfonyl]-urea.

Blood-based cytokine production assay

Blood was collected from normal volunteers and RA patients in heparin-containing vaccutainer tubes; these samples could be stored on ice for up to 4 hr with no adverse effect on assay performance. 75 µl of blood was placed into an individual well of a 96-well plate and diluted with 75 µl of RPMI 1640 medium containing 20 mM Hepes, pH 7.3. The diluted blood samples then were incubated for 2 hr in the absence or presence of LPS (100 ng/ml; E. coli serotype 055:B5; Sigma Chemicals; St. Louis, MO) at 37°C in a 5% CO_2 environment. After this incubation, ATP was introduced as a secretion stimulus (by addition of 10 µl of a solution of 100 mM ATP in 20 mM Hepes, pH 7), and the mixtures were incubated at 37°C for an additional 2 hr. The 96-well plates then were centrifuged at 700 x g for 10 min, and the resulting plasma samples were harvested; these samples were stored at –20°C. Test agents to be assessed as IL-1 processing and release inhibitors were dissolved in DMSO at various concentrations and diluted into the blood samples just prior to the addition of LPS; the final concentration of DMSO vehicle in all samples was 0.2%. Each condition was assayed in a minimum of triplicate wells.

Plasma supernantants were analyzed in the following ELISAs: IL-1b (R&D Systems, Minneapolis, MN); IL-18 (MBL, Nagoya, Japan); TNFα (R&D Systems). The assays were performed following the manufacturer's specifications, and absolute cytokine levels were calculated based on comparison to assay performance in the presence of known quantities of recombinant cytokine standards. Whole blood IC_{50} values for the IL-1 processing and release inhibiting agents are determined from this test as the blood plasma concentration at which the absolute cytokine levels were reduced down to 50 % of the levels of the controls run without any of the IL-1 processing and release inhibiting agents present.

The compounds of the present invention can be administered in a wide variety of different dosage forms, in general, the therapeutically effective compounds of this invention are present in such dosage forms at concentration levels ranging from about 5.0% to about 70% by weight. Suppositories generally contain the active ingredients in the range of 0.5% to 10% by weight; oral formulations preferably contain 10% to 70% active ingredients.

60154010 - 091599

Standard methods for the procedures described in the following example, or suitable alternative procedures, are provided in widely recognized manuals of molecular biology such as, for example, Sambrook et al., *Molecular Cloning*, Second Edition, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1987) and Ausabel et al., *Current Protocols in Molecular Biology*, Greene Publishing Associates/Wiley Interscience, New York (1990). All chemicals were either analytical grade or USP grade.

An animal model of rheumatoid arthritis induced by an adjuvant was used to investigate the combination therapy of an IL-1 inhibitor and 1-(1,2,3,5,6,7-Hexahydro-s-indacen-4-yl)-3-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-furan-. Male Lewis rats (Charles River, Portage, MI) (5 per group) weighing at least 200g were cannulated with jugular catheters and allowed to recover for several days. They were then placed in infusion cages and acclimated for a week prior to initiating adjuvant injections.

On day 0, all treated rats were injected with 100μl of Freunds Complete Adjuvant (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) to which a synthetic adjuvant, N, N-dioctyldecyldecyl-N', N-bis (2-hydroxy-ethyl) propanediamine, 75 mg/ml, was added. On days 0-14 1-(1,2,3,5,6,7-Hexahydro-s-indacen-4-yl)-3-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-furan-2-sulfonyl]-urea in 1% carboxymethylcellulose (Sigma) treatment was started and orally administered (15 mg/kg). On day 8, treatment with E. coli-derived human recombinant IL-1 receptor antagonist (prepared generally in accordance with the teachings of U.S. Patent No. 5,075,222, rhuIL-1ra) formulated in a pharmaceutical composition (10 millimolar sodium citrate, 140 millimolar sodium chloride, 0.5 millimolar EDTA, 0.1% polysorbate (w/w) in water, pH 6.5) was administered by continuous IV infusion (5mg/kg/hr) to one group of rats being treated with both Freunds Complete Adjuvant and methotreaxate and to another group of rats being treated with Freunds Complete Adjuvant alone.

Body weights were taken on day 0 and every other day from day 8 to termination on day 15. Caliper measurements and clinical scoring were done on day 8 and every other day until termination. At this time the animals' body, paw and spleen weights were determined.

Rats treated with rhu-IL-1ra alone exhibited a 57% inhibition of arthritis (paw swelling), no significant benefit on splenomegaly and 25% inhibition of body weight

60154010 - 0 159

change. The combination therapy provided a surprising degree of inhibition of arthritis and a surprising benefit on splenomegaly and a surprising inhibition of body weight change.

The invention provides methods of treatment (and prophylaxis) by administration to a subject of an effective amount of an IL-1ra polypeptide in conjuction with an IL-1 processing and release inhibiting agent. The subject is preferably an animal, including but not limited to animals such as cows, pigs, chickens, primates, etc., and is preferably a mammal, and most preferably human.

Various delivery systems are known and can be used to administer IL-1ra polypeptide in conjuction with an IL-1 processing and release inhibiting agent, *e.g.*, encapsulation in liposomes, microparticles, microcapsules, etc. Methods of introduction include but are not limited to intradermal, intramuscular, intraperitoneal, intravenous, subcutaneous, intranasal, and oral routes. The IL-1ra polypeptide in conjuction with an IL-1 processing and release inhibiting agent may be administered by any convenient route, for example by infusion or bolus injection, by absorption through epithelial or mucocutaneous linings (*e.g.*, oral mucosa, rectal and intestinal mucosa, etc.). A preferred delvery system for the IL-1ra polypeptide is a subcutaneous pump. Adjunctive administration of the IL-1 processing and release inhibiting agent will lead to a reduced need for the IL-1ra polypeptide which may manifest itself as a need for less frequent dosing than for the IL-1ra polypeptide alone.

0154010 .09159

The IL-1ra polypeptide in conjuction with an IL-1 processing and release inhibiting agent may be administered together with other biologically active agents. Preferred biologically active agents for administration in combination with the IL-1ra and IL-1 processing and release inihibitting agents are NSAIDs, especially COX-2 selective inhibitors (*e.g.* Celebrex and Viox), and matrix metalloproteases.

Administration can be systemic or local. In addition, it may be desirable to introduce an IL-1ra polypeptide in conjuction with an IL-1 processing and release inhibiting agent into the central nervous system by any suitable route, including intraventricular and intrathecal injection; intraventricular injection may be facilitated by an intraventricular catheter, for example, attached to a reservoir, such as an Ommaya reservoir.

In a specific embodiment, it may be desirable to administer the IL-1ra polypeptide in conjuction with an IL-1 processing and release inhibiting agent locally to the area in need of treatment; this may be achieved by, for example, and not by way of limitation, local infusion during surgery, topical application, *e.g.*, in conjunction with a wound dressing after surgery, by injection, by means of a catheter, by means of a suppository, or by means of an implant, said implant being of a porous, non-porous, or gelatinous material, including membranes, such as sialastic membranes, or fibers.

Thus, the present invention also provides pharmaceutical compositions. Such compositions comprise a therapeutically effective amount of IL-1ra polypeptide in conjuction with an IL-1 processing and release inhibiting agent and a pharmaceutically acceptable carrier or excipient. Such a carrier includes but is not limited to saline, buffered saline, dextrose, water, glycerol, and combinations thereof. The carrier and composition can be sterile. The formulation should suit the mode of administration.

The pharmaceutical composition, if desired, can also contain wetting or emulsifying agents, or pH buffering agents. The pharmaceutical composition can be a liquid solution, suspension, emulsion, tablet, pill, capsule, sustained release formulation, or powder. The pharmaceutical composition can be formulated as a suppository, with traditional binders and carriers such as triglycerides. Oral formulation can include standard carriers such as pharmaceutical grades of mannitol, lactose, starch, magnesium stearate, sodium saccharine, cellulose, magnesium carbonate, etc., and should include a means (e.g. coating, inclusion in a liposome, etc.) that prevents digestion of the domains by stomach enzymes.

In one embodiment, the pharmaceutical composition is formulated in accordance with routine procedures as a pharmaceutical composition adapted for intravenous administration to human beings. Typically, pharmaceutical compositions for intravenous administration are solutions in sterile isotonic aqueous buffer. Where necessary, the pharmaceutical composition may also include a solubilizing agent and a local anesthetic such as lignocaine to ease pain at the site of the injection. Generally, the ingredients are supplied either separately or mixed together in unit dosage form, for example, as a dry lyophilized powder or water free concentrate in a hermetically sealed container such as an ampoule or sachette indicating the quantity of active agent. Where the pharmaceutical composition is to be administered by infusion, it can be dispensed with an infusion bottle containing sterile pharmaceutical grade water or saline. Where the pharmaceutical

WO 91/15599 PCT/US91/02154

composition is administered by injection, an ampoule of sterile water for injection or saline can be provided so that the ingredients may be mixed prior to administration.

The IL-1ra polypeptide in conjuction and IL-1 processing and release inhibiting agent may also be derivatized so as to immobilize them, for example, on a biologically-inert non-polymeric or polymeric support. Non-limiting examples of such supports include functionalized polystyrene or other polymeric beads, fibers, sheets, etc, and functionalized cellulosic materials such as paper, cotton thread, and the like. Immobilization may involve covalent attachment to the support, or inclusion, adsorption or absorption on or into a porous, non-porous or swellable support. Such immobilization permits easy introduction of the compounds to a specific site by administering the compound on the support, and also provides for easy later removal by removal of the support. The support may be the same support used in the solid-state synthesis described above, where the cleavage step has been omitted. Preferably, the support is a functionalized polystyrene.

The IL-1ra polypeptide in conjuction with an IL-1 processing and release inhibiting agent may also be formulated for transdermal and transmucosal administration. One of ordinary skill would understand that there are numerous technologies available for carrying out such transdermal and transmucosal administration.

The invention also provides a pharmaceutical pack or kit comprising one or more containers filled with one or more of the ingredients of the pharmaceutical compositions of the invention. Optionally associated with such container(s) can be a notice in the form prescribed by a governmental agency regulating the manufacture, use or sale of pharmaceuticals or biological products, which notice reflects approval by the agency of manufacture, use or sale for human administration.

For oral administration, tablets containing various excipients such as microcrystalline cellulose, sodium citrate, calcium carbonate, dicalcium phosphate and glycine may be employed along with various disintegrants such as starch (and preferably corn, potato or tapioca starch), alginic acid and certain complex silicates, together with granulation binders like polyvinylpyrrolidone, sucrose, gelation and acacia. Additionally, lubricating agents such as magnesium stearate, sodium lauryl sulfate and talc are often very useful for tableting purposes. Solid compositions of a similar type may also be employed as fillers in gelatin capsules; preferred materials in this connection also include lactose or milk

0154010 .091599

sugar as well as high molecular weight polyethylenic glycols. When aqueous suspensions and/or elixirs are desired for oral administration, the active ingredient may be combined with various sweetening or flavoring agents, coloring matter or dyes, and, if so desired, emulsifying and/or suspending agents as well, together with such diluents as water, ethanol, propylene glycol, glycerin and various like combinations thereof.

For parenteral administration (intramuscular, intraperitoneal, subcutaneous and intravenous use) a sterile injectable solution of the active ingredient is usually prepared. Solutions of a therapeutic compound of the present invention in either sesame or peanut oil or in aqueous propylene glycol may be employed. The aqueous solutions should be suitably adjusted and buffered, preferably at a pH of greater than 8, if necessary and the liquid diluent first rendered isotonic. These aqueous solutions are suitable intravenous injection purposes. The oily solutions are suitable for intraarticular, intramuscular and subcutaneous injection purposes. The preparation of all these solutions under sterile conditions is readily accomplished by standard pharmaceutical techniques well known to those skilled in the art.

The present invention is illustrated by the following examples, but it is not limited to the details thereof.

PREPARATION A

3-Tert-butylsulfamoyl-benzenesulfonyl chloride

A solution of 1.46 grams (20 mmole) of t-butylamine and 2.02 grams (20 mmole) of triethylamine in tetrahydrofuran was added dropwise to a solution of 5.5 grams (20 mmole) of 1,3-benzenedisulfonyl chloride in tetrahydrofuran. The reaction was stirred at room temperature for 2 hours. The solvent was evaporated in vacuo. The residue was purified on silica gel eluting with methylene chloride to give 3.86 grams of the titled compound as an oil.

PREPARATION B

Benzene-1,3-disulfonic acid tert-butyl-amide methylamide

5 ml of a 33% solution of methylamine in ethanol was added to a solution of 1.8 grams (7 mmole) of 3-tert-butylsulfamoyl-benzenesulfonyl chloride in ethyl acetate. The mixture was stirred for 2 hours. The ethyl acetate layer was separated and concentrated in vacuo. The residue was purified on silica gel eluting 5% methanol in dichloromethane to give 1.32 grams of the titled compound as a white solid.

0154040 .09159

PREPARATION C

Benzene-1,3-disulfonic acid tert-butyl-amide dimethylamide

Dimethylamine gas was allowed to bubble for 3 minutes into a solution of 1.8 grams (7 mmole) of 3-tert-butylsulfamoyl-benzenesulfonyl chloride in ethyl acetate. Water was added and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The ethyl acetate layer was separated, dried over magnesium sulfate and concentrated in vacuo to a solid which was triturated with hexane/isopropyl ether to give 1.59 grams of the titled compound. m.p. 100-102°C.

PREPARATION D

Benzene-1,3-disulfonic acid amide tert-butyl amide

20 ml of concentrated ammonium hydroxide was added to a solution of 1 gram (3.2 mmole) 3-tert-butylsulfamoyl-benzenesulfonyl chloride in ethyl acetate. It was stirred vigorously for 8 hours. The ethyl acetate layer was separated dried over magnesium sulfate in vacuo to give 320 mg of the titled compound as a white solid. m.p. 151-154°C.

PREPARATION E

Benzene-1,3-disulfonic acid tert-butyl-amide cyclopropylamide

A mixture of 5 ml of cyclopropylamine and 10 ml of water was added to a solution of 1 gram (3.9 mmole) of 3-tert-butylsulfamoyl-benzenesulfonyl chloride in ethyl acetate. The mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The ethyl acetate layer was separated, dried over magnesium sulfate and concentrated in vacuo to an oil which crystallized from isopropyl ether to give 839 mg of the titled compound as a solid.

PREPARATION F

Benzene-1,3-disulfonic acid tert-butyl-amide cyclobutylamide

Using a procedure similar to that described in Preparation E, 4 ml of cyclobutylamine was added to 1 gram (3.9 mmole) of 3-tert-butylsulfamoyl-benzenesulfonyl chloride to give 813 mg of the titled compound.

PREPARATION G

Benzene-1,3-disulfonic acid amide methylamide

A solution of 1.3 grams (4.3 mmole) of benzene-1,3-disulfonic acid tert-butylamidemethylamide in 15 ml of trifluoroacetic acid containing 1 drop of anisole was

0154010 .09159

stirred at room temperature for 12 hours. The trifluoroacetic acid was evaporated in vacuo and the residue triturated with methylene chloride to give 330 mg of the titled compound. mp: 124-126°C.

The titled compounds of Preparations H-J were prepared by a method analogous to that described in Preparation G using the starting material indicated.

PREPARATION H

Benzene-1,3-disulfonic acid amide dimethylamide

Benzene-1,3-disulfonic acid tert-butyl-amide dimethylamide. mp: 166-167°C.

PREPARATION I

Benzene-1,3-disulfonic acid amide cyclopropylamide

Benzene-1,3-disulfonic acid tert-butyl amide cyclopropylamide. mp: 120-121°C.

PREPARATION J

Benzene-1,3-disulfonic acid amide cyclobutylamide

Benzene-1,3-disulfonic acid tert-butyl-amide cyclobutylamide. mp: 128-130°C.

PREPARATION K

3-Methylsulfanyl-benzenesulfonamide

A solution of 1.6M n-butyllithium (12.5 ml, 20 mmol) in hexane was added to a solution of m-bromothioanisole (4.06 grams, 20 mmol). The solution so formed was stirred at -78°C for 3 hours. Sulfur dioxide was then bubbled into the reaction until it was acidic. The reaction was allowed to warm to room temperature overnight. A solution of N-chlorosuccinimde (2.4 grams, 78 mmol) in methylene chloride was added and after stirring for 1 hour at room temperature, the tetrahydrofuran was evaporated. The residue was slurried in methylene chloride and filtered. The filtrate was mixed with concentrated ammonium hydroxide and stirred at room temperature for 1 hour. The methylene chloride layer was dried and evaporated. The residue was triturated with methylene chloride to give 1.5 grams of the titled compound. mp: 126-127°C.

0154010.0 1599

PREPARATION L

3-Methanesulfinyl-benzenesulfonamide

A mixture of 3-methylsulfanyl-benzenesulfonamide (406 mg, 2 mmol) and N-chlorosuccinimide (268 mg, 2 mmol) in methanol was stirred at room temperature for 8 hours. The methanol was evaporated and the residue was slurried with methylene chloride and filtered. The filtrate was evaporated to give 250 mg of the titled compound as a white solid.

PREPARATION M

3-Methanesulfonyl-benzenesulfonamide

To a solution of 3-methylsulfanylbenzenesulfonamide (500 mg, 2.5 mmol) in acetone was added an aqueous solution of OXONE® (3.2 grams, 5 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 12 hours. The reaction was evaporated to dryness in vacuo. The residue was triturated with acetone and filtered. The filtrated was evaporated to give 460 mg of the titled compound.

0154010 - 91599

PREPARATION N

1-(3-Bromo-phenyl)-cyclobutanol

To a solution of 1,3-dibromo-benzene (2.36 grams, 10 mmol) in tetrahydrofuran at -78°C was added a 1.6M solution of n-butyllithium (6.3 ml, 10 mmol) in hexane and stirred for 4 hours. Cyclobutanone (700 mg, 10 mmol) was then added in one portion. After stirring for 2 hours at -78°C, the reaction was quenched with 2N hydrochloric acid. The reaction was warmed to room temperature, diluted with water and extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate layer was dried and evaporated to give 2.5 grams of crude product which was purified on silica gel eluting with 50% methylene chloride in hexane to give 1.5 grams of the titled compound.

PREPARATION O

3-(1-Hydroxy-cyclobutyl)-benzenesulfonamide

A 1.6M solution of n-butyllithium (8 ml, 12.8 mmol) in hexane was added to a solution of 1-(3-bromo-phenyl)-cyclobutanol (1.44 grams, 6.4 mmol) in tetrahydrofuran at -78°C. After 30 minutes, at the reaction was allowed to warm to 0°C. Sulfur dioxide was bubbled into the reaction mixture and stirred for an additional 30 minutes. The tetrahydrofuran was evaporated and an aqueous solution of sodium acetate (4.1 grams, 50

mmol) and of hydroxylamine-sulfonic acid (1.85 grams, 16 mmol) was added. After stirring at room temperature for 2 hours, the reaction was acidified with 2N hydrochloric acid then extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate was dried over sodium sulfate and evaporated. The residue was purified on silica gel with dichloromethane/ether to give 70 mg of the titled compound.

PREPARATION P

1-(3-Bromophenyl)-cyclopentanol

Using a procedure similar to that of Preparation N, from 2.36 grams of 1,3-dibromobenzene, 6.3 ml of 1.6M n-butyllithium and 840 mg of cyclopentanone, there was obtained 1.56 grams of 1-(3-bromophenyl)-cyclopentanol as an oil.

0154401 .09415 9

PREPARATION Q

3-(1-Hydroxy-cyclopentyl)-6-benzenesulfonamide

Using a procedure similar to that of Preparation O, from 1.5 grams of 1-(3-bromophenyl)-cyclopentanol, 7.9 ml of 1.6M n-butyllithium, 1.85 grams of hydroxylamine-0-sulfonic acid and 4.1 grams of NaOAc, there was obtained 220 mg of 3-(1-hydroxy-cyclopentyl)-benzenesulfonamide as a white solid from dichloromethane. mp: 146-148°C.

PREPARATION R

1-(3-Bromophenyl)-cyclohexanol

Using a procedure similar to that of Preparation N, from 20 grams (85 mmole) of 1,3-dibromobenzene, 53 ml of 1.6M n-butyllithium in hexane and 8.3 grams of cyclohexanone, there was obtained 4.9 grams of 1-(3-bromophenyl)-cyclohexanol as a white solid.

PREPARATION S

3-(1-hydroxy-cyclohexyl)-benzenesulfonamide

A 1.6M solution of n-butyllithium (12.35 ml, 19.8 mmol) in hexane was added to a solution of 1-(3-bromophenyl)-cyclohexanol (2.4 grams, 9.4 mmol) in tetrahydrofuran at -78°C. The reaction was stirred for 1 hour, then sulfur dioxide was bubbled into the solution until it was acidic to wet pH paper. The reaction was allowed to warm to room temperature over 12 hours. N-chlorosuccinimide (1.38 grams, 10.3 mmole), dissolved in dichloromethane was added and the reaction stirred for 2 hours. The tetrahydrofuran was evaporated and the residue slurried with methylene chloride and filtered. The filtrate was

evaporated to 2.1 grams of 3-(1-hydroxy-cyclohexyl)-benzenesulfonyl chloride as a brown oil. This was dissolved in methylene chloride and added dropwise to 20 ml of liquid ammonia. The ammonia was allowed to evaporated and the residue purified on silica gel with dichloromethane/methanol to give 250 mg of the title compound as a white solid.

The titled compounds of Preparations T-V were prepared by a method analogous to that described in Preparation K using the starting material indicated.

PREPARATION T

3-(2-Methyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-benzenesulfonamide

2-(3-Bromophenyl)-2-methyl-[1,3]dioxolane. mp: 96-98°C.

PREPARATION U

3-[1,3]Dioxolan-2-yl-benzenesulfonamide

2-(3-Bromophenyl)-[1,3]-dioxolane. mp: 55-58°C.

PREPARATION V

2-Fluoro-5-(2-methyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-benzenesulfonamide

2-[3-Bromo-4-fluorophenyl]-2-methyl-[1,3]-dioxolane. mp: 149-150°C.

PREPARATION W

[2-[4-bromo-2-nitro-phenyl)-vinyl]-dimethyl amine

A solution of 27 grams (.125 moles) of 4-bromo-1-methyl-2-nitrobenzene and 1 ml (.31 moles of N,N-dimethylformamide dimethyl acetal in 120 ml of DMF was heated at 80° for 2 hours. After cooling, the reaction was poured onto water and extracted with ethylacetate. Then was dried over sodium sulfate and evaporated to give 36 grams of the titled compound as a purple solid.

PREPARATION X

Acetic acid [2-(4-Bromo-2-nitro-phenyl)-ethylidene-hydrazide

A solution of 36 grams of crude [2-[4-bromo-2-nitro-phenyl)-vinyl]-dimethyl amine in 75 ml of dimethylformamide was cooled to 0°C. A solution of 26 grams of semicarbazide hydrochloride in 200 ml of water was added. 20 ml of concentrated hydrochloric acid was then added. The resulting solution was allowed to warm to room temperature. A tan precipitate was filtered, washed with water and dried.

0154010.09159

PREPARATION Y

6-Bromo-1H-indole

A solution of 375 grams of iron (II) sulfate heptahydrate in 700 ml of water was added to a suspension of 35 grams of crude acetic acid [2-(4-bromo-2-nitrophenyl)-ethylidene-hydrazide 300 ml of concentrated ammonium hydroxyide. The mechanically stirred mixture was heated to reflux for 4 hours, then cooled and filtered. The precipitate was triturated several times with hot ethyl acetate. The combined ethyl acetate layers were dried and evaporated to give 18 grams of the titled compound.

PREPARATION Z

1H-Indole-6-sulfonic acid amide

To a suspension of 3.5 (.03 moles) of 35% KH in mineral oil in ether at 0°C was added dropwise a solution of 6.0 grams (.03 moles) of 6-bromo-1H-indole. After stirring for 1 hour, the light yellow solution was colled to -78°C. 36.5 ml (.06 moles) of a 1.7M solution of t-btyl lighium in pentane was added dropwise. After stirring for 1 hour at -78°C, SO_2 (g) was bubbled into the solution during 5 minutes. The reaction was allowed to warm to room temperature overnight. A solution of 4.1 grams (.03 moles) of N-chlorosuccinimide was added in one portion. After stirring for 1 hour, the reaction was filtered to remove succinimide and the filtrate evaporated to a yellow solid. This was dissolved in tetrahydrofuran and added to 20 ml of liquid ammonia. The reaction was allowed to warm to room temperature. The residue was dissolved in ethyl acetate, washed with water, dried and evaporated to give 1.4 grams of the titled compound.

PREPARATION AA

5-Fluoro-2,3-dihydro-1H-indole

A solution of 6.8 grams (.05 moles) of 5-fluoro-1H-indole in 50 ml of ether was cooled to 0°C under nitrogen. 507 ml of a 0.15M solution of zinc borohydride in ether was added dropwise. The reaction was allowed to stir for 48 hours. The reaction was quenched with dilute hydrochloric acid. The pH was adjusted to 8.0 with dilute sodium hydroxide. The ether layer was seperated, dried and evaporated to give 7 grams of the titled compound.

PREPARATION BB

1-(5-Fluoro-2,3-dihydro-indol-yl)-ethanone

0154010 .09159

Acetyl chloride (3 ml) was added dropwise to a solution of 7 grams of crude 5-fluoro-2,3-dihydro-1H-indole and 3 ml of triethylamine in 100 ml of CH_2Cl_2 at 0°C. After two hours, the reaction was diluted with water. The methylene chloride layer was seperated, dried and evaporated to afford 7.3 grams of crude product which was purified on silica gel eluting with hexane/ethyl acetate to give 3.3 grams of the titled compound.

PREPARATION CC

1-Acetyl-5-fluoro-2,3-dihydro-1H-indole-6-sulfonic acid amide

Chlorosulfonic acid (35 ml) was cooled to 0°C under nitrogen. 3 grams (.016 moles) of 1-(5-fluoro-2,3-dihydro-indol-yl)-ethanone was added in portions. The reaction was heated a 50° for 3 hours, cooled and poured onto ice. The resulting white precipitate was filtered off and dissovled in methylene chloride. A solution of concentrated ammonium hydroxide was added and the mixture stirred at room temperature for 1 hour. The volitiles were evaporated in vacuo and dilute hydrochloric acid was added. The precipitate was filtered and washed with water to give 3.6 grams of the titled compound.

PREPARATION DD

5-Fluoro-2,3-dihydro-1H-indole-6-sulfonic acid amide

A mixture of 3.6 grams of 1-Acetyl-5-fluoro-2,3-dihydro-1H-indole-6-sulfonic acid amide and 30 ml of 2N sodium hydroxide was heated at 100°C for 3 hours. The reaction was cooled and the pH was adjusted to 7.0 with acetic acid. The resulting precipitate was filtered to give 3.0 grams of the titled compound.

PREPARATION EE

5-Fluoro-1H-indole-6-sulfonic acid amide

A mixture of 3 grams of mangenese dioxide and 3 grams of 5-fluoro-2,3-dihydro-1H-indole-6-sulfonic acid amide in 30 ml of dioxane was heated at 50° overnight. The reaction was filtered and the filtrate was evaporated to afford crude product which was purified on silica gel eluting with methylene chloride/ethyl acetate to give 1.1 grams of the titled compound. mp: 181-182°C.

PREPARATION FF

2-(3-Bromophenyl)-propan-2-ol

To a stirred solution of methylmagnesium bromide (60 mL of a 3.0 M solution in diethyl ether) at 0°C was added dropwise a solution of 3-bromoacetophenone (29.8 grams)

0154010.09159

in 75 mL of diethyl ether. Once the addition was complete, the mixture was stirred for 0.5 hours and poured into water. The aqueous phase was acidified with 1M hydrochloric acid and extracted with three portions of diethyl ether. The combined ether layers were washed with saturated sodium bicarbonate, concentrated to afford 30.4 grams of the title compound. ^{1}H NMR δ 7.72 (br s, 1), 7.49 (d, 1, J = 7.8), 7.37 (d, 1, J = 7.9), 7.25 (dd, 1, J = 7.8, 7.9), 4.19 (s, 1), 1.50 (br s, 6).

PREPARATION GG

2-(3-Aminosulfonylphenyl)-propan-2-ol

To a stirred solution of 2-(3-bromophenyl)-propan-2-ol (30 grams) in tetrahydrofuran (1.5 L) at -78°C was added methyllithium (110 mL of a 1.4 M solution in diethyl ether). The solution was stirred at -78°C for 15 minutes, then butyllithium (61 mL of a 2.5 M solution in hexane) was added. The solution was stirred for 15 minutes at -78°C at which point a slurry formed. To this slurry was added liquified sulfur dioxide (approximately 5 equivalents) in one portion. The slurry was stirred at -78°C for 5 minutes, then warmed to room temperature and stirred for an additional two hours. The mixture was concentrated in vacuo to afford a yellow solid which was taken up in water (418 mL). Sodium acetate (190 grams) and hydroxylamine O-sulfonic acid (47.3 grams) were added to the aqueous solution, and the solution was stirred overnight. The mixture was extracted with ethyl acetate and the organic phase was washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated in vacuo. Purification by flash chromatography (2:1 ethyl acetate/hexane) gave 27 grams of the title compound, m.p. 107.2-108.2°C.

PREPARATION HH

4-Chloro-2,6-diisopropylaniline

To a stirred solution of 2,6-diisopropylaniline (47 grams) in N,N-dimethylformamide (886 mL) was added N-chlorosuccinimide (37.3 grams) and the mixture was stirred overnight. The resulting dark red solution was poured into water (12 L) and extracted with diethyl ether. The combined ether extracts were washed with water and brine, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated in vacuo. The resulting dark red oil was purified by filtration through silica gel, eluting with 6:1 hexane/methylene chloride to afford 32 grams of the title compound. ^{1}H NMR δ 7.02 (s, 2), 3.71 (br s, 2), 2.91 (qq, 2, J = 6.9 Hz), 1.27 (d, 6, J = 6.9 Hz), 1.27 (d, 6, J = 6.9 Hz).

0154010 - 091599

PREPARATION II

4-Chloro-2,6-diisopropylphenylisocyanate

To a stirred solution of 4-chloro-2,6-diisopropylaniline (32 grams) and triethylamine (7.8 mL) in tetrahydrofuran (505 mL) was added triphosgene (14.9 grams). The mixture was refluxed for two hours with stirring. The tetrahydrofuran was then revolved in vacuo and the resulting oil was taken up in pentane and filtered through silica gel to afford 33.3 grams of the product. ^{1}H NMR δ 7.18 (s, 2), 3.22 (qq, 2, J = 7.1 Hz), 1.25 (d, 6, J = 7.1 Hz), 1.25 (d, 6, J = 7.1 Hz).

PREPARATION JJ

2-[3-[[[(4-Chloro-2,6-diisopropylphenylamino)amino)carbonyl]amino]sulfonyl]phenyl]-propan-2-ol

To a stirred solution of 2-(3-aminosulfonylphenyl)-propan-2-ol (26.5 grams) in tetrahydrofuran was added sodium hydride (5.2 grams of a 60% dispersion in mineral oil) in several portions. Once hydrogen evolution had subsided, 4-chloro-2,6-diisopropylphenylisocyanate (30.8 grams) was added in one portion, and the resulting mixture was heated to reflux for twelve hours. The mixture was then cooled to room temperature and concentrated in vacuo. The resulting foam was dissolved in water, made basic with 1N sodium hydroxide and extracted with two portions of 1:1 ether/hexane. The aqueous layer was acidified with 1N hydrochloric acid, and the resulting white solid was filtered, washed with water and dried. This afforded 50 grams of a white solid which was recrystallized from wet ethyl acetate/hexane afforded the title compound, melting point 160.5-162.0°C.

PREPARATION KK

5-Nitroisopthaloyl chloride

To a stirred solution of 5-nitroisopthalic acid (10 grams) in methylene chloride (943 mL) was added oxalyl chloride (12.3 mL) and N,N-dimethylforamide (1 drop). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. Removal of the solvent in vacuo afforded 10.63 grams of the title compound. ^{1}H NMR δ 9.17 (s, 2), 9.07 (s, 1).

PREPARATION LL

3,5-Diacetylnitrobenzene

0154010 .09159

Magnesium turnings (2.27 grams) were stirred with ethanol (12 mL) and carbon tetrachloride (1 drop). Once hydrogen evolution was complete, diethyl malonate (15.18 grams) in diethyl ether (30 mL) was added and the mixture was refluxed until all of the magnesium was consumed. 5-Nitroisopthaloyl chloride (10 grams) in tetrahydrofuran (29 mL) was added to the mixture and reflux was continued for an additional 16 hours. The mixture was cooled in an ice bath and acidified with 10% sulfuric acid. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate and the organic phase was concentrated in vacuo. The oily residue was taken up in acetic acid (72 mL) and water (14 mL) and sulfuric acid (4 mL) was added. The mixture was vigorously refluxed for 12 hours, then cooled in an ice bath. The mixture was neutralized with 3M sodium hydroxide and extracted with ethyl acetate. The organic phase was dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo to afford 7.54 grams of the title compound. ^{1}H NMR δ 8.90 (s, 2), 886 (s, 1), 2.78 (s, 6).

0154010 .09159

PREPARATION MM

3,5-Diacetylaniline

To a stirred solution of tin (II) chloride dihydrate (32.87 grams) in concentrated hydrochloric acid (93 mL) at 50°C was added 3,5-diacetylnitrobenzene (7.54 grams). The heat was removed immediately and an exotherm occurred. The mixture was stirred for 5 minutes, cooled with an ice bath, and neutralized with saturated potassium carbonate solution. The aqueous phase was extracted with several portions of ethyl acetate, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated in vacuo to afford 3.01 grams of the title compound. ^{1}H NMR δ 7.77 (s, 1), 7.48 (s, 2), 5.16 (br s, 2), 2.55 (s, 6).

PREPARATION NN

3,5-Diacetylbenzenesulfonamide

To a stirred solution of 3,5-diacetylaniline (3.00 grams) in a mixture of acetic acid (17 (mL) and hydrochloric acid (5.7 mL) was added a solution of sodium nitrate (1.27 grams) in 2.1 mL of water. The solution was stirred for 20 minutes. 14 mL of acetic acid was saturated with sulfur dioxide gas, and this mixture was added to the reaction, followed by cuprous chloride (0.63 grams). Significant foaming occurred. The reaction mixture was stirred for one hour, diluted with water, and extracted with three portions of ethyl acetate. The combined ethyl acetate extracts were washed with water, and concentrated. The resulting oil was taken up in diethyl ether, and ammonia gas was bubbled through the solution. The resulting slurry was filtered, and the solid was taken up in acetone and

filtered to remove ammonium chloride. Removal of the acetone in vacuo afforded 1.48 grams of the title compound, m.p. 179.2-180.7°C.

PREPARATION OO

1-[3-[[[(4-Chloro-2,6-diisopropylphenylamino)carbonyl]amino]sulfonyl]-5-acetylphenyl]-ethan-1-one

The title compound was prepared as described in method A from 3,5-diacetylbenzenesulfonamide (0.35 grams), 4-chloro-2,6-diisopropylphenylisocyanate (0.37 grams), sodium hydride (0.06 grams of a 60% dispersion in mineral oil), in tetrahydrofuran (4 mL). This afforded 0.28 grams of the title compound, m.p. 201.9-203.4°C.

PREPARATION PP

3-Chloro-1-indan-5-yl-propan-1-one

To a stirred solution of indane (300 grams) and 3-chloropropionoyl chloride (323 grams) in methylene chloride (2L) at 0°C was added aluminum chloride (376 grams) over a period of 3 hours. Once the addition was complete, the cooling bath was removed and the mixture was warmed to room temperature and stirred until hydrogen chloride evolution ceased. The reaction was quenched by pouring onto a mixture of 3.5 kg of ice and 700 mL of concentrated hydrochloric acid. The layers were separated, and the aqueous phase was extracted with methylene chloride. The combined methylene chloride layers were washed with water, saturated sodium bicarbonate solution and brine. The organic phase was dried with anhydrous sodium sulfate and concentrated in vacuo. The residue was recrystallized from hexane to afford 282 grams of a yellow solid, m.p. 63.5-65.1°C.

PREPARATION QQ

3,5,6,7-Tetrahydro-2H-s-indacen-1-one

Concentrated sulfuric acid (550 mL) was added dropwise, with stirring over a time period of 2 hours to 137 grams of 3-chloro-1-indan-5-yl-propan-1-one. The resulting thick black solution was heated to 90°C until hydrogen chloride evolution ceased (usually 1-4 hours). The mixture was then cooled to room temperature and poured onto 5 kg of ice. The resulting slurry was stirred overnight and filtered. The solid was washed with water until the water ran clear through the filter. The tan solid was then dried in vacuo and recrystallized from hexane to afford 90 grams of the title compound, m.p. 72.4-74.8°C.

PREPARATION RR

0154010 -091599

1,2,3,5,6,7-Hexahydro-s-indacene

A mixture of 3,5,6,7-tetrahydro-2H-s-indacen-1-one (90 grams), ethanol (1L), 10% palladium on carbon (1-2 grams) and concentrated hydrochloric acid (50 mL) was hydrogenated on a Parr shaker at room temperature until hydrogen uptake ceased. The mixture was filtered through a Celite pad. The pad was washed with 1L diethyl ether. The filtrate was diluted with water and the organic phase was separated. The aqueous phase was extracted with 1L of ether, and the combined ether extracts were washed with water, saturated sodium bicarbonate solution and brine. The ether extracts were dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated in vacuo. The resulting pale yellow solid was recrystallized from methanol to afford 61 grams of the title compound as colorless crystals, m.p. 56.6-58.5°C.

0154010 .09159

PREPARATION SS

1-(1,2,3,5,6,7-Hexahydro-s-indacen-4-yl)-ethanone

To a stirred solution of 1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacene (30 grams) and acetyl chloride (14.2 mL) in 120 mL of benzene at 0°C was added 30 grams of aluminum chloride over a period of 1 hour. The cooling bath was removed and the solution was warmed to room temperature and stirred for 4 hours. The deep red mixture was then poured onto a mixture of 270 grams of ice and 50 mL of concentrated hydrochloric acid. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with diethyl ether. The combined organic phases were washed with saturated sodium bicarbonate solution and brine, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated in vacuo to afford an orange solid which was recrystallized from hexane to give 34 grams of the title compound, m.p. 69.1-76.1°C.

PREPARATION TT

1-(1,2,3,5,6,7-Hexahydro-s-indacen-4-yl)-ethanone oxide

A mixture of 1-(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)-ethanone (33 grams), ethanol (250 mL) hydroxylamine hydrochloride (58.5 grams) and pyridine (80 mL) was heated to reflux for a period of 12 hours. The mixture was then cooled to room temperature and concentrated in vacuo. The residue was then treated with 500 mL of water and extracted with chloroform-methanol. The organic phase was dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated in vacuo to afford 32 grams of the title compound as a mixture of E and Z isomers, 178.6-182.3°C.

PREPARATION UU

N-(1,2,3,5,6,7-Hexahydro-s-indacen-4-yl)-acetamide

A mixture of 1-(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)-ethanone oxime (85 grams) in 270 mL of trifluoroacetic acid was added dropwise to a stirred refluxing solution of 90 mL of trifluoroacetic acid over a period of 1/2 hour. The resulting purple solution was then refluxed for 1 hour. The solution was cooled to room temperature and the trifluoroacetic acid was removed in vacuo. The dark solid was triturated with ethyl acetate/hexanes to afford 83 grams of a grey solid which was used without further purification, m.p. 257.4-259.1°C.

PREPARATION VV

1,2,3,5,6,7-Hexahydro-s-indacen-4-ylamine

A slurry of N-(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)-acetamide (110 grams) in YY mL of 25% sulfuric acid was treated with enough ethanol to make a solution (ca YY mL). The resulting solution was heated to reflux for a period of 2 days. The resulting black solution was treated with charcoal at reflux, filtered hot and cooled to 0°C. The solution was then cautiously neutralized with 20% sodium hydroxide solution. The resulting slurry was then filtered and washed with water until the filtrate ran neutral. The tan solid was then isolated and dried in vacuo to give 80 grams of the title compound, m.p. 94.5-96.6°C, which was used without further purification. If necessary, the title compound can be recrystallized from methanol to afford a white solid.

0154010 · 091599

PREPARATION WW

1,2,3,5,6,7-Hexahydro-s-indacene

To a stirred solution of 1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-ylamine (77 grams) in tetrahydrofuran (1.5 L) and triethylamine (68.3 mL) was added triphosgene (43.9 grams) in one portion. The mixture was heated to reflux for 2 hour, then cooled to room temperature. The tetrahydrofuran was removed under reduced pressure, and the residue was taken up in pentane and filtered through a plug of silica gel. Removal of the pentane in vacuo afforded 80 grams of a white solid, m.p. 35.0-36.2°C.

PREPARATION XX

3-(1-Hydroxy-1-methyl)ethylfuran

To a stirred solution of 24.97 mL of methyl magnesium bromide (3M solution in diethyl ether) at 0°C was added 4.82 mL of ethyl 3-furoate in diethyl ether. The mixture was heated gently using a warm water bath for 30 minutes. Upon completion, the mixture

was poured into ice water, carefully acidified using a buffered solution, and extracted with diethyl ether. The ether extracts were combined, washed with brine, dried over sodium sulfate, and concentrated in vacuo. The tertiary alcohol furan was purified using flash column chromatography with 6:1 hexane/ethyl acetate. Recovery: 2.89 grams (64%). ^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 1.45 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 3.89 (br s, 1H), 6.45 (br s, 1H), 7.41 (br s, 1H), 7.42 (br s, 1H).

PREPARATION YY

2-Aminosulfonyl-3-(1-hydroxy-1-methyl)ethylfuran

To a stirred mixture of 2.89 grams of tertiary alcohol furan in THF at -78°C was added 17.19 mL of methyl lithium (1.4M solution in diethyl ether) followed 5 minutes later by 18.51 mL of sec-butyl lithium (1.3M solution in cyclohexanes). The mixture continued to stir at -78°C for 40 minutes and 5.02 mL of liquid SO_2 was added. The temperature was maintained at -78°C for 5 minutes and was then warmed to room temperature with continued stirring for 2 hours. The THF was then removed in vacuo and the lithium sulfinate was dissolved in 76.4 mL of water followed by addition of 7.78 grams of hydroxylamine o-sulfonic acid and 31 grams of sodium acetate. This mixture stirred at room temperature overnight and was extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate extracts were combined, washed with brine, dried over sodium sulfate,a nd concentrated in vacuo. The sulfonamide was purified using flash column chromatography with 2:1 hexane/ethyl acetate. Recovery: 1.91 grams (41%) m.p. 110.1-111.6°C.

PREPARATION ZZ

3-(1-Hydroxy-1-methyl)ethylthiophene

To a stirred solution of 3.17 mL of methyl magnesium bromide (3M solution in diethyl ether) at 0°C was added 1 gram of 3-acetylthiophene in diethyl ether. The mixture was then allowed to stir for 30 minutes while warming to room temperature. Upon completion, the mixture was poured into ice water, acidified, and extracted with diethyl ether. The ether extracts were combined, washed with brine, dried over sodium sulfate, and concentrated in vacuo. Recovery: 800 mg (71%) ^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 1.50 (s, 6H), 4.00 (br s, 1H), 7.15 (dd, 1H, J=1.4, 5), 7.23 (m, 1H), 7.33 (dd, 1H, J=3.1, 5).

PREPARATION AAA

2-Aminosulfonyl-3-(1-hydroxy-1-methyl)ethylthiophene

6015410.09159

To a stirred mixture of 800 mg of tertiary alcohol thiophene in THF at 78°C was added 4.22 mL of methyllithium (1.4M solution in diethyl ether) followed 5 minutes later by 4.55 mL of sec-butyl lithium (1.3M solution in cyclohexanes). The mixture continued to stir at -78°C for 40 minutes and 1.23 mL of liquid SO_2 was added. The temperature was maintained at -78°C for 5 minutes and was then warmed to room temperture with continued stirring for 2 hours. The THF was then removed in vacuo and the lithium sulfinate was dissolved in 19 mL of water followed by addition of 1.9 grams of hydroxylamine o-sulfonic acid and 7.66 grams of sodium acetate. This mixture stirred at room temperature overnight and as extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate extracts were combined, washed with brine, dried over sodium sulfate, and concentrated in vacuo. The sulfonamide was purified using flash column chromatography with 2:1 hexane/ethyl acetate. Recovery: 600 mg (48%) m.p. 114.3-115.1°C.

6015401O .09I5 9

EXAMPLE 1

1-(4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl)-3-[3-(1-hydroxy-1-methylethyl)-benzenesulfonyl]-urea

To a stirred solution of 2-(3-aminosulfonylphenyl)-propan-2-ol (26.5 grams) in tetrahydrofuran was added sodium hydride (5.2 grams of a 60% dispersion in mineral oil) in several portions. Once hydrogen evolution had subsided, 4-chloro-2,6-dissopropylphenylisocyanate (30.8 grams) was added in one portion, and the resulting mixture was heated to reflux for twelve hours. The mixture was then cooled to room temperature and concentrated in vacuo. The resulting foam was dissolved in water, made basic with 1N sodium hydroxide and extracted with two portions of a 1:1 ration of ether/hexane. The aqueous layer was acidified with 1N hydrochloric acid, and the resulting white solid was filtered, washed with water and dried. This afforded 50 grams of a white solid which was recrystallized from wet ethyl acetate/hexane afforded the title compound, melting point 160.5-162.0°C.

The titled compounds of Example 2-130 were prepared by a method analogous to that described in Example 1 using the reagents indicated.

EXAMPLE 2

1-(4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl)-3-[3-(1-hydroxycyclopentyl)-benzenesulfonyl]-urea

3-1-Hydroxycyclopentyl-benzenesulfonamide; 4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 155°C.

EXAMPLE 3

1-(4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl)-3-[3-methylsulfamoyl-benzenesulfonyl]-urea

3-Methylsulfamoyl-benzenesulfonamide; 4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 125-128°C.

EXAMPLE 4

1-(4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl)-3-[3-dimethylsulfamoyl-benzenesulfonyl]-urea

3-Dimethylsulfamoyl-benzenesulfonamide; 4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 101-106°C.

EXAMPLE 5

1-(4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl)-3-[3-cyclopropylsulfamoyl-benzenesulfonyl]-urea

3-Cyclopropylsulfamoyl-benzenesulfonamide; 4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 170-174°C.

EXAMPLE 6

1-(4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl)-3-[3-cyclobutylsulfamoyl-benzenesulfonyl]-urea

3-Cyclobutylsulfamoyl-benzenesulfonamide; 4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 140-143°C.

EXAMPLE 7

1-(4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl)-3-[3-methylsulfanyl-benzenesulfonyl]-urea

3-Methylsulfanyl-benzenesulfonamide; 4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 125-126°C.

EXAMPLE 8

1-(4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl)-3-[3-methanesulfinyl-benzenesulfonyl]-urea

3-Methylsulfinyl-benzenesulfonamide; 4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 226-227°C.

0154010 .09159

EXAMPLE 9

1-(4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl)-3-[3-methanesulfonyl-benzenesulfonyl]-urea

3-Methylsulfonyl-benzenesulfonamide; 4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: °C.

EXAMPLE 10

1-(4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl)-3-[3-(1-hydroxycyclobutyl)-benzenesulfonyl]-urea

3-1-Hydroxycyclobutyl-benzenesulfonamide; 4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 155-157°C.

EXAMPLE 11

1-(4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl)-3-[3-(1-hydroxycyclopentyl)-benzenesulfonyl]-urea

3-1-Hydroxycyclopentyl-benzenesulfonamide; 4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 155°C.

EXAMPLE 12

1-(4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl)-3-[3-(1-hydroxycyclohexyl)-benzenesulfonyl]-urea

3-1-Hydroxycyclohexyl-benzenesulfonamide; 4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 172-176°C.

EXAMPLE 13

1-(4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl)-3-[3-(2-methyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-benzenesulfonyl]-urea

3-(2-Methyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-benzenesulfonamide; 4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 155-157°C.

EXAMPLE 14

1-(4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl)-3-(3-[1,3]dioxolan-2-yl-benzenesulfonyl]-urea

3-([1,3]Dioxolan-2-yl)-benzenesulfonamide; 4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 145-147°C.

EXAMPLE 15

0154010 .09.1599

1-(4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl)-3-(2-fluoro-5-(2-methyl-[1,3]-dioxolan-2-yl)-benzenesulfonyl]-urea

3-(2-Fluoro-5-(2-methyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-benzenesulfonamide; 4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 168-170°C.

EXAMPLE 16

1-[2-Fluoro-5-(2-methyl-(1,3)-dioxolan-2-yl)benzenesulfonyl]-3-(1,2,3,5,6,7-hexahydro-5-indacen-4-yl)urea

EXAMPLE 17

1-(4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl)-3-[1H-indole-6-sulfonyl]-urea

3-(1H-indole-6-sulfonamide)-benzenesulfonamide; 4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 220-221°C.

EXAMPLE 18

1-(1,2,3,5,6,7-Hexahydro-5-indacen-4-yl)-3-[1H-indole-6-sulfonyl]-urea

EXAMPLE 19

1-(4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl)-3-(5-fluoro-1H-indole-6-sulfonyl]-urea

3-(5-Fluoro-1H-indole-6-sulfonamide)-benzenesulfonamide; 4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 226-227°C.

EXAMPLE 20

1-[5-Fluoro-1H-indole-6-sulfonyl]-3-(1,2,3,5,6,7-hexahydro-5-indacen-4-yl)urea

EXAMPLE 21

1-(4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl)-3-[3-(1-hydroxy-ethyl)-5-trifluoromethyl-benzenesulfonyl]-urea

3-(1-Hydroxy-ethyl)-5-trifluoromethyl-benzenesulfonamide; 4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 168.9-170.0°C.

EXAMPLE 22

1-(3-Acetyl-5-trifluoromethyl-benzenesulfonyl)-3-(4-chloro-2,6-diisopropyl-phenyl)-urea

6015401.0 09159

3-Acetyl-5-trifluoromethyl-benzenesulfonamide; 4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 157.4-158.9°C.

EXAMPLE 23

1-(4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl)-3-[3-(1-hydroxy-ethyl)-4-methyl-benzenesulfonyl]-urea

3-(1-Hydroxy-ethyl)-4-methyl-benzenesulfonamide; 4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 155.2-158.2°C.

EXAMPLE 24

1-(3-Acetyl-4-methyl-benzenesulfonyl)-3-(4-chloro-2,6-diisopropyl-phenyl)-urea

3-Acetyl-4-methyl-benzenesulfonamide; 4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 152.5-154.6°C.

EXAMPLE 25

1-[3,5-Bis-(1-hydroxy-ethyl)-benzenesulfonyl]-3-(4-chloro-2,6-diisopropyl-phenyl)-urea

3,5-Bis-(1-hydroxy-ethyl)-benzenesulfonamide; 4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 175.3-176.8°C.

EXAMPLE 26

1-(4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl)-3-[3-(1-hydroxy-ethyl)-5-iodo-benzenesulfonyl]-urea

3-(1-Hydroxy-ethyl)-5-iodo-benzenesulfonamide; 4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 184.4-186.6°C.

EXAMPLE 27

1-(3-Acetyl-5-iodo-benzenesulfonyl)-3-(4-chloro-2,6-diisopropyl-phenyl)-urea

3-Acetyl-5-iodo-benzenesulfonamide; 4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 187.6-188.9°C.

EXAMPLE 28

1-(4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl)-3-[4-fluoro-3-(1-hydroxy-ethyl)-benzenesulfonyl]-urea

6 154010.09159

4-Fluoro-3-(1-hydroxy-ethyl)-benzenesulfonamide; 4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 149.7-151.8°C.

EXAMPLE 29

1-(3-Acetyl-4-fluoro-benzenesulfonyl)-3-(4-chloro-2,6-diisopropyl-phenyl)-urea

3-Acetyl-4-fluoro-benzenesulfonamide; 4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 171.8-173.4°C.

EXAMPLE 30

1-(4-Acetyl-thiophene-2-sulfonyl)-3-(4-chloro-2,6-diisopropyl-phenyl)-urea

4-Acetyl-thiophene-2-sulfonamide; 4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 169.7-171.8°C.

EXAMPLE 31

1-(4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl)-3-[4-(1-hydroxy-ethyl)-thiophene-2-sulfonyl]-urea

4-(1-Hydroxy-ethyl)-thiophene-2-sulfonamide; 4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 164.5-166.6°C.

EXAMPLE 32

1-(4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl)-3-[3-(2-hydroxyimino-propyl)-benzenesulfonyl]-urea

3-(2-Hydroxyimino-propyl)-benzenesulfonyl; 4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 153.8-156.7°C.

EXAMPLE 33

1-(4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl)-3-[3-(2-hydroxy-propyl)-benzenesulfonyl]-urea

3-(2-Hydroxy-propyl)-benzenesulfonamide; 4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 148.7-149.9°C.

EXAMPLE 34

1-(4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl)-3-[3-(2-oxo-propyl)-benzenesulfonyl]-urea

3-(2-Oxo-propyl)-benzenesulfonamide; 4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 154.8-156.6°C.

EP 0 154 010 A1

EXAMPLE 35

1-(2,6-Diisopropyl-phenyl)-3-(3-propionyl-benzenesulfonyl)-urea

3-Propionyl-benzenesulfonamide; 2,6-Diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 151.7-152.8°C.

EXAMPLE 36

1-(3-Acetyl-4-methoxy-benzenesulfonyl)-3-(4-chloro-2,6-diisopropyl-phenyl)-urea

3-Acetyl-4-methoxy-benzenesulfonamide; 4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 214.2-215.1°C.

EXAMPLE 37

1-(4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl)-3-[3-(1-hydroxy-ethyl)-4-methoxy-benzenesulfonyl]-urea

3-(1-Hydroxy-ethyl)-4-methoxy-benzenesulfonamide; 4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 164.9-166.1°C.

EXAMPLE 38

1-(4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl)-3-[3-(1-hydroxy-propyl)-benzenesulfonyl]-urea

3-(1-Hydroxy-propyl)-benzenesulfonamide; 4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 218.4-220.3°C.

EXAMPLE 39

1-(4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl)-3-(3-propionyl-benzenesulfonyl)-urea

3-Propionyl-benzenesulfonamide; 4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 149.1-152.2°C.

EXAMPLE 40

1-(4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl)-3-[3-(1-hydroxy-ethyl)-benzenesulfonyl]-urea

3-(1-Hydroxy-ethyl)-benzenesulfonamide; 4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 151.8-154.3°C.

EXAMPLE 41

1-(5-Acetyl-2-methoxy-benzenesulfonyl)-3-(4-bromo-2,6-diisopropyl-phenyl)-urea

5-Acetyl-2-methoxy-benzenesulfonamide; 4-Bromo-2,6-diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 185.1-186.5°C.

0154010 · 0915 99

EXAMPLE 42

1-(5-Acetyl-2-methoxy-benzenesulfonyl)-3-(2,6-diisopropyl-phenyl)-urea

5-Acetyl-2-methoxy-benzenesulfonamide; 2,6-Diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 199.7-201.3°C.

EXAMPLE 43

1-(3-Acetyl-benzenesulfonyl)-3-(4-chloro-2,6-diisopropyl-phenyl)-urea

3-Acetyl-benzenesulfonamide; 4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 163.1-165.6°C.

EXAMPLE 44

1-(4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl)-3-[3-(1-hydroxyimino-ethyl)-benzenesulfonyl]-urea

3-(1-Hydroxyimino-ethyl)-benzenesulfonamide; 4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 158.4-160.0°C.

EXAMPLE 45

1-(4-Bromo-2,6-diisopropyl-phenyl)-3-(6-methyl-1,1-dioxo-1-thiochroman-7-sulfonyl)-urea

6-Methyl-1,1-dioxo-1-thiochroman-7-sulfonamide; 4-Bromo-2,6-diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 250.4-251.9°C.

EXAMPLE 46

1-(2,6-Diisopropyl-phenyl)-3-(6-methyl-1,1-dioxo-1-thiochroman-7-sulfonyl)-urea

6-Methyl-1,1-dioxo-1-thiochroman-7-sulfonamide; 2,6-Diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 242.7-245.2°C.

EXAMPLE 47

1-(2,6-Diisopropyl-phenyl)-3-[3-(1-hydroxy-ethyl)-benzenesulfonyl]-urea

3-(1-Hydroxy-ethyl)-benzenesulfonamide; 2,6-Diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 122.6-124.0°C.

6015401D.091599

EXAMPLE 48

1-(4-Bromo-2,6-diisopropyl-phenyl)-3-[3-(1-hydroxy-ethyl)-benzenesulfonyl]-urea

3-(1-Hydroxy-ethyl)-benzenesulfonamide; 4-Bromo-2,6-diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 142.5-144.8O°C.

EXAMPLE 49

1-(3-Acetyl-benzenesulfonyl)-3-(4-bromo-2,6-diisopropyl-phenyl)-urea

3-Acetyl-benzenesulfonamide; 4-Bromo-2,6-diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 231.4-233.6°C.

EXAMPLE 50

1-(3-Acetyl-4-hydroxy-benzenesulfonyl)-3-(2,6-diisopropyl-phenyl)-urea

3-Acetyl-4-hydroxy-benzenesulfonamide; 2,6-Diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 196.6-198.9O°C.

EXAMPLE 51

1-(3-Acetyl-4-methoxy-benzenesulfonyl)-3-(2,6-diisopropyl-phenyl)-urea

3-Acetyl-4-methoxy-benzenesulfonamide; 2,6-Diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 203.4-205.7°C.

EXAMPLE 52

1-(3-Acetyl-benzenesulfonyl)-3-(2-sec-butyl-6-ethyl-phenyl)-urea

3-Acetyl-benzenesulfonamide; 2-sec-Butyl-6-ethyl-phenyl isocyanate. mp: 136.3-138.9°C.

EXAMPLE 53

1-(3-Acetyl-benzenesulfonyl)-3-(2-isopropyl-6-methyl-phenyl)-urea

3-Acetyl-benzenesulfonamide; 2-Isopropyl-6-methyl-phenyl isocyanate. mp: 136.8-138.9°C.

EXAMPLE 54

1-(3-Acetyl-benzenesulfonyl)-3-(2-tert-butyl-6-methyl-phenyl)-urea

3-Acetyl-benzenesulfonamide; 2-tert-Butyl-6-methyl-phenyl isocyanate. mp: 155.4-157.7°C.

0015401O.091599

EXAMPLE 55

1-(3-Acetyl-benzenesulfonyl)-3-(2-ethyl-6-isopropyl-phenyl)-urea

3-Acetyl-benzenesulfonamide; 2-Ethyl-6-isopropyl-phenyl isocyanate. mp: 127.1-128.5°C.

EXAMPLE 56

1-(3-Acetyl-benzenesulfonyl)-3-(2,6-diisopropyl-phenyl)-urea

3-Acetyl-benzenesulfonamide; 2,6-Diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 151.6-153.5°C.

EXAMPLE 57

1-(4-Acetyl-2,6-diisopropyl-phenyl)-3-(3,5-diacetyl-benzenesulfonyl)-urea

3,5-Diacetyl-benzenesulfonamide; 4-Acetyl-2,6-diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 154.0-156.4O°C.

EXAMPLE 58

4-[3-(3,5-Diacetyl-benzenesulfonyl)-ureido]-3,5-diisopropyl-benzamide

3,5-Diacetyl-benzenesulfonamide; 4-Isocyanato-3,5-diisopropyl-benzamide. mp: 198.5-199.8°C.

EXAMPLE 59

1-(4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl)-3-[3-(2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-ethyl)-benzenesulfonyl]-urea

3-(2,2,2-Trifluoro-1-hydroxy-ethyl)-benzenesulfonamide; 4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 129.6-131.5°C.

EXAMPLE 60

1-(4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl)-3-(3-trifluoroacetyl-benzenesulfonyl)-urea

3-Trifluoroacetyl-benzenesulfonamide; 4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 88.4-89.1°C.

EXAMPLE 61

1-(4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl)-3-[3-(1-hydroxy-2-methoxy-ethyl)-benzenesulfonyl]-urea

EP 0154010 • 091599

3-(1-Hydroxy-2-methoxy-ethyl)-benzenesulfonamide; 4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 108.7-109.2°C.

EXAMPLE 62

1-(4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl)-3-(3-methoxyacetyl-benzenesulfonyl)-urea

3-Methoxyacetyl-benzenesulfonamide; 4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 121.2-122.1°C.

EXAMPLE 63

4-[3-[3-(1-Hydroxy-ethyl)-benzenesulfonyl]-ureido]-3,5-diisopropyl-benzamide

3-(1-Hydroxy-ethyl)-benzenesulfonamide; 4-Isocyanato-3,5-diisopropyl-benzamide. mp: 204.6-205.9°C.

EXAMPLE 64

1-(4-Cyano-2,6-diisopropyl-phenyl)-3-[3-(1-hydroxy-ethyl)-benzenesulfonyl]-urea

3-(1-Hydroxy-ethyl)-benzenesulfonamide; 4-Cyano-2,6-diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 191.3-194.0°C.

EXAMPLE 65

1-(4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl)-3-[3-(1-hydroxy-2-methyl-propyl)-benzenesulfonyl]-urea

3-(1-Hydroxy-2-methyl-propyl)-benzenesulfonamide; 4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 152.3-153.0°C.

EXAMPLE 66

1-(4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl)-3-(3-isobutyryl-benzenesulfonyl)-urea

3-Isobutyryl-benzenesulfonamide; 4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 170.2-171.4°C.

EXAMPLE 67

1-(2,6-Diisopropyl-4-thiophen-3-yl-phenyl)-3-[3-(1-hydroxy-ethyl)-benzenesulfonyl]-urea

3-(1-Hydroxy-ethyl)-benzenesulfonamide; 2,6-Diisopropyl-4-thiophen-3-yl-phenyl isocyanate. mp: 137.0-139.4°C.

0154010.0915599

EXAMPLE 68

1-(2,6-Diisopropyl-4-thiophen-2-yl-phenyl)-3-[3-(1-hydroxy-ethyl)-benzenesulfonyl]-urea

3-(1-Hydroxy-ethyl)-benzenesulfonamide; 2,6-Diisopropyl-4-thiophen-2-yl-phenyl isocyanate. mp: 98.4-99.9°C.

EXAMPLE 69

1-(3,5-Diisopropyl-biphenyl-4-yl)-3-[3-(1-hydroxy-ethyl)-benzenesulfonyl]-urea

3-(1-Hydroxy-ethyl)-benzenesulfonamide; 4-Isocyanato-3,5-diisopropyl-biphenyl. mp: 127.4-128.6°C.

EXAMPLE 70

1-(4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl)-3-(8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-sulfonyl)-urea

8-Hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-sulfonamide; 4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 136.8-138.2°C.

EXAMPLE 71

1-(4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl)-3-(8-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-sulfonyl)-urea

8-Oxo-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-sulfonamide; 4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 180.0-182.4°C.

EXAMPLE 72

1-(4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl)-3-(8-hydroxyimino-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-sulfonyl)-urea

8-Hydroxyimino-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-sulfonamide; 4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 162.5-164.2°C.

EXAMPLE 73

1-(4-Bromo-2,6-diisopropyl-phenyl)-3-(8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-sulfonyl)-urea

8-Hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-sulfonamide; 4-Bromo-2,6-diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 164.0-165.8°C.

6015401D.091599

EXAMPLE 74

1-(2,6-Diisopropyl-phenyl)-3-(8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-sulfonyl)-urea

8-Hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-sulfonamide; 2,6-Diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 120.0-122.6°C.

EXAMPLE 75

1-(2,6-Diisopropyl-phenyl)-3-(8-hydroxyimino-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-sulfonyl)-urea

8-Hydroxyimino-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-sulfonamide; 2,6-Diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 139.2-140.0°C.

EXAMPLE 76

1-(4-Bromo-2,6-diisopropyl-phenyl)-3-(8-hydroxyimino-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-sulfonyl)-urea

8-Hydroxyimino-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-sulfonamide; 4-Bromo-2,6-diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 168.6-169.2°C.

EXAMPLE 77

1-(4-Bromo-2,6-diisopropyl-phenyl)-3-(8-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-sulfonyl)-urea

8-Oxo-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-sulfonamide; 4-Bromo-2,6-diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 208.0-208.8°C.

EXAMPLE 78

1-(2,6-Diisopropyl-phenyl)-3-(8-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-sulfonyl)-urea

8-Oxo-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalene-2-sulfonamide; 2,6-Diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 197.4-198.0°C.

EXAMPLE 79

3-[3-(4-Bromo-2,6-diisopropyl-phenyl)-ureidosulfonyl]-benzamide

3-Sulfonamido-benzamide; 4-Bromo-2,6-diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 180.0-180.6°C.

EP 0 515 410 B1 '09 1599

EXAMPLE 80

1-(4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl)-3-[3-(1,2-dihydroxy-ethyl)-benzenesulfonyl]-urea

3-(1,2-Dihydroxy-ethyl)-benzenesulfonamide; 4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 169.7-171.2°C.

EXAMPLE 81

3-[3-(2,6-Diisopropyl-phenyl)-ureidosulfonyl]-benzamide

3-Sulfonamido-benzamide; 2,6-Diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 182.3-184.1°C.

EXAMPLE 82

3-[3-(4-Bromo-2,6-diisopropyl-phenyl)-ureidosulfonyl]-N-methyl-benzamide

3-Sulfonamido-N-methyl-benzamide; 4-Bromo-2,6-diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 243.8-245.1°C.

EXAMPLE 83

3-[3-(2,6-Diisopropyl-phenyl)-ureidosulfonyl]-N-methyl-benzamide

3-Sulfonamido-N-methyl-benzamide; 2,6-Diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 236.2-237.2°C.

EXAMPLE 84

1-(5-Acetyl-2-bromo-benzenesulfonyl)-3-(4-bromo-2,6-diisopropyl-phenyl)-urea

5-Acetyl-2-bromo-benzenesulfonamide; 4-Bromo-2,6-diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 177.2-179.1°C.

EXAMPLE 85

1-[2-Chloro-5-(1-hydroxy-ethyl)-benzenesulfonyl]-3-(2,6-diisopropyl-phenyl)-urea

2-Chloro-5-(1-hydroxy-ethyl)-benzenesulfonamide; 2,6-Diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 154.0-156.0°C.

EXAMPLE 86

1-[2-Chloro-5-(1-hydroxy-ethyl)-benzenesulfonyl]-3-(4-bromo-2,6-diisopropyl-phenyl)-urea

2-Chloro-5-(1-hydroxy-ethyl)-benzenesulfonamide; 4-Bromo-2,6-diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 144.3-146.2°C.

0015401 .0915599

EXAMPLE 87

1-[2-Chloro-5-(1-hydroxyimino-ethyl)-benzenesulfonyl]-3-(2,6-diisopropyl-phenyl)-urea

2-Chloro-5-(1-hydroxyimino-ethyl)-benzenesulfonamide; 2,6-Diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 156.6-158.0°C.

EXAMPLE 88

1-[2-Chloro-5-(1-hydroxyimino-ethyl)-benzenesulfonyl]-3-(4-bromo-2,6-diisopropyl-phenyl)-urea

2-Chloro-5-(1-hydroxyimino-ethyl)-benzenesulfonamide; 4-Bromo-2,6-diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 185.0-186.2°C.

EXAMPLE 89

1-(5-Acetyl-2-chloro-benzenesulfonyl)-3-(2,6-diisopropyl-phenyl)-urea

5-Acetyl-2-chloro-benzenesulfonamide; 2,6-Diisopropyl-phenyl isocyanate. mp 180.7-182.3°C.

EXAMPLE 90

1-(5-Acetyl-2-chloro-benzenesulfonyl)-3-(4-bromo-2,6-diisopropyl-phenyl)-urea

5-Acetyl-2-chloro-benzenesulfonamide; 4-Bromo-2,6-diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 175.2-176.5°C.

EXAMPLE 91

3-[3-(2,6-Diisopropyl-phenyl)-ureidosulfonyl]-N,N-dimethyl-benzamide

3-Sulfonamido-N,N-dimethyl-benzamide; 2,6-Diisopropyl-phenyl isocyanate. mp 211.8-212.6°C.

EXAMPLE 92

3-[3-(4-Bromo-2,6-diisopropyl-phenyl)-ureidosulfonyl]-N,N-dimethyl-benzamide

3-Sulfonamido-N,N-dimethyl-benzamide; 4-Bromo-2,6-diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 225.7-227.6°C.

EXAMPLE 93

1-(2,6-Diisopropyl-phenyl)-3-(3-formyl-benzenesulfonyl)-urea

0015401D .091599

3-Formyl-benzenesulfonamide; 2,6-Diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 108.3-109.0°C.

EXAMPLE 94

1-(2,6-Diisopropyl(hydroxyimino-methyl)-benzenesulfonyl]-urea

3-(Hydroxyimino-methyl)-benzenesulfonamide; 2,6-Diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 107.0-108.1°C.

EXAMPLE 95

1-(2,6-Diisopropyl-phenyl)-3-[3-(1-methoxyimino-ethyl)-benzenesulfonyl]-urea

3-(1-Methoxyimino-ethyl)-benzenesulfonamide; 2,6-Diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 164.9-165.9°C.

EXAMPLE 96

1-[3-(1-Benzyloxyimino-ethyl)-benzenesulfonyl]-3-(2,6-diisopropyl-phenyl)-urea

3-(1-Benzyloxyimino-ethyl)-benzenesulfonamide; 2,6-Diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 136.5-139.0°C.

EXAMPLE 97

1-(2,6-Diisopropyl-phenyl)-3-[3-(1-ethoxyimino-ethyl)-benzenesulfonyl]-urea

3-(1-Ethoxyimino-ethyl)-benzenesulfonamide; 2,6-Diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 156.9-158.4°C.

EXAMPLE 98

(1-{3-[3-(2,6-Diisopropyl-phenyl)-ureidosulfonyl]-phenyl}-ethylideneaminooxy)-acetic acid

3-Sulfonamido-phenyl-(1-ethylideneaminooxy)-acetic acid; 2,6-Diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 107.1-107.7°C.

EXAMPLE 99

1-(2,6-Diisopropyl-phenyl)-3-[3-(1-hydroxyimino-ethyl)-benzenesulfonyl]-urea

3-(1-Hydroxyimino-ethyl)-benzenesulfonamide; 2,6-Diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 131.0-132.6°C.

EXAMPLE 100

0154010 .091599

1-(2,6-Diisopropyl-phenyl)-3-(3-methanesulfonyl-benzenesulfonyl)-urea

3-Methanesulfonyl-benzenesulfonamide; 2,6-Diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 99.5-100.6°C.

EXAMPLE 101

1-(2,6-Diisopropyl-phenyl)-3-(3-methanesulfinyl-benzenesulfonyl)-urea

3-Methanesulfinyl-benzenesulfonamide; 2,6-Diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 217.4-221.0°C.

EXAMPLE 102

3-[3-(2,6-Diisopropyl-phenyl)-ureidosulfonyl]-benzenesulfonamide

3-Sulfonamido-benzenesulfonamide; 2,6-Diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 131.4-133.5°C.

EXAMPLE 103

1-(4-Bromo-2,6-diisopropyl-phenyl)-3-(3-formyl-benzenesulfonyl)-urea

3-Formyl-benzenesulfonamide; 4-Bromo-2,6-diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 127.2-128.6°C.

EXAMPLE 104

1-[3-(2-Acetyl-phenoxymethyl)-benzenesulfonyl]-3-(2,6-diisopropyl-phenyl)-urea

3-(2-Acetyl-phenoxymethyl)-benzenesulfonamide; 2,6-Diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 124.2-125°C.

EXAMPLE 105

1-[3-(1-Amino-ethyl)-benzenesulfonyl]-3-(2,6-diisopropyl-phenyl)-urea hydrochloride

3-(1-Amino-ethyl)-benzenesulfonamide hydrochloride; 2,6-Diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 210.6-212.9°C.

EXAMPLE 106

1-(2,6-Diisopropyl-phenyl)-3-(3-furan-2-yl-benzenesulfonyl)-urea

3-Furan-2-yl-benzenesulfonamide; 2,6-Diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 196.6-198.0°C.

0015401D.091599

EXAMPLE 107

1-(2,6-Diisopropyl-phenyl)-3-(4-furan-2-yl-benzenesulfonyl)-urea

4-Furan-2-yl-benzenesulfonamide; 2,6-Diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 201.5-202.7°C.

EXAMPLE 108

1-(1,2,3,5,6,7-Hexahydro-s-indacen-4-yl)-3-[4-(1-hydroxyimino-ethyl)-thiophene-2-sulfonyl]-urea

4-(1-Hydroxyimino-ethyl)-thiophene-2-sulfonamide; 4-Isocyanato-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacene. mp: 261.8-266.1°C.

EXAMPLE 109

1-(4-Acetyl-thiophene-2-sulfonyl)-3-(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)-urea

4-Acetyl-thiophene-2-sulfonamide; 4-Isocyanato-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacene. mp: 270.2-272.3°C.

EXAMPLE 110

1-(1,2,3,5,6,7-Hexahydro-s-indacen-4-yl)-3-[5-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-thiophene-3-sulfonyl]-urea

5-(1-Hydroxy-1-methyl-ethyl)-thiophene-3-sulfonamide; 4-Isocyanato-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacene. mp: 149.5-154.8°C.

EXAMPLE 111

1-(2,6-Diisopropyl-phenyl)-3-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-thiophene-2-sulfonyl]-urea

4-(1-Hydroxy-1-methyl-ethyl)-thiophene-2-sulfonamide; 2,6-Diisopropyl-phenyl isocyanate. mp = 124.6-127.4°C.

EXAMPLE 112

1-(2,6-Diisopropyl-phenyl)-3-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-furan-2-sulfonyl]-urea

4-(1-Hydroxy-1-methyl-ethyl)-furan-2-sulfonamide; 2,6-Diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 121.3-126.4°C.

EXAMPLE 113

EP 0 154 010 B1 09 15 99

1-(1,2,3,5,6,7-Hexahydro-s-indacen-4-yl)-3-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-thiophene-2-sulfonyl]-urea

4-(1-Hydroxy-1-methyl-ethyl)-thiophene-2-sulfonamide; 4-Isocyanato-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacene. mp: 133.1-134.0°C.

EXAMPLE 114

1-(1,2,3,5,6,7-Hexahydro-s-indacen-4-yl)-3-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-furan-2-sulfonyl]-urea

4-(1-Hydroxy-1-methyl-ethyl)-furan-2-sulfonamide; 4-Isocyanato-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacene. mp: 153.8-154.4°C.

EXAMPLE 115

1-(8-Chloro-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)-3-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-furan-2-sulfonyl]-urea

4-(1-Hydroxy-1-methyl-ethyl)-furan-2-sulfonamide; 4-Chloro-8-isocyanato-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacene. mp: 163.7°C (decomposed).

EXAMPLE 116

1-(4-Formyl-furan-2-sulfonyl)-3-(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)-urea

4-Formyl-furan-2-sulfonamide; 4-Isocyanato-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacene. mp: 281.3-284.1°C.

EXAMPLE 117

1-(1,2,3,5,6,7-Hexahydro-s-indacen-4-yl)-3-(4-hydroxymethyl-thiophene-2-sulfonyl)-urea

4-Hydroxymethyl-thiophene-2-sulfonamide; 4-Isocyanato-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacene. mp: 273.9-275.8°C.

EXAMPLE 118

1-(4-Formyl-thiophene-2-sulfonyl)-3-(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)-urea

4-Formyl-thiophene-2-sulfonamide; 4-Isocyanato-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacene. mp: 146.3-148.9°C.

EXAMPLE 119

0154010.091599

1-(4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl)-3-[4-(1-hydroxyimino-ethyl)-thiophene-2-sulfonyl]-urea

4-(1-Hydroxyimino-ethyl)-thiophene-2-sulfonamide; 4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 184.7-187.8°C.

EXAMPLE 120

1-(4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl)-3-[5-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-furan-2-sulfonyl]-urea

5-(1-Hydroxy-1-methyl-ethyl)-furan-2-sulfonamide; 4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 116.0-117.9°C.

EXAMPLE 121

1-(4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl)-3-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-furan-2-sulfonyl]-urea

4-(1-Hydroxy-1-methyl-ethyl)-furan-2-sulfonamide; 4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 127.4-129.2°C.

EXAMPLE 122

1-(4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl)-3-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-thiophene-2-sulfonyl]-urea

4-(1-Hydroxy-1-methyl-ethyl)-thiophene-2-sulfonamide; 4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 131.2-133.6°C.

EXAMPLE 123

1-(4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl)-3-[5-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-thiophene-2-sulfonyl]-urea, sodium salt

5-(1-Hydroxy-1-methyl-ethyl)-thiophene-2-sulfonamide; 4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl isocyanate. mp: 270.3-271.9°C.

EXAMPLE 124

1-(4-[1,3]Dioxolan-2-yl-thiophene-2-sulfonyl)-3-(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)-urea

4-[1,3]Dioxolan-2-yl-thiophene-2-sulfonamide; 4-Isocyanato-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacene. mp: 224.7-226.6°C.

6015401D .D 1599

EXAMPLE 125

1-(4-[1,3]Dioxolan-2-yl-furan-2-sulfonyl)-3-(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)-urea

4-[1,3]Dioxolan-2-yl-furan-2-sulfonamide; 4-Isocyanato-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacene. mp: 183.5°C (decomposition).

EXAMPLE 126

1-[3-(4,5-Dihydro-1H-imidazol-2-yl)-benzenesulfonyl]-3-(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)-urea

3-(4,5-Dihydro-1H-imidazol-2-yl)-benzenesulfonamide; 4-Isocyanato-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacene. mp: 241.0°C (decomposition).

EXAMPLE 127

1-(1H-Benzoimidazole-5-sulfonyl)-3-(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)-urea

1H-Benzoimidazole-5-sulfonamide; 4-Isocyanato-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacene. mp: 239.0°C (decomposition).

EXAMPLE 128

1-(1,2,3,5,6,7-Hexahydro-s-indacen-4-yl)-3-[3-(1-hydroxyimino-ethyl)-benzenesulfonyl]-urea

3-(1-Hydroxyimino-ethyl)-benzenesulfonamide; 4-Isocyanato-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacene. mp: 249.8°C (decomposition).

EXAMPLE 129

1-(4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl)-3-[3-tert-butylsulfamoyl-benzenesulfonyl]urea

Benzene-1,3-disulfonic acid amide tert-butyl-amide; 5-Chloro-2-isocyanto-1,3-diisopropyl-benzene.

EXAMPLE 130

1-(4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl)-3-[3-sulfamoyl-benzenesulfonyl]-urea

Using a procedure similar to that of Preparation G, from 200 mg (0.38 mmole) of 1-(4-chloro-2,6-diisopropyl-phenyl)-3-[3-tert-butylsulfamoyl-benezenesulfonyl]-urea, there was obtained 92 mg of the titled compound as a white solid. mp: 172-177°C.

EXAMPLE 131

60154010 .091599

Ethyl 2-(chlorosulfonyl)-4-furoate:

In a four necked one liter flask with mechanical stirring and a nitrogen atmosphere was placed ethyl 3-furoate (50g, 0.357 moles) and methylene chloride (500 ml). This was cooled to - 10°C and chlorosulfonic acid (24.92 ml, 0.375 moles) was added dropwise over five minutes. The temperature rose to - 6°C. The cooling bath was removed and the reaction was allowed to warm slowly to room temperature. The reaction was stirred for 72 hours at which time it consisted of a green solution with a white solid slurry. This was cooled to - 10°C and pyridine (31.7 ml, 0.393 moles) was added dropwise. This caused an exotherm which was controlled by the rate of addition with the temperature below 0°C. After this addition, the reaction was a thick slurry. After cooling to -8°C, phosphorous pentachloride (PCl_5) (81.74g, 0.393 moles) was added in 15 g portions over a ten minute period. After stirring for 30 minutes cold, the bath was removed and the reaction was allowed to warm to room temperature. The mixture was stirred overnight.

The reaction mixture was transferred to an addition funnel and added dropwise to water(IL) with stirring at room temperature. During the addition, the temperature rose to 38°C due to the hydrolysis of ($POCl_3$). The addition took 1.5 hours and the mixture was stirred for 45 minutes to assure complete hydrolysis. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with methylene chloride (75 ml). The combined organics were washed with water and dried over sodium sulfate. The solution was filtered and evaporated in vacuo to provide the sulfonyl chloride as an oil, 67.8 g, 80% yield. This was suitable as is for use in the next reaction. ^{1}HNMR of Ethyl 2-(chlorosulfonyl)-4-furoate ($CDCl_3$, 400 MHZ) δ 8.21 (s, 1), 7.59 (s, 1), 4.35 (q, 2), 1.36 (t, 3), ^{13}CMR ($CDCl_3$, 400 MHZ) δ 160.5, 151.4, 150.7, 121.6, 118.1, 61.7, 14.2.

EXAMPLE 132

Ethyl 4-furoate-2-sulfonic acid:

Ethyl 3-furoate (13.5 ml, 0.1 moles) was dissolved in methylene chloride (150 ml) and stirred under nitrogen while being cooled to -10°C. Chlorosulfonic acid (8.3 ml, 0.125 moles) in methylene chloride (25 ml) was added dropwise over 15 minutes. The reaction was warmed to room temperature and stirred overnight. The precipitated, white solid was collected under nitrogen and washed with fresh methylene chloride. This was transferred rapidly to a round bottom flask (the material was hygroscopic) and dried under high vacuum. The yield of hygroscopic white solid was 14.1 g, 64%.

When this material was dissolved in ethyl acetate and dried over sodium sulfate, the sodium salt was isolated as a white solid, mp 220°C (sinters) 245-248°C(dec.) IR (DRIFTS) 3507,

0154010 - 091599

3459, 3155, 3127, 1731, 1712, 1262, 1231, 1205 CM^{-1}). ^{1}HMR (D_2O, 300 MHZ) δ 8.19 (s, 1), 7.10 (s, 1), 4.27 (q, 2), 1.30 (t,3). ^{13}CMR (D_2O, 300 MHZ) δ 164.4, 152.9, 149.8, 119.6, 110.5, 62.2, 13.4. Analysis Calcd for $C_7H_7O_6SNa$ 0.5 H2O: C, 33.46; H, 3.21; S, 12.76; Na, 9.15. Found: C, 33.77; H, 3.00; Na, 8.97; S, 12.49.

EXAMPLE 133

Ethyl 4-furoate-2-sulfonic acid (0.5 g, 2.77 mmoles) was added to (4 ml) pyridine under nitrogen. The sulfonic acid dissolved and then a precipitate formed. The slurry was diluted with ether (18 ml) and stirred. The solid salt was collected, washed with ether and dried. The yield of the pyridinium salt was 0.6 g, 91%, mp 145 -146°C IR (DRIFTS) 1726, 1289,1259, 1198, 1170, 1134, 1028 CM^{-1}, ^{1}HMR (D_2O, 300 MHz) δ 8.70 (d, 2), 8.54 (t, 1), 8.11 (s, 1), 7.99 (t, 2), 6.99 (s, 1), 4.20 (q, 2), 1.23 (t, 3). ^{13}CMR (D_2O, 400 Mhz) δ 167.0, 156.0, 152.4, 150.0, 143.9, 130.3, 122.3, 113.1, 64.9, 16.2. Analysis Calcd for $C_{12}H_{13}NO_6S$: C, 48.15 H, 4.38; N, 4.68; S, 10.71. Found: C, 48.07; H, 4.33; N, 4.70; S, 10.71.

EXAMPLE 134

Ethyl 2-(sulfonamide)-4-furoate:

Ammonium bicarbonate (89.93 g, 1.137 moles) was dissolved in water (1.5 L). This caused the temperature to fall to 17.5 °C. This was stirred while a solution of sulfonyl chloride (67.8 g, 0.284 moles) in acetone (500 ml) was added dropwise over 16 minutes. During the addition, the temperature rose to 25 °C. After 65 minutes, thin layer chromatography (tlc) indicated that the reaction was complete (silica gel, 4:1 hexanes: ethyl acetate). Ethyl acetate (500 ml) was added and the pH was lowered to 2.0 with conc. hydrochloric acid (HCl) added dropwise (appr. 53 ml). The layers were separated and the aqueous layer was saturated with sodium chloride (NaCl) and extracted with ethyl acetate. The combined organics were washed with brine and dried over sodium sulfate. The extract was concentrated to about 175 ml and passed through a pad of silica gel which was washed thoroughly with ethyl acetate (final volume 650 ml). The ethyl acetate was removed in vacuo and the residue was taken up in hot ethyl acetate (150 ml) and filtered to remove a haze. This was concentrated to ca. 100 ml and hexanes (250 ml) was added dropwise. The resulting slurry was stirred for 30 minutes, then collected and washed with hexanes/ethyl acetate (4:1). The sulfonamide was air dried. 39.9 g, 64% yield. mp 131-132.5 °C. IR (DRIFTS) 3340, 3261, 3150, 1697, 1579, 1561, 1364, 1219, 1195 cm^{-1}. ^{1}HNMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8.62 (s, 1), 7.94 (s, 2, NH_2), 4.25 (q, 2), 1.27 (t, 3). ^{13}CMR (DMSO-d_6, 300

0154010 .091599

MHz) δ 161.7, 153.9, 150.8, 120.0, 112.0, 61.2, 14.5. Analysis Calcd for $C_7H_9NO_5S$: C, 38.35; H, 4.14; N, 6.39; S, 14.62. Found: C, 38.42; H, 4.08; N, 6.31; S, 14.70.

EXAMPLE 135

4-(1-Hydroxy-1-methyl -ethyl)-furan-2-sulfonamide:

The sulfonamide ester of Example IV (25 g, 0.114 moles) was dissolved in dry tetrahydrofuran (1 L) under nitrogen. The solution was cooled to -10°C and stirred while methyl magnesium chloride (171 ml, 3 M in tetrahydrofuran) was added dropwise over 5 minutes to give a clear solution. The cooling bath was removed and the reaction allowed to warm to room temperature. During the warm-up the reaction mixture thickened and then became more fluid. After six hours TLC showed that reaction was complete. The reaction was cooled to -5°C and treated with a solution of ammonium chloride (137.4 g in 700 ml of water). The initial quench caused some exotherm and gas emission during the first 50 ml. The remaining solution was added quickly. After the quench was complete, a clear solution resulted. Ethyl acetate (500 ml) was added and the layers were separated. The aqueous layer was extracted a second time with ethyl acetate (500 ml). The combined organics were washed with brine and dried over sodium sulfate. The solution was filtered and concentrated to low volume. Isopropyl ether(IPE) was added and the solution was concentrated again. During the process, the product was an oil, then solidified. More IPE was added and the slurry was stirred 3 hours. The solid was collected and the filtrate was evaporated to a solid. The solid from the filtrate was triturated with methylene chloride to provide more of the desired product which was combined with the IPE solid and triturated with methylene chloride to afford the sulfonamide alcohol 4-(1-hydroxyl-1-methyl-ethyl-)furan-2-sulfonamide as a solid, 19.98 g, 85% yield. mp 92 (sintered) 99.5-101.5°C. ^{1}HNMR (DMSO-d_6, 300 Mhz) δ 151.7, 140.3, 136.6, 112.1, 66.6, 31.0. Analysis Calcd for $C_7H_{11}NO_4S$: C, 40.96; H, 5.40; N.6.82; S, 15.62. Found: C, 40.73; H, 5.14; N, 6.82; S, 15.53.

4-Acetyl-furan-2-sulfonamide:

From the filtrates of this reaction were isolated small amounts of 4-acetyl-furan-2-sulfonamide as a by product. mp 135-6°C. IR (DRIFTS) 333, 3228, 3144, 1671, 1572, 1355, 1177, 1129 cm^{-1}. ^{1}HNMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 8.77 (s, 1) 7.93 (s, 2), 7.13 (s, 1), 2.44 (s, 3). ^{13}CMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 192.3, 151.5, 128.2, 110.8, 28.3. Analysis Calcd for $C_6H_7NO_4S$: C, 38.09; H, 3.73; N, 7.40: S. 16.95. Found: C, 38.30; H, 3.63; N, 7.36; S, 16.94.

0154010 .0 1599

Example 136

Sodium salt of 1-(1,2,3,5,6,7-Hexahydro-s-indacen-4-yl)-3-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-furan-2-sulfonyl]-urea:

The sulfonamide (5 g, 0.0244 mole) was dissolved in tetrahydrofuran (THF) (50 ml) under nitrogen atmosphere. Solid sodium methoxide (1.32 g, 0.0244 mole) was added in one portion. This caused a suspension to form and the color turned to light brown (a small amount of an oily solid is sometimes seen at this point). This mixture was stirred for several hours. The isocyanate (4.77 g, 0.0244 mole) was added as an neat oil. The sodium salt suspension mostly went into solution as the isocyanate was added and a new precipitate formed. After thirty minutes, the reaction still contained a little gummy solids from the sodium methoxide addition. The reaction mixture was heated to reflux for four hours, was cooled to room temperature and the crude sodium salt of substituted sulfonyl urea derivatives of U.S. Patent Application 60/036,979 was collected and washed with fresh thf. The solids were dried under nitrogen and then under high vacuum. The crude weight was 10.66 g, > 100%. NMR showed this was the thf solvate.

The crude sodium salt (5 g, 0.0106 mole) was dissolved in hot isopropanol (100 ml). The solution was filtered through celite and the celite cake was washed with hot isopropanol (2 X 40 ml). The filtrate was concentrated to 30 – 35 ml and the solids which precipitated were granulated for 30 minutes at RT, then cooled in an ice water bath. The solids were collected and washed with cold isopropanol. After drying in vacuo, the solids weighed 4.9 g. NMR in D_2O gave a clear solution and showed the presence of the isopropanol solvate.

Example 137

Alternative preparation of sodium salt of 1-(1,2,3,5,6,7-Hexahydro-s-indacen-4-yl)-3-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-furan-2-sulfonyl]-urea:

A 500 ml three necked flask was equipped with a magnetic stirrer, a thermometer, and two addition funnels. To the flask under a nitrogen atmosphere was added dry acetonitrile (100 ml), di-t-butyl dicarbonate (30.52 g, 0.14 mole). A solution of dimethylaminopyridine (1.83 g, 0.015 mole) in acetonitrile (25 ml) was added over 3.5 minutes. A slight exotherm of 2 degrees was seen. After stirring for two minutes, a solution of 4-amino-s-hydrindacene (17.1 g, 0.0988 mole) in acetontrile (100 ml) was added over six minutes . After the addition was complete, the reaction mixture was stirred at room temperature (RT) for 25 minutes. This mixture was added to a slurry of the preformed sodium salt of 4-(1-Hydroxy-1-methyl-ethyl)-furan-2-sulfonamide (23.3 g, 0.098 mole; prepared by addition of one equiv. of sodium methoide to the sulfonamide in methanol solution followed by

0154010 .091599

evaporation) in acetontrile (50 ml). The intiial reaction flask was washed with 2 x 40 of acetontrile to aid the complete transfer. The combined reaction mixture was stirred at RT overnight. The reaction mixture was heated to a gentle reflux for 1.5 hours to help insure complete reaction. The reaction slurry was cooled to room temperature (RT) and the solids collected and washed with acetonitrile and dried in vacuo to give 30.4 g of crude sodium salt. The sodium salt was triturated with ethyl acetate and recovered by filtration. The sodium salt (10.25 g, 0.02213 mole, corrected for ethyl acetate content) was dissolved in water (150 ml) and treated with a small amount of Darco. The solution was filtered through a millipore filter. The aqueous filtrate was acidified with 2N Hcl to precipitate the free sulfonylurea. The product was collected by filtration, washed with water and dried in dried. The yield was 8.33 g, 81%.

6015400.09159

EXAMPLE 138

Synthesis of [^{14}C]-1-(4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl)-3-[2-fluoro-5-oxiranylbenzenesulfonyl]-urea and [^{14}C]-1-(1,2,3,5,6,7-Hexahydro-s-indacen-4-yl)-3-[2-fluoro-5-oxiranylbenzenesulfonyl]-urea. [^{14}C]-labeled derivatives were prepared by coupling 2-fluoro-5-oxiranyl-benzenesulfonamide with [^{14}C]4-isocyanato-1,2,3,5,6,7-hexahydro-5-indacene and [^{14}C]-5-chloro-2-isocyanato-1,3-diisopropyl-benzene using sodium hydride in tetrahydrofuran. The labeled isocyanates were prepared by reaction of ^{14}C-phosgene with either 4-chloro-2,6-diisopropyl-phenylamine or 1,2,3,5,6,7-hexahydro-5-indacen-4-ylamine and triethylamine in tetrahydrofuran or toluene as shown in Scheme 1.

The synthesis of 2-fluoro-5-oxiranyl-benzenesulfonamide is is accomplished using a Dean-Stark distillation of a toluene solution of commercially available 1-(3-bromo-4-fluoro-phenyl)-ethanone I, ethylene glycol and a trace of p-toluenesulfonic acid to give 2-(3-bromo-4-fluoro-phenyl)-2-methyl-(1,3)dioxolane. Successive treatment of 2-(3-bromo-4-fluoro-phenyl)-2-methyl-(1,3)dioxolane with n-butyllithium in tetra-hydrofuran at -78°C, sulfur dioxide, N-chlorosuccinimide in dichloromethane and aqueous ammonium hydroxide gave 2-fluoro-5-(2-methyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-benzenesulfonamide. Bromination of 2-fluoro-5-(2-methyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-benzenesulfonamide with phenyltrimethyl-ammonium tribromide in acetronitrile gave 5-(2-bromomethyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-2-fluoro-benzenesulfonamide which was treated with aqueous hydrochloric acid in dioxane to give 5-bromoacetyl-2-fluoro-benzenesulfonamide. Reduction of 5-bromoacetyl-2-fluoro-benzenesulfonamide with sodium borohydride in methanol, followed by treatment with dilute sodium hydroxide gave the desired product.

EXAMPLE 139

2-(3-Bromo-4-fluoro-phenyl)-2-methyl-(1,3)dioxolane. A solution of 25 g (0.115 mole) of 1-(3-bromo-4-fluoro-phenyl)-ethanone (Fluorochem), 20 mL (0.345 mole) of ethylene glycol and a trace of p-toluenesulfonic acid in 200 mL of toluene was heated at reflux for 12 hrs with Dean-Stark separation of water. The reaction was cooled to room temperature, washed with a dilute sodium bicarbonate solution, dried over Na_2SO_4 and the solvent was evaporated to give 30 g of the desired product (100%) as an oil · TLC:CH_2Cl_2 single spot material R_f 0.040. · ^{1}H-NMR (300 MHz DMSO-D_6) d: (1.52, s, 3H), (3.67, m, 2H), (3.95, m, 2H), (7.34, m, 1H), (7.40, m, 1H), 7.63, m, 1H).

EXAMPLE 140

2-Fluoro-5(2-methyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-benzenesulfonamide. n-BuLi [1.6 M in hexane, 50 mL (0.08 mole)] was added dropwise to a solution of 20.88 g (0.08 mole) of 2-(3-bromo-4-fluoro-phenyl)-2-methyl-(1,3)dioxolane in 200 mL tetrahydrofuran at -78°C. After stirring for 2 hrs at -78°C, SO_2 was bubbled in for 15 min. The reaction was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. A solution of 10.8 g (0.08 mole) of NCS in 150 mL of CH_2Cl_2 was added and the reaction stirred for 1 hr. The volatiles were evaporated *in vacuo*, and the brown residue was slurried with CH_2Cl_2 and filtered. The filtrate was treated with 200 mL of 30% NH_4OH and stirred for 3 hrs. The CH_2Cl_2 layer was separated, dried over Na_2SO_4 and evaporated. The residue was triturated with CH_2Cl_2 and filtered to give 8.1 g ofthe desired product (77%); mp 149-150°C · TLC: CH_2Cl_2/MeOH::9/1 single-spot material R_f 0.5 · ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-D_6) d: (1.60, s, 3H), (3.70, m, 2H), (4.05, m, 2H), (7.41, t, 1H), (7.71, broad s, 3H), (7.84, dd, 1H).

EXAMPLE 141

5-(2-bromomethyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-2-fluoro-benzenesulfonamide. A solution of 8.4 g (0.0225 mole) of phenyltrimethylammonium tribromide in 20 mL of CH_3CN was added dropwise to a solution of 5.2 g (0.022 mole) 2-fluoro-5(2-methyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-benzenesulfonamide in 100 mL of CH_3CN. The reaction was stirred at room temperature for 1 hr. The solvent was evaporated *in vacuo*. The residue was dissolved in EtOAc, washed with water, dried over Na_2SO_4 and evaporated. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with CH_2Cl_2/Et_2O::9/1 to give 4.6 g of the desired product (62%) as an oil · CH_2Cl_2/Et_2O::9/1 single-spot material R_f 0.30 · ^{1}H NMR (300 MHz $CDCl_3$) d: (3.68, s, 2H), (3.80,m , 2H), (4.21, m, 2H), 5.15, broad s, 2H), (7.26, t, 1H), (7.75, m, 1H), 8.15, dd, 1H).

0154010 · 0 1559

EXAMPLE 142

5-Bromoacetyl-2-fluoro-benzenesulfonamide. A solution of 1.5 g (4.4 mmol) of 5-(2-bromomethyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-2-fluoro-benzenesulfonamide in 50 mL of dioxane and 10 mL of 2N HCl was heated at reflux for 5 hrs then cooled to room temperature. The solvent was evaporated *in vacuo* and the residue was dissolved in EtOAc, washed with H_2O, and dried over Na_2SO_4. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with EtOAc to give 900 mg of material which was recrystallized from MeOAc to give 700 mg of the desired product (54%); mp 153-158°C · TLC: CH_2Cl_2/Et_2O::7/3 single-spot material R_f 0.60 · ^1H NMR (300 MHz DMSO-D_6) d: (5.20, s 2H), (7.63, t, 1H), (7.86, broad s, 2H), (8.32, m, 2H).

EXAMPLE 143

2-Fluoro-5-oxiranyl-benzenesulfonamide. A solution of 0.5 g (1.7 mmol) of 5-bromoacetyl-2-fluoro-benzenesulfonamide in 20 mL MeOH was cooled to 0°C. $NaBH_4$ 26 mg (0.67 mmol) was added and the reaction was stirred at 0°C for 15 min. 4 mL of 1N NaOH was added and the reaction was stirred at 0°C for 4 hrs. The reaction was adjusted to pH 6 by addition of dilute HCl. The volatiles were evaporated and the residue dissolved in EtOAc, washed with H_2O, dried over Na_2SO_4 and evaporated. The product was purified by column chromatography on silica gel eluting with CH_2Cl_2/MeOH::9/1 to give 180 mg of the desired product (48%); mp 100-103°C · TLC:CH_2Cl_2/MeOH::9/1 single-spot material R_f 0.65 · ^1H-NMR (300 MHz DMSO-D_6) d: (2.82, m, 1H), (3.14, m, 1H), (4.06, m, 1H), (7.40, t, 1H), (7.56, m, 1H), (7.66, m, 3H).

EXAMPLE 144

4-Chloro-2-isocyanato-1,3-diisopropyl-benzene (non-labeled). To a solution of 8.9 g (0.042 mole) of 4-chloro-2,6-diisopropyl-phenylamine (which is prepared in quantitative yield by treatment of commercially available 2,6-diisopropylamine with N-chlorosuccinimide and N,N-dimethylformamide) and 4.66 g (0.046 mole) of triethylamine in 125 mL of tetrahydrofuran was added 23.8 mL (0.046 mole) of a 1.93 M solution of phosgene in toluene. The reaction was stirred at room temperature for 15 min, then at 70°C for 15 min. The solvents were evaporated *in vacuo*. The residue was dissolved in hexane and purified on a plug of silica gel eluting with 10% CH_2Cl_2/hexane to give 9.45 g of the desired product (95%) as an oil · TLC:Hex/ CH_2Cl_2::2/1 single spot material R_f 0.70 · ^1H-NMR (300 MHz $CDCl_3$) d: (1.20, d, 12H), (3.19, septet, 2H), (7.06, s, 2H). (2.13, t, 4H), (2.85, m, 8H), (6.93, s, 1H).

0154010 .091599

EXAMPLE 145

4-Isocyanato-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacene (non-labeled). To a solution of 1.77 g (0.01 mole) of 1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-ylamine (Vejdelek et al. *Coll. Czech Chem. Comm.* 42: 3094 (1977) and 1.11 g (0.011 mole) of triethylamine in 25 mL of tetrahydrofuran was added 5.7 mL (0.011 mole) of a 1.93 M solution of phosgene in toluene. The reaction was stirred at room temperature for 15 min and at 70°C for 15 min. The solvents were evaporated *in vacuo*. The residue was dissolved in hexane and purified on a plug of silica gel eluting with 10% CH_2Cl_2/hexane to give 1.79 g of the desired product (90%); mp 40-41°C TLC:Hex/ CH_2Cl_2::2/1 single-spot material R_f 0.70 · ^{1}H-NMR (300 MHz $CDCl_3$) d: (2.13, t, 4H), (2.85, m, 8H), (6.93, s, 1H).

EXAMPLE 146

1-(4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl)-3-[2-fluoro-5-oxiranylbenzene-sulfonyl]-urea (non-labeled). Sodium hydride [60% dispersion in mineral oil, 23 mg (0.57 mmol)] was added to a solution of 113 mg (0.52 mmol) of 2-fluoro-5-oxiranyl-benzenesulfonamide and 136 mg (0.57 mmol) of 4-chloro-2-isocyanato-1,3-diisopropyl-benzene in 10 mL of tetrahydrofuran. After stirring at room temperature for 3 hrs, the solvent was evaporated *in vacuo*. The residue was acidified with 2N HCl, then extracted with EtOAc. The EtOAc layer was dried over Na_2SO_4 and evaporated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel eluting with CH_2Cl_2/MeOH::9/1 to give 190 mg of the desired product (81%); mp 126-130°C · TLC:CH_2Cl_2/MeOH::9/1 single-spot material R_f .70 · ^{1}H-NMR (300 MHz DMSO-D_6) d: (0.97, m, 12H), (2.76, m, 1H), (2.93, m, 1H), (3.10, m, 1H), (4.05, m, 1H), (7.04, s, 2H), (7.35, m, 1H), (7.50, m, 1H), (7.77, m, 2H).

EXAMPLE 147

1-(1,2,3,5,6,7-Hexahydro-s-indacen-4-yl)-3-[2-fluoro-5-oxiranyl-benzenesulfonyl]-urea (non-labeled). Sodium hydride [60% dispersion in mineral oil, 30 mg (0.75 mmol)] was added to a solution of 148 mg (0.68 mmol) of 2-fluoro-5-oxiranyl-benzenesulfonamide and 150 mg (0.75 mmol) of 4-isocyanato-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacene. After stirring at room temperature for 12 hrs, the solvent was evaporated *in vacuo*. The residue was acidified with 2N HCl, then extracted with EtOAc. The EtOAc layer was dried over Na_2SO_4 and evaporated *in vacuo*. The residue was triturated with hexane and filtered to give 210 mg of the desired product (75%); mp 97-102°C · TLC:CH_2Cl_2/MeOH::9/1 single-spot material R_f .65 · ^{1}H-NMR (300 MHz DMSO-D_6) d: (1.96, m, 4H), (2.47, m, 4H), (2.74,

NY2 - 992139 1

0015401.0 · 091599

m, 5H), (3.11, m, 1H), (4.06, m, 1H), (6.90, s, 1H), (7.49, t, 1H), (7.61, m, 1H), (7.78, dd, 1H), (8.05, s, 1H).

EXAMPLE 148

[^{14}C]4-Chloro-2-isocyanato-1,3-diisopropyl-benzene. 4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenylamine hydrochloride (0.045 g, 0.18 mmol, 2 eq) was dispersed in ether, and triethylamine (57 mL, 0.41 mmol, 4.5 eq) was added. The solution was filtered through a cotton plug, and most of the ether evaporated *in vacuo*. The residual clear colorless oil was taken up in dry toluene (3 mL) and fitted to a vacuum manifold. The solution was degassed, cooled in a liquid nitrogen bath and evacuated. An ampoule containing [^{14}C]phosgene gas (5 mCi at 55 mCi/mmol) was fitted to the manifold, and the system evacuated. The manifold was then isolated from the pump, the ampoule broken, and the [^{14}C]phosgene allowed to vacuum transfer into the cooled reaction vessel. After 20 minutes, the cold bath was removed, and the reaction mixture warmed to room temperature. It was then backflushed with nitrogen and heated to 80°C for one hour, after which time, no starting material remained (radio-TLC). The mixture was cooled to room temperature, and concentrated *in vacuo*. The yellow oil was filtered through a small plug of silica gel (hexanes) to give 5 mCi of [^{14}C]5-chloro-2-isocyanto-1,3-diisopropylbenzene, >99% radiochemically pure by radio-TLC (hexanes).

0154010 - 093599

EXAMPLE 149

[^{14}C]4-isocyanto-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacene. [^{14}C]Phosgene (35 mCi at 57 mCi/mmol) as a solution in toluene (35 mL) was cooled to 0°C, and triethylamine (0.50 mL, 3.6 mmol, 6 eq) and 1,2,3,5,6,7-hexahydro-5-indacen-4-ylamine (0.17 g, 0.1 mmol, 1.6 eq) were added as a solution in toluene (2 mL). After 15 minutes, the reaction was removed from the ice bath and let warm to room temperature over 30 minutes after which time radio-TLC analysis indicated desired product was present in 93%. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*, and filtered through a plug of silica gel (hexanes). Significant white radioactive solid formed which did not dissolve in the hexanes. Concentration of the filtrate gave 9 mCi of [^{14}C]4-isocyanto-1,2,3,5,6,7-hexahydro-5-indacene, which was >99% pure by radio-TLC (hexanes).

EXAMPLE 150

[^{14}C]-1-(4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl)-3-[2-fluoro-5-oxiranylbenzenesulfonyl]-urea. The [^{14}C]5-chloro-2-isocyanto-1,3-diisopropylbenzene (1.08 mCi at 55 mCi/mmol)

and 2-fluoro-5-oxiranylbenzenesulfonamide (95 mg, 0.022 mmol, 1.1 eq) were dissolved in freshly distilled tetrahydrofuran and sodium hydride (2 mg) was added. After 5 minutes, radio-TLC indicated complete reaction. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*, dissolved in water (5 mL) and extracted with ether. The aqueous was then acidified with 2N HCl, and extracted with ethyl acetate. The combined ethyl acetate layers were dried, filtered, concentrated and the residue chromatographed (silica gel, EtOAc) to give 0.84 mCi of the desired compound (>99% pure radio-TLC, EtOAc).

EXAMPLE 151

[^{14}C]-1-(1,2,3,5,6,7-Hexahydro-s-indacen-4-yl)-3-[2-fluoro-5-oxiranylbenzenesulfonyl]-urea. [^{14}C]4-Isocyanto-1,2,3,5,6,7-hexahydro-5-indacene (0.9 mCi at 57 mCi/mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (5 mL), and 2-fluoro-5-oxiranylbenzenesulfonamide (4.2 mg, 0.19 mmol, 1.2 eq) was added, followed by sodium hydride (2 mg). After 15 minutes, no starting material remained by radio-TLC. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*, and the residue was dispersed in 0.2 M HCl (5 mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 5 mL). The combined organic layers were dried, filtered, concentrated and the residue chromatographed (EtOAc) to give 0.58 mCi of the desired compound (>99% pure by radio-TLC, EtOAc).

ICE Inhibitors Useful in the Invention

United States Patent Nos. 5,656,627, 5,847,135, 5,756,466, 5,716,929 and 5,874,424 disclose several classes of ICE inhibitor compounds characterized by hydrogen-bonding, hydrophobic, and electronegative moieties configured so as to bind to the ICE receptor site. These patents disclose generic combinations of the particular ICE inhibitors with inhibitors and antagonists of cytokines, but does not disclose or suggest the combination of an ICE and IL-1ra that provides the unexpected synergy of the compositions and methods of the present invention. One embodiment of the present invention provides for compositions and methods of treatment using compositions comprising IL-1ra and one or more ICE inhibitor compounds of United States Patent Nos. 5,656,627, 5,847,135, 5,756,466, 5,716,929 and 5,874,424. United States Patent Nos. 5,656,627, 5,847,135, 5,756,466, 5,716,929 and 5,874,424 are incorporated herein by reference in their entireties for all purposes as if fully set forth herein.

6015401D .091599

United States Patent No. 5,585,357 discloses a class of substituted pyrazole ICE inhibitors. One embodiment of the present invention provides for compositions and methods of treatment using compositions comprising an IL-1ra and one or more ICE inhibitor compounds of United States Patent No. 5,585,357. United States Patent No. 5,585,357 is incorporated herein by reference in its entirety for all purposes as if fully set forth.

United States Patent 5,434,248 discloses a class of peptidyl aldehyde ICE inhibitors. One embodiment of the present invention provides for compositions and methods of treatment using compositions comprising an IL-1ra and one or more ICE inhibitor compounds of United States Patent No. 5,434,248. United States Patent No. 5,434,248 is incorporated herein by reference in its entirety for all purposes as if fully set forth.

6015401D.09159

United States Patent Nos. 5,462,939 and 5,585,486 disclose a class of peptidic ketone ICE inhibitors. One embodiment of the present invention provides for compositions and methods of treatment using compositions comprising an IL-1ra and one or more ICE inhibitor compounds of United States Patent Nos.5,462,939 and 5,585,486. United States Patent Nos. 5,462,939 and 5,585,486 are incorporated herein by reference in their entireties for all purposes as if fully set forth.

United states patent 5,411,985 discloses gamma-pyrone-3-acetic acid as an ICE inhibitor. One embodiment of the present invention provides for compositions and methods of treatment using compositions comprising an IL-1ra and gamma-pyrone-3-acetic acid. United States Patent No. 5,411,985 is incorporated herein by reference in its entirety for all purposes as if fully set forth.

United states patent 5,834,514 discloses a class of halomethyl amides as ICE inhibitors. One embodiment of the present invention provides for compositions and methods of treatment using compositions comprising an IL-1ra and one or more ICE inhibitor compounds of United States Patent No. 5,834,514. United States Patent No. 5,834,514 is incorporated herein by reference in its entirety for all purposes as if fully set forth.

United states patent 5,739,279 discloses a class of peptidyl derivatives of 4-amino-2,2-difluoro-8-oxo-1,6-hexanedioic acid as ICE inhibitors. One embodiment of the present invention provides for compositions and methods of treatment using compositions comprising an IL-1ra and one or more ICE inhibitor compounds of United States Patent No. 5,739,279. United States Patent No. 5,739,279 is incorporated herein by reference in its entirety for all purposes as if fully set forth.

United states patent 5,843,904 discloses a class of peptidyl ICE inhibitors. One embodiment of the present invention provides for compositions and methods of treatment using compositions comprising an IL-1ra and one or more ICE inhibitor compounds of United States Patent No. 5,843,904. United States Patent No. 5,843,904 is incorporated herein by reference in its entirety for all purposes as if fully set forth.

60154010.091599

United states patent 5,670,494 discloses a class of substituted pyrimidine ICE inhibitors. One embodiment of the present invention provides for compositions and methods of treatment using compositions comprising an IL-1ra and one or more ICE inhibitor compounds of United States Patent No. 5,670,494. United States Patent No. 5,670,494 is incorporated herein by reference in its entirety for all purposes as if fully set forth.

United states patent 5,744,451 discloses a class of substituted glutamic acid ICE inhibitors. One embodiment of the present invention provides for compositions and methods of treatment using compositions comprising an IL-1ra and one or more ICE inhibitor compounds of United States Patent No. 5,744,451. United States Patent No. 5,744,451 is incorporated herein by reference in its entirety for all purposes as if fully set forth.

United states patent 5,843,905 discloses a class of substituted glutamic acid ICE inhibitors. One embodiment of the present invention provides for compositions and methods of treatment using compositions comprising an IL-1ra and one or more ICE inhibitor compounds of United States Patent No. 5,843,905. United States Patent No. 5,843,905 is incorporated herein by reference in its entirety for all purposes as if fully set forth.

United states patent 5,565,430 discloses a class of azaaspartic acid analogs as ICE inhibitors. One embodiment of the present invention provides for compositions and methods of treatment using compositions comprising an IL-1ra and one or more ICE inhibitor compounds of United States Patent No. 5,565,430. United States Patent No. 5,565,430 is incorporated herein by reference in its entirety for all purposes as if fully set forth.

United States Patent Nos. 5,552,400 and 5,639,745 disclose a class of fused-bicyclic lactam ICE inhibitors. One embodiment of the present invention provides for compositions and methods of treatment using compositions comprising an IL-1ra and one or more ICE inhibitor compounds of United States Patent Nos.5,552,400 and 5,639,745. United States Patent Nos. 5,552,400 and 5,639,745 are incorporated herein by reference in their entireties for all purposes as if fully set forth.

60154010.090599

IL-1 polypeptides, such as the soluble form of IL-1ra beta polypeptides, and agonists and antagonist peptides, may be formulated in combination with an IL-1 processing and release inhibiting agent and a suitable pharmaceutical carrier. Such formulations comprise a therapeutically effective amount of the polypeptide and IL-1 processing and release inhibiting agent, and a pharmaceutically acceptable carrier or excipient. Such carriers include but are not limited to, saline, buffered saline, dextrose, water, glycerol, ethanol, and combinations thereof. Formulation should suit the mode of administration, and is well within the skill of the art. The invention further relates to pharmaceutical packs and kits comprising one or more containers filled with one or more of the ingredients of the aforementioned compositions of the invention.

Preferred forms of systemic administration of the pharmaceutical compositions include injection, typically by subcutaneous injection. Other injection routes, such as intravenous, intramuscular, or intraperitoneal, can be used. Alternative means for systemic administration include transmucosal and transdermal administration using penetrants such as bile salts or fusidic acids or other detergents. In addition, if properly formulated in enteric or encapsulated formulations, oral administration may also be possible. Administration of these compounds may also be topical and/or localized, in the form of salves, pastes, gels and the like. Preferably, the IL-1ra is administered by subcutaneous injection while the IL-1 processing and release inhibitting agent is administered orally.

For subcutaneous injection, a prefered pharmaceutical composition consists of IL-1ra in sterile water at a pH of 6.5, and containing sodium chloride, sodium citrate, polysorbate 80, disodium edtate, and citric acid. For intravenous injection, the IL-1ra is preferably in a 10mM citrate buffer, with EDTA and sodium chloride.

The dosage range required depends on the choice of IL-1ra polypeptide and IL-1 processing and releasing inhibitor, the route of administration, the nature of the formulation, the nature of the subject's condition, and the judgment of the attending practitioner. Suitable once or twice twice-daily dosages for the IL-1ra polypeptides, however, are in the range of 1-1000 μg/kg of subject in combination with 50-1200 mg of of an IL-1 processing and release inhibiting agent. Wide variations in the needed dosage, however, are to be expected in view of the variety of compounds available and the differing efficiencies of various routes of administration. Adjunctive administration, of the IL-1 processing and release inhibting agent will reduce the amount of IL-1ra polypeptide needed by an amount in the range of 50-90 % of that required in the absence of the IL-1 processing and release inhibting agent.

Oral administration would be expected to require higher dosages than administration by intravenous injection. Variations in these dosage levels can be made using standard empirical routines for optimization, as is well understood in the art.

Compositions comprising IL-1ra polypeptides and IL-1 processing and release agents can be administered in a wide variety of dosage forms. In general, the therapeutically effective compounds of this invention are present in such dosage forms at concentration levels ranging from about 5.0% to about 70% by weight.

For oral administration, tablets containing various excipients such as microcrystalline cellulose, sodium citrate, calcium carbonate, dicalcium phosphate and glycine may be employed along with various disintegrants such as starch (and preferably corn, potato or tapioca starch), alginic acid and certain complex silicates, together with granulation binders like polyvinylpyrrolidone, sucrose, gelation and acacia. Additionally, lubricating agents such as magnesium stearate, sodium lauryl sulfate and talc are often very useful for tableting purpose. Solid compositions of a similar type may also be employed as filters in gelatin capsules; preferred materials in this connection also include lactose or milk sugar as well as high molecular weight polyethylene glycols. When aqueous suspensions

EP 0154010 A1 91599

and/or elixirs are desired for oral administration, the active ingredient may be combined with various sweetening or flavoring agents, coloring matter or dyes, and, if so desired, emulsifying and/or suspending agents as well, together with such diluents as water, ethanol, propylene glycol, glycerin and various like combinations thereof.

For parenteral administration (intramuscular, intraperitoneal, subcutaneous and intravenous use) a sterile injectable solution of the active ingredient in usually prepared. Solutions of a therapeutic compound of the present invention in either sesame or peanut oil or in aqueous propylene glycol may be employed. The aqueous solutions should be suitably adjusted and buffered, preferably at a pH of greater than 8, if necessary and the liquid diluent first rendered isotonic. These aqueous solutions are suitable intravenous injection purposes. The oily solutions are suitable for intraarticular, intramuscular and subcutaneous injection purposes. The preparation of all these solutions under sterile conditions is readily accomplished by standard pharmaceutical techniques well known to those skilled in the art.

Thus, one preferred embodiment of the invention provides a pharmaceutical composition comprising an IL-1ra polypeptide or variant thereof, a non-steroidal IL-1 processing and release inhibiting agent, and one or more ingredients selected from the group consisting of a pharmaceutically acceptable carrier, a pharmaceutically acceptable excipient, a wetting agent, a buffering agent, an emulsifying agent, and a binding agent.

In another preferred embodiment, a kit is provided comprising in one or more containers an IL-1ra polypeptide or variant thereof and a non-steroidal IL-1 processing and release inhibiting agent.

601540.10 · 091599

(1) INFORMATION FOR SEQ ID NO 2 of United States Patent No. 5,863,769:

(i) SEQUENCE CHARACTERISTICS:

(A) LENGTH: 169 amino acids

(B) TYPE: amino acid

(C) STRANDEDNESS: single

(D) TOPOLOGY: linear

(ii) MOLECULE TYPE: protein

(xi) SEQUENCE DESCRIPTION: SEQ ID NO 2 of United States Patent No. 5,863,769:

```
MetArgGlyThrProGlyAspAlaAspGlyGlyGlyArgAlaValTyr
1               5                  10                  15
GlnSerMetCysLysProIleThrGlyThrIleAsnAspLeuAsnGln
            20                  25                  30
GlnValTrpThrLeuGlnGlyGlnAsnLeuValAlaValProArgSer
        35                  40                  45
AspSerValThrProValThrValAlaValIleThrCysLysTyrPro
    50                  55                  60
GluAlaLeuGluGlnGlyArgGlyAspProIleTyrLeuGlyIleGln
65                  70                  75                  80
AsnProGluMetCysLeuTyrCysGluLysValGlyGluGlnProThr
                85                  90                  95
LeuGlnLeuLysGluGlnLysIleMetAspLeuTyrGlyGlnProGlu
            100                 105                 110
ProValLysProPheLeuPheTyrArgAlaLysThrGlyArgThrSer
        115                 120                 125
ThrLeuGluSerValAlaPheProAspTrpPheIleAlaSerSerLys
    130                 135                 140
ArgAspGlnProIleIleLeuThrSerGluLeuGlyLysSerTyrAsn
145                 150                 155                 160
ThrAlaPheGluLeuAsnIleAsnAsp
                165
```


6015401D.091599

WE CLAIM:

1. A method for treating or preventing IL-1 mediated disease states comprising adjunctively administering to a mammal in need of such treatment effective amounts of an IL-1ra polypeptide or variant thereof and a non-steroidal IL-1 processing and release inhibiting agent.

2. The method according to claim 1 wherein the IL-1 processing and release inhibiting agent has a blood serum IC_{50} value of less than 100 μM.

3. The method according to claim 1 wherein the IL-1 processing and release inhibiting agent has a blood serum IC_{50} value of less than 50 μM.

4. The method according to claim 1 wherein the IL-1 processing and release inhibiting agent has a blood serum IC_{50} value of less than 5 μM.

5. The method according to claim 1 wherein the IL-1 processing and release inhibiting agent has a blood serum IC_{50} value of less than 1 μM.

6. The method according to claim 1 wherein the IL-1 processing and release inhibiting agent is selected from the group consisting of inhibitors of ICE, inhibitors of caspase, and inhibitors of IL-1 posttranslational processing.

7. The method according to claim 1 wherein the IL-1 processing and release inhibiting agent is an inhibitor of IL-1 posttranslational processing.

8. The method according to claim 7 wherein the inhibitor of IL-1 posttranslational processing is an inhibitor of IL-1 stimulus-coupled posttranslational processing.

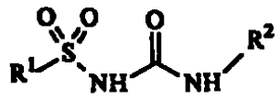
9. The method according to claim 8 wherein the inhibitor of IL-1 stimulus-coupled posttranslational processing is an anion transport inhibitor.

10. The method according to claim 9 wherein the anion transport inhibitor is a diuretic.

0154010.091599

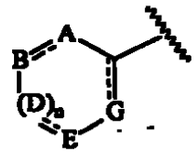
11. The method according to claim 1 wherein the IL-1 processing and release inhibitor is a diarylsulfonylurea.

12. The method according to claim 1 wherein the IL-1 processing and release inhibitor is a diarylsulfonylurea of formula I



I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^1 and R^2 are each independently a group of formula II



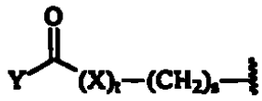
II

wherein the broken lines (- - -) represent optional double bonds;
n is 0, 1, 2 or 3;
A, B, D, E and G are each independently oxygen, sulfur, nitrogen or CR^5R^6 wherein R^5 and R^6 are each independently selected from (1) hydrogen, (2) (C_1-C_6)alkyl optionally substituted by one or two groups selected from (C_1-C_6)alkylamino, (C_1-C_6)alkylthio, (C_1-C_6)alkoxy, hydroxy, cyano, perfluoro(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl, (C_5-C_9)heteroaryl, (C_6-C_{10})arylamino, (C_6-C_{10})arylthio, (C_6-C_{10})aryloxy wherein the aryl group is optionally substituted by (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)acyl, carboxy, hydroxy or halo; (C_5-C_9)heteroarylamino, (C_5-C_9)heteroarylthio, (C_5-C_9)heteroaryloxy, (C_6-C_{10})aryl(C_6-C_{10})aryl, (C_3-C_6)cycloalkyl, hydroxy, piperazinyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkoxy, (C_5-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)acylamino, (C_1-C_6)acylthio, (C_1-C_6)acyloxy, (C_1-C_6)alkylsulfinyl, (C_6-C_{10})arylsulfinyl, (C_1-C_6)alkylsulfonyl, (C_6-C_{10})arylsulfonyl, amino, (C_1-C_6)alkylamino or ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino; (3) halo, (4) cyano, (5) amino, (6) hydroxy, (7) perfluoro(C_1-C_4)alkyl, (8) perfluoro(C_1-C_4)alkoxy, (9) (C_2-C_6)alkenyl, (10) carboxy(C_2-C_6)alkenyl, (11) (C_2-C_6)alkynyl, (12) (C_1-C_6)alkylamino, (13) ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino, (14) (C_1-C_6)alkylsulfonylamido, (15) (C_1-C_6)alkylsulfinyl, (16) (C_1-C_6)alkylsulfonyl, (17) aminosulfonyl, (18) (C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (19) ((C_1-C_6)alkyl)$_2$aminosulfonyl, (20) (C_1-C_6)alkylthio, (21) (C_1-C_6)alkoxy, (22) perfluoro(C_1-C_6)alkyl, (23) (C_6-C_{10})aryl, (24) (C_5-C_9)heteroaryl, (25) (C_6-C_{10})arylamino, (26) (C_6-C_{10})arylthio, (27) (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkoxy, (28) (C_5-C_9)heteroarylamino, (29) (C_5-C_9)heteroarylthio, (30) (C_5-C_9)heteroaryloxy,

6015401.0.09159

(31) (C_3-C_6)cycloalkyl, (32) (C_1-C_6)alkyl(hydroxymethylene), (33) piperidyl, (34) pyridinyl, (35) thienyl, (36) furanyl, (37) (C_1-C_6)alkylpiperidyl, (38) (C_1-C_6)acylamino, (39) (C_1-C_6)acylthio, (40) (C_1-C_6)acyloxy, (41) R^7(C_1-C_6)alkyl wherein R^7 is (C_1-C_6)acylpiperazino, (C_6-C_{10})arylpiperazino, (C_5-C_9)heteroarylpiperazino, (C_1-C_6)alkylpiperazino, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylpiperazino, (C_5-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkylpiperazino, morpholino, thiomorpholino, piperidino, pyrrolidino, piperidyl, (C_1-C_6)alkylpiperidyl, (C_6-C_{10})arylpiperidyl, (C_5-C_9)heteroarylpiperidyl, (C_1-C_6)alkylpiperidyl(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})arylpiperidyl(C_1-C_6)alkyl, (C_5-C_9)heteroarylpiperidyl(C_1-C_6)alkyl or (C_1-C_6)acylpiperidyl;

(42) or a group of formula III



III

wherein s is 0 to 6;

t is 0 or 1;

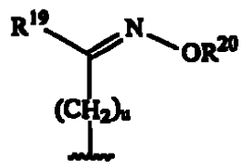
X is oxygen or NR^8 wherein R^8 is hydrogen, (C_1-C_6)alkyl or (C_3-C_7)cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl;

Y is hydrogen, hydroxy, (C_1-C_6)alkyl optionally substituted by halo, hydroxy or cyano; (C_1-C_6)alkoxy, cyano, (C_2-C_6)alkynyl, (C_6-C_{10})aryl wherein the aryl group is optionally substituted by halo, hydroxy, carboxy, (C_1-C_6)alkyl, or (C_1-C_6)alkoxy; perfluoro(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl or NR^9R^{10};

wherein R^9 and R^{10} are each independently selected from the group consisting of hydrogen, (C_1-C_6)alkyl optionally substituted by (C_1-C_6)alkylpiperidyl, (C_6-C_{10})arylpiperidyl, (C_5-C_9)heteroarylpiperidyl, (C_6-C_{10})aryl, (C_5-C_9)heteroaryl or (C_3-C_6)cycloalkyl; piperidyl, (C_1-C_6)alkylpiperidyl, (C_6-C_{10})arylpiperidyl, (C_5-C_9)heteroarylpiperidyl, (C_1-C_6)acylpiperidyl, (C_6-C_{10})aryl, (C_5-C_9)heteroaryl, (C_3-C_6)cycloalkyl, R^{11}(C_2-C_6)alkyl, (C_1-C_5)alkyl(CHR^{11})(C_1-C_6)alkyl wherein R^{11} is hydroxy, (C_1-C_6)acyloxy, (C_1-C_6)alkoxy, piperazino, (C_1-C_6)acylamino, (C_1-C_6)alkylthio, (C_6-C_{10})arylthio, (C_1-C_6)alkylsulfinyl, (C_6-C_{10})arylsulfinyl, (C_1-C_6)alkylsulfoxyl, (C_6-C_{10})arylsulfoxyl, amino, (C_1-C_6)alkylamino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino, (C_1-C_6)acylpiperazino, (C_1-C_6)alkylpiperazino, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylpiperazino, (C_5-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkylpiperazino, morpholino, thiomorpholino, piperidino or pyrrolidino; R^{12}(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_5)alkyl(CHR^{12})(C_1-C_6)alkyl wherein R^{12} is piperidyl or (C_1-C_6)alkylpiperidyl; and $CH(R^{13})COR^{14}$ wherein R^{14} is as defined below and R^{13} is hydrogen, (C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkyl, (C_5-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylthio(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})arylthio(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylsulfinyl(C_1-C_6)alkyl,

$(C_6$-$C_{10})$arylsulfinyl$(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_1$-$C_6)$alkylsulfonyl$(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_6$-$C_{10})$arylsulfonyl$(C_1$-$C_6)$alkyl, hydroxy$(C_1$-$C_6)$alkyl, amino$(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_1$-$C_6)$alkylamino$(C_1$-$C_6)$alkyl, $((C_1$-$C_6)$alkylamino$)_2(C_1$-$C_6)$alkyl, $R^{15}R^{16}NCO(C_1$-$C_6)$alkyl or $R^{15}OCO(C_1$-$C_6)$alkyl wherein R^{15} and R^{16} are each independently selected from the group consisting of hydrogen, $(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_6$-$C_{10})$aryl$(C_1$-$C_6)$alkyl and $(C_5$-$C_9)$heteroaryl$(C_1$-$C_6)$alkyl; and R^{14} is $R^{17}O$ or $R^{17}R^{18}N$ wherein R^{17} and R^{18} are each independently selected from the group consisting of hydrogen, $(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_6$-$C_{10})$aryl$(C_1$-$C_6)$alkyl and $(C_5$-$C_9)$heteroaryl$(C_1$-$C_6)$alkyl;

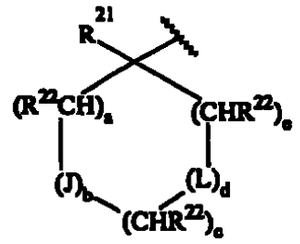
(43) or a group of formula IV



IV

wherein u is 0, 1 or 2;
R^{19} is hydrogen, $(C_1$-$C_6)$alkyl or perfluoro$(C_1$-$C_6)$alkyl;
R^{20} is hydrogen, $(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_1$-$C_6)$carboxyalkyl or $(C_6$-$C_{10})$aryl$(C_1$-$C_6)$alkyl;

(44) or a group of formula V



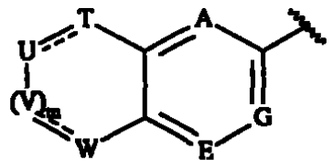
V

wherein a is 0, 1 or 2;
b is 0 or 1;
c is 1, 2 or 3;
d is 0 or 1;
e is 0, 1 or 2;
J and L are each independently oxygen or sulfur;
R^{21} is hydrogen, hydroxy, fluoro, $(C_1$-$C_6)$alkyl, $(C_1$-$C_6)$alkoxy, halo$(C_1$-$C_6)$alkyl, amino, $(C_1$-$C_6)$acylamino or $NR^{26}R^{27}$ wherein R^{26} and R^{27} are each independently selected from hydrogen, $(C_1$-$C_6)$alkyl or $(C_6$-$C_{10})$aryl; and

6015401D . 091599

R^{22} is hydrogen, (C_1-C_6)alkyl optionally substituted by hydroxy, halo, (C_1-C_6)alkylthio, (C_1-C_6)alkylsulfinyl or (C_1-C_6)alkylsulfonyl;

or in fomula II when n is 1 and B and D are both CR^5, the two R^5 groups may be taken together with the carbons to which they are attached to form a group of formula VI



VI

wherein the broken lines represent optional double bonds;
m is 0 or 1; and
T, U, V and W are each independently oxygen, sulfur, CO, nitrogen or CR^5R^6 wherein R^5 and R^6 are as defined above;
or when A and B are both CR^5, or when n is 1 and B and D are both CR^5, or when D and E are both CR^5, or when E and G are both CR^5, the two R^5 groups may be taken together with the adjacent carbons to which they are attached to form a (C_5-C_6)cycloalkyl group optionally substituted by hydroxy or a benzo group.

13. The method according to claim 12 wherein the IL-1 processing and release inhibiting agent has a blood serum IC_{50} value of less than 100 μM.

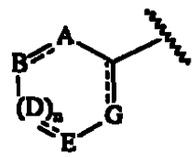
14. The method according to claim 12 wherein the IL-1 processing and release inhibiting agent has a blood serum IC_{50} value of less than 50 μM.

15. The method according to claim 12 wherein the IL-1 processing and release inhibiting agent has a blood serum IC_{50} value of less than 5 μM.

16. The method according to claim 12 wherein the IL-1 processing and release inhibiting agent has a blood serum IC_{50} value of less than 1 μM.

EO154010 .091599

17. The method according to claim 12 wherein R^1 is a group of formula II



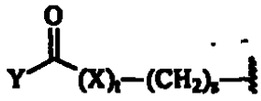
II

wherein the broken lines represent double bonds;

n is 0 or 1;

A is CR^5 wherein R^5 is hydrogen or halo;

B and E are both independently CR^5 wherein R^5 is (1) hydrogen, (2) cyano, (3) halo, (4) (C_1-C_6)alkyl optionally substituted by one or two hydroxy; (5) (C_3-C_7)cycloalkylaminosulfonyl, (6) (C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, (7) a group of formula III

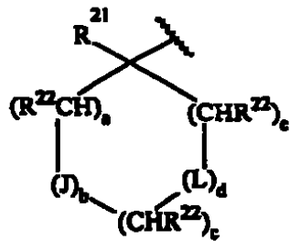


III

wherein s is 0;

t is 0; and

Y is hydrogen, (C_1-C_6)alkyl optionally substituted by halo; or (C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl; (8) a group of formula V



V

wherein a is 0 or 1;

b is 0 or 1;

c is 1 or 2;

d is 0 or 1;

e is 0 or 1;

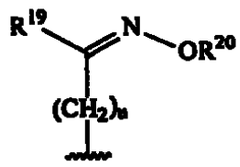
J and L are each independently oxygen or sulfur;

R^{21} is hydrogen, hydroxy or (C_1-C_6)alkyl optionally substituted by halo; and

6015401D . 91599

R^{22} is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl optionally substituted by hydroxy, halo, (C_1-C_6)alkylthio, (C_1-C_6)alkylsulfinyl or (C_1-C_6)alkylsulfonyl;

or (9) a group of formula IV



IV

wherein u is 0 or 1;

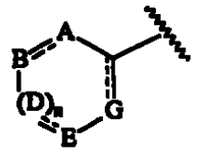
R^{19} is (C_1-C_6)alkyl or trifluoromethyl; and

R^{20} is hydrogen;

D is CR^5 wherein R^5 is hydrogen, (C_1-C_6)alkyl or halo;

G is CR^5 wherein R^5 is oxygen, sulfur or CR^5 wherein R^5 is hydrogen or halo.

18. The method according to claim 12 wherein R^1 is a group of formula II



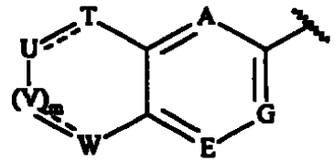
II

wherein the broken lines represent double bonds;

n is 1;

A is CR^5 wherein R^5 is hydrogen or halo;

B and D are both CR^5 and the two R^5 groups are taken together with the carbons to which they are attached to form a group of formula VI



VI

wherein the broken lines represent double bonds;

m is 0;

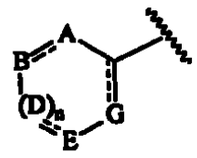
T is oxygen, nitrogen or CR^5 wherein R^5 is hydrogen;

6 5154010 .09151

U is CO or CR^5 wherein R^5 is hydrogen; and

W is nitrogen or CR^5 wherein R^5 is hydrogen.

19. The method according to claim 12 wherein R^2 is a group of formula II



II

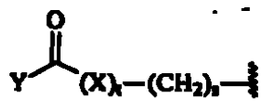
wherein the broken lines represent optional double bonds;

n is 1;

A is CR^5 wherein R^5 is halo or $(C_1$-$C_4)$alkyl;

B is CR^5 wherein R^5 is hydrogen or halo;

D is CR^5 wherein R^5 is hydrogen, halo, cyano or a group of formula III



III

wherein s is 0;

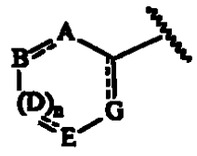
t is 0; and

Y is NH_2;

E is CR^5 wherein R^5 is hydrogen or halo; and

G is CR^5 wherein R^5 is halo or $(C_1$-$C_4)$alkyl.

20. The method according to claim 12 wherein R^2 is a group of formula II



II

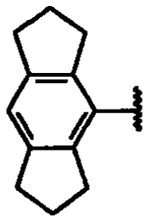
wherein the broken lines represent optional double bonds;

n is 1; and

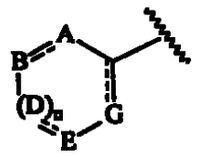
A and B, or E and G, are both CR^5, and the two R^5 groups taken together with the adjacent carbons to which they are attached form a $(C_5$-$C_8)$cycloalkyl group.

21. The method according to claim 20 wherein R^2 is a group of formula

0154010 .09159



22. The method according to claim 12 wherein R^1 is a group of formula II



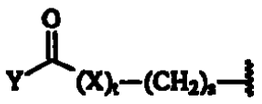
II

wherein the broken lines represent double bonds;

n is 0 or 1;

A is CR^5 wherein R^5 is hydrogen or halo; and

B and E are both independently CR^5 wherein R^5 is hydrogen cyano, halo, $(C_1$-$C_6)$alkyl optionally substituted by one or two hydroxy; $(C_3$-$C_7)$cycloalkylaminosulfonyl, $(C_1$-$C_6)$alkylaminosulfonyl, a group of formula III

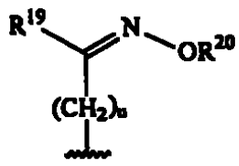


III

wherein s is 0;

t is 0;

or a group of formula IV



IV

wherein u is 0 or 1;

R^{19} is $(C_1$-$C_6)$alkyl or trifluoromethyl; and

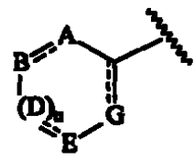
60154010 - 091599

R^{20} is hydrogen;

D is CR^5 wherein R^5 is hydrogen, (C_1-C_6)alkyl or halo;

G is CR^5 wherein R^5 is oxygen, sulfur or CR^5 wherein R^5 is hydrogen or halo.

23. The method according to claim 20 wherein R^2 is a group of formula II



II

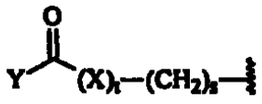
wherein the broken lines represent optional double bonds;

n is 1;

A is CR^5 wherein R^5 is halo or (C_1-C_6)alkyl;

B is CR^5 wherein R^5 is hydrogen or halo;

D is CR^5 wherein R^5 is hydrogen, halo, cyano or a group of formula III



III

wherein s is 0;

t is 0; and

Y is NH_2;

E is CR^5 wherein R^5 is hydrogen or halo; and

G is CR^5 wherein R^5 is halo or (C_1-C_6)alkyl;

or when A and B, or E and G, are both CR^5, the two R^5 groups may be taken together with the adjacent carbons to which they are attached to form a (C_5-C_6)cycloalkyl group.

24. The method according to claim 1 wherein the IL-1 processing and release inhibiting agent is a compound selected from the group consisting of

1-(1,2,3,5,6,7-Hexahydro-s-indacen-4-yl)-3-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-furan-2-sulfonyl]-urea;

1-(2,6-Diisopropyl-phenyl)-3-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-furan-2-sulfonyl]-urea;

6015401.0 091599

1-(4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl)-3-[3-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-benzenesulfonyl]-urea;
1-(1,2,3,5,6,7-Hexahydro-4-aza-s-indacen-8-yl)-3-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-furan-2-sulfonyl]-urea;
1-(1,2,3,5,6,7-Hexahydro-s-indacen-4-yl)-3-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-thiophene-2-sulfonyl]-urea;
1-(4-[1,3]Dioxolan-2-yl-furan-2-sulfonyl)-3-(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)-urea;
1-(2,6-Diisopropyl-phenyl)-3-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-thiophene-2-sulfonyl]-urea;
1-(4-Acetyl-thiophene-2-sulfonyl)-3-(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)-urea;
1-(1H-Benzoimidazole-5-sulfonyl)-3-(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)-urea;
1-(1,2,3,5,6,7-Hexahydro-s-indacen-4-yl)-3-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-thiophene-2-sulfonyl]-urea;
1-(8-Chloro-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)-3-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-furan-2-sulfonyl]-urea;
1-(4-Acetyl-furan-2-sulfonyl)-3-(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)-urea;
1-(8-Fluoro-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)-3-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-furan-2-sulfonyl]-urea;
1-(4-Fluoro-2,6-diisopropyl-phenyl)-3-[3-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-benzenesulfonyl]-urea;
1-(6-Fluoro-1H-benzoimidazole-5-sulfonyl)-3-(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)-urea;
1-(4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl)-3-(1H-indole-6-sulfonyl)-urea;
1-(4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl)-3-(5-fluoro-1H-indole-6-sulfonyl)-urea;
1-[1,2,3,5,6,7-Hexahydro-s-indacen-u-yl)-3-(1H-indole-6-sulfonyl)-urea;
1-(5-Fluoro-1H-indole-6-sulfonyl)-3-(1,2,3,5,6,7-hexanhydro-5-indacen-4-yl)-urea;
1-[4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl]-3-[2-fluoro-5-(2-methyl-(1,3)dioxolan-2-yl)-benzenesulfonyl]-urea;
3-[3-[4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl]-ureidosulfonyl]-N-methyl-benzenesulfonamide;
1-[2-Fluoro-5-(2-methyl-(1,3)dioxolan-2-yl)benzenesulfonyl]-3-1,2,3,5,6,7-hexahydro-indacen-4-yl)-urea;
1-(4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl)-3-[2-fluoro-5-oxiranylbenzenesulfonyl]-urea;
1-(1,2,3,5,6,7-Hexahydro-s-indacen-4-yl)-3-[2-fluoro-5-oxiranylbenzenesulfonyl]-urea; and
3-[3-(1,2,3,5,6,7-Hexahydro-S-indacen-4-yl)-ureidosulfonyl]-N-methyl-benzenesulfonamide.

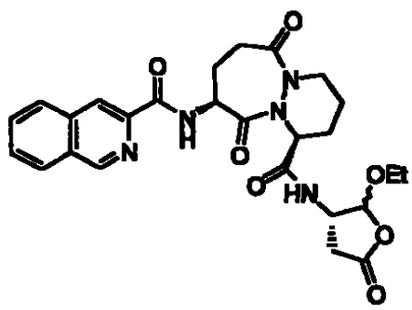
6015402.0 - 1599

25. The method according to claim 1 wherein the IL-1 processing and release inhibiting agent is selected from the group consisting of
1-(1,2,3,5,6,7-Hexahydro-s-indacen-4-yl)-3-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-furan-2-sulfonyl]-urea;
1-(2,6-Diisopropyl-phenyl)-3-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-furan-2-sulfonyl]-urea;
4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl-3-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-furan-2-sulfonyl]-urea;
1,2,3,5,6,7-Hexahydro-4-aza-s-indacen-8-yl-3-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-furan-2-sulfonyl]-urea;
8-Chloro-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl-3-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-furan-2-sulfonyl]-urea;
8-Fluoro-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl-3-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-furan-2-sulfonyl]-urea; and
4-Fluoro-2,6-diisopropyl-phenyl-3-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-furan-2-sulfonyl]-urea.

26. The method according to claim 21 wherein the IL-1ra polypeptide is human recombinant IL-1ra corresponding to SEQ ID NO 2 of United States Patent No. 5,863,769.

27. The method according to claim 1 wherein the IL-1 processing and release inhibitor is an inhibitor of ICE.

28. The method according to claim 27 wherein the inhibitor of ICE is Vertex VX740 having the formula



or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

29. The method according to claim 1 wherein the mammal is human.

30. The method according to claim 27 wherein the IL-1ra polypeptide is human recombinant IL-1ra corresponding to SEQ ID NO 2 of United States Patent No. 5,863,769.

31. The method according to claim 1 wherein the IL-1 mediated disease state is selected from the group consisting of cytokine-mediated brain diseases, inflammatory diseases, cartillage degenerative diseases, connective tissue diseases, fibrosing lung diseases, inflammatory bowel disease, inflammatory eye diseases, auto-immune diseases, meningitis, salpingitis, septic shock, disseminated intravascular coagulation, adult respiratory distress syndrome, cholangitis, colitis, encephalitis, endocarditis, glomerulonephritis, hepatitis, myocarditis, pancreatitis, pericarditis, reperfusion injury, vasculitis, acute hypersentivity, delayed hypersensitivity, graft rejection, graft-versus-host disease, periodonate diseases, cirrhosis, systemic sclerosis, keloid formation, tumors which produce IL-1 as an autocrine growth factor, cachexia, percussion injury, depression, atherosclerosis and osteoporosis.

32. The method according to claim 30 wherein the cytokine-mediated brain disease is Alzheimers disease; the inflammatory diseases is acute inflammation, chronic inflammation, or rheumatoid arthritis; the cartillage degenerative disease is osteoarthritis; the connective tissue disease is scleroderma; the fibrosing lung diseases is interstitial pulmonary fibrosis; the inflammatory eye disease is iritis uveitis; the autoimmune disease is Type 1 diabetes mellitus or multiple sclerosis; and the fibrosing lung diseases is interstitial pulmonary fibrosis;

33. A composition comprising an IL-1RA polypeptide or variant thereof thereof and a non-steroidal IL-1 processing and release inhibiting agent.

34. The composition according to claim 33 wherein the IL-1 processing and release inhibiting agent is selected from the group consisting of inhibitors of ICE, inhibitors of caspase, and inhibitors of IL-1 posttranslational processing

35. The composition according to claim 33 wherein the IL-1 processing and release inhibiting agent is an inhibitor of IL-1 posttranslational processing.

36. The composition according to claim 33 wherein the inhibitor of IL-1 posttranslational processing is an inhibitor of IL-1 stimulus-coupled posttranslational processing.

6015402.0 - 09159

37. The composition according to claim 36 wherein the inhibitor of IL-1 stimulus-coupled posttranslational processing is an anion transport inhibitor.

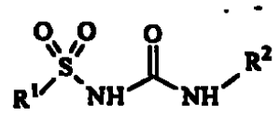
38. The composition according to claim 33 wherein the IL-1 processing and release inhibiting agent is a diuretic.

39. The composition according to claim 37 wherein the diuretic is a thiazide or ethacrynic acid.

40. The composition according to claim 33 wherein the non-steroidal IL-1 processing and release inhibiting agent is a diarylsulfonylurea.

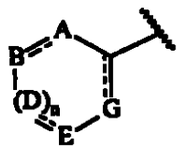
60154010 "091599

41. The composition according to claim 40 wherein the diarylsulfonylurea has a structure of formula I



I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^1 and R^2 are each independently a group of formula II



II

wherein the broken lines (- - -) represent optional double bonds;

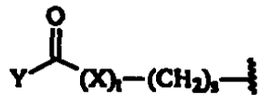
n is 0, 1, 2 or 3;

A, B, D, E and G are each independently oxygen, sulfur, nitrogen or CR^5R^6 wherein R^5 and R^6 are each independently selected from (1) hydrogen, (2) (C_1-C_6)alkyl optionally substituted by one or two groups selected from (C_1-C_6)alkylamino, (C_1-C_6)alkylthio, (C_1-C_6)alkoxy, hydroxy, cyano, perfluoro(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl, (C_5-C_9)heteroaryl, (C_6-C_{10})arylamino, (C_6-C_{10})arylthio, (C_6-C_{10})aryloxy wherein the aryl group is optionally substituted by (C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)acyl, carboxy, hydroxy or halo; (C_5-C_9)heteroarylamino, (C_5-C_9)heteroarylthio, (C_5-C_9)heteroaryloxy, (C_6-C_{10})aryl(C_6-C_{10})aryl, (C_3-C_6)cycloalkyl, hydroxy, piperazinyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkoxy, (C_5-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkoxy, (C_1-C_6)acylamino, (C_1-C_6)acylthio, (C_1-C_6)acyloxy, (C_1-C_6)alkylsulfinyl, (C_6-C_{10})arylsulfinyl, (C_1-C_6)alkylsulfonyl, (C_6-C_{10})arylsulfonyl, amino, (C_1-C_6)alkylamino or

60154010 .091599

$((C_1-C_6)alkyl)_2amino$; (3) halo, (4) cyano, (5) amino, (6) hydroxy, (7) $perfluoro(C_1-C_6)alkyl$, (8) $perfluoro(C_1-C_6)alkoxy$, (9) $(C_2-C_6)alkenyl$, (10) $carboxy(C_2-C_6)alkenyl$, (11) $(C_2-C_6)alkynyl$, (12) $(C_1-C_6)alkylamino$, (13) $((C_1-C_6)alkyl)_2amino$, (14) $(C_1-C_6)alkylsulfonylamido$, (15) $(C_1-C_6)alkylsulfinyl$, (16) $(C_1-C_6)alkylsulfonyl$, (17) aminosulfonyl, (18) $(C_1-C_6)alkylaminosulfonyl$, (19) $((C_1-C_6)alkyl)_2aminosulfonyl$, (20) $(C_1-C_6)alkylthio$, (21) $(C_1-C_6)alkoxy$, (22) $perfluoro(C_1-C_6)alkyl$, (23) $(C_6-C_{10})aryl$, (24) $(C_5-C_9)heteroaryl$, (25) $(C_6-C_{10})arylamino$, (26) $(C_6-C_{10})arylthio$, (27) $(C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkoxy$, (28) $(C_5-C_9)heteroarylamino$, (29) $(C_5-C_9)heteroarylthio$, (30) $(C_5-C_9)heteroaryloxy$, (31) $(C_3-C_6)cycloalkyl$, (32) $(C_1-C_6)alkyl$(hydroxymethylene), (33) piperidyl, (34) pyridinyl, (35) thienyl, (36) furanyl, (37) $(C_1-C_6)alkylpiperidyl$, (38) $(C_1-C_6)acylamino$, (39) $(C_1-C_6)acylthio$, (40) $(C_1-C_6)acyloxy$, (41) $R^7(C_1-C_6)alkyl$ wherein R^7 is $(C_1-C_6)acylpiperazino$, $(C_6-C_{10})arylpiperazino$, $(C_5-C_9)heteroarylpiperazino$, $(C_1-C_6)alkylpiperazino$, $(C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylpiperazino$, $(C_5-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkylpiperazino$, morpholino, thiomorpholino, piperidino, pyrrolidino, piperidyl, $(C_1-C_6)alkylpiperidyl$, $(C_6-C_{10})arylpiperidyl$, $(C_5-C_9)heteroarylpiperidyl$, $(C_1-C_6)alkylpiperidyl(C_1-C_6)alkyl$, $(C_6-C_{10})arylpiperidyl(C_1-C_6)alkyl$, $(C_5-C_9)heteroarylpiperidyl(C_1-C_6)alkyl$ or $(C_1-C_6)acylpiperidyl$;

(42) or a group of formula III



III

wherein s is 0 to 6;

t is 0 or 1;

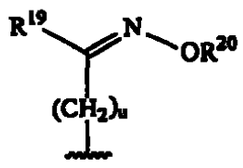
X is oxygen or NR^8 wherein R^8 is hydrogen, $(C_1-C_6)alkyl$ or $(C_3-C_7)cycloalkyl(C_1-C_6)alkyl$;

Y is hydrogen, hydroxy, $(C_1-C_6)alkyl$, optionally substituted by halo, hydroxy or cyano; $(C_1-C_6)alkoxy$, cyano, $(C_2-C_6)alkynyl$, $(C_6-C_{10})aryl$ wherein the aryl group is optionally substituted by halo, hydroxy, carboxy, $(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)alkoxy$; $perfluoro(C_1-C_6)alkyl$, $(C_1-C_6)alkoxy(C_1-C_6)alkyl$ or NR^9R^{10}

wherein R^9 and R^{10} are each independently selected from the group consisting of hydrogen, $(C_1-C_6)alkyl$ optionally substituted by $(C_1-C_6)alkylpiperidyl$, $(C_6-C_{10})arylpiperidyl$, $(C_5-C_9)heteroarylpiperidyl$, $(C_6-C_{10})aryl$, $(C_5-C_9)heteroaryl$ or $(C_3-C_6)cycloalkyl$; piperidyl, $(C_1-C_6)alkylpiperidyl$, $(C_6-C_{10})arylpiperidyl$, $(C_5-C_9)heteroarylpiperidyl$, $(C_1-C_6)acylpiperidyl$, $(C_6-C_{10})aryl$, $(C_5-C_9)heteroaryl$, $(C_3-C_6)cycloalkyl$, $R^{11}(C_2-C_6)alkyl$, $(C_1-C_5)alkyl(CHR^{11})(C_1-$

C_6)alkyl wherein R^{11} is hydroxy, (C_1-C_6)acyloxy, (C_1-C_6)alkoxy, piperazino, (C_1-C_6)acylamino, (C_1-C_6)alkylthio, (C_6-C_{10})arylthio, (C_1-C_6)alkylsulfinyl, (C_6-C_{10})arylsulfinyl, (C_1-C_6)alkylsulfoxyl, (C_6-C_{10})arylsulfoxyl, amino, (C_1-C_6)alkylamino, ((C_1-C_6)alkyl)$_2$amino, (C_1-C_6)acylpiperazino, (C_1-C_6)alkylpiperazino, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkylpiperazino, (C_5-C_9)heteroaryl(C_1-C_4)alkylpiperazino, morpholino, thiomorpholino, piperidino or pyrrolidino; R^{12}(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_5)alkyl(CHR^{12})(C_1-C_6)alkyl wherein R^{12} is piperidyl or (C_1-C_6)alkylpiperidyl; and $CH(R^{13})COR^{14}$ wherein R^{14} is as defined below and R^{13} is hydrogen, (C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkyl, (C_5-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylthio(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})arylthio(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylsulfinyl(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})arylsulfinyl(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylsulfonyl(C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})arylsulfonyl(C_1-C_6)alkyl, hydroxy(C_1-C_6)alkyl, amino(C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkylamino(C_1-C_6)alkyl, ((C_1-C_6)alkylamino)$_2$(C_1-C_6)alkyl, $R^{15}R^{16}NCO$(C_1-C_6)alkyl or $R^{15}OCO$(C_1-C_6)alkyl wherein R^{15} and R^{16} are each independently selected from the group consisting of hydrogen, (C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkyl and (C_5-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkyl; and R^{14} is $R^{17}O$ or $R^{17}R^{18}N$ wherein R^{17} and R^{18} are each independently selected from the group consisting of hydrogen, (C_1-C_6)alkyl, (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkyl and (C_5-C_9)heteroaryl(C_1-C_6)alkyl;

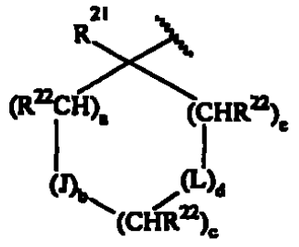
(43) or a group of formula IV



IV

wherein u is 0, 1 or 2;
R^{19} is hydrogen, (C_1-C_6)alkyl or perfluoro(C_1-C_6)alkyl;
R^{20} is hydrogen, (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)carboxyalkyl or (C_6-C_{10})aryl(C_1-C_6)alkyl;

(44) or a group of formula V



V

0015401.0.091599

wherein a is 0, 1 or 2;

b is 0 or 1;

c is 1, 2 or 3;

d is 0 or 1;

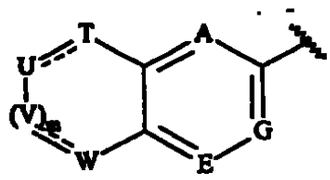
e is 0, 1 or 2;

J and L are each independently oxygen or sulfur;

R^{21} is hydrogen, hydroxy, fluoro, (C_1-C_6)alkyl, (C_1-C_6)alkoxy, halo(C_1-C_6)alkyl, amino, (C_1-C_6)acylamino or $NR^{26}R^{27}$ wherein R^{26} and R^{27} are each independently selected from hydrogen, (C_1-C_6)alkyl or (C_6-C_{10})aryl; and

R^{22} is hydrogen, (C_1-C_6)alkyl optionally substituted by hydroxy, halo, (C_1-C_6)alkylthio, (C_1-C_6)alkylsulfinyl or (C_1-C_6)alkylsulfonyl;

or in formula II when n is 1 and B and D are both CR^5, the two R^5 groups may be taken together with the carbons to which they are attached to form a group of formula VI



VI

wherein the broken lines represent optional double bonds;

m is 0 or 1; and

T, U, V and W are each independently oxygen, sulfur, CO, nitrogen or CR^5R^6 wherein R^5 and R^6 are as defined above;

or when A and B, or when n is 1 and B and D, or D and E, or E and G, are both CR^5, the two R^5 groups may be taken together with the adjacent carbons to which they are attached to form a (C_5-C_8)cycloalkyl group optionally substituted by hydroxy or a benzo group.

42. The composition according to claim 40 wherein the IL-1 processing and release inhibiting agent has an IC_{50} values of less than 100 μM.

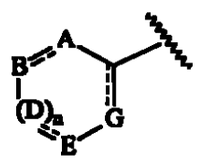
43. The composition according to claim 40 wherein the IL-1 processing and release inhibiting agent has an IC_{50} values of less than 50 μM.

0015401D.09159

44. The composition according to claim 40 wherein the IL-1 processing and release inhibiting agent has an IC_{50} values of less than 5 μM.

45. The composition according to claim 40 wherein the IL-1 processing and release inhibiting agent has an IC_{50} values of less than 1 μM.

46. The composition according to claim 40 wherein R^1 is a group of formula II



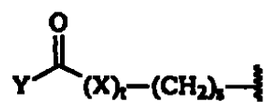
II

wherein the broken lines represent double bonds;

n is 0 or 1;

A is CR^5 wherein R^5 is hydrogen or halo;

B and E are both independently CR^5 wherein R^5 is (1) hydrogen, (2) cyano, (3) halo, (4) $(C_1\text{-}C_6)$alkyl optionally substituted by one or two hydroxy; (5) $(C_3\text{-}C_7)$cycloalkylaminosulfonyl, (6) $(C_1\text{-}C_6)$alkylaminosulfonyl, (7) a group of formula III



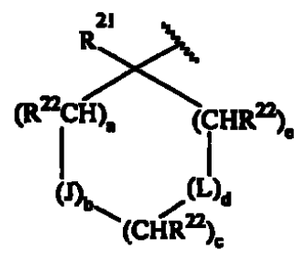
III

wherein s is 0;

t is 0; and

Y is hydrogen, $(C_1\text{-}C_6)$alkyl optionally substituted by halo; or $(C_1\text{-}C_6)$alkoxy$(C_1\text{-}C_6)$alkyl;

(8) a group of formula V



V

6015401.0 09159

wherein a is 0 or 1;

b is 0 or 1;

c is 1 or 2;

d is 0 or 1;

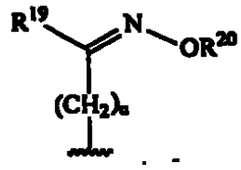
e is 0 or 1;

J and L are each independently oxygen or sulfur;

R^{21} is hydrogen, hydroxy or (C_1-C_6)alkyl optionally substituted by halo; and

R^{22} is hydrogen or (C_1-C_6)alkyl optionally substituted by hydroxy, halo, (C_1-C_6)alkylthio, (C_1-C_6)alkylsulfinyl or (C_1-C_6)alkylsulfonyl;

or (9) a group of formula IV



IV

wherein u is 0 or 1;

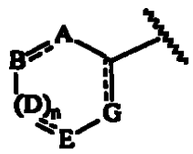
R^{19} is (C_1-C_6)alkyl or trifluoromethyl; and

R^{20} is hydrogen;

D is CR^5 wherein R^5 is hydrogen, (C_1-C_6)alkyl or halo;

G is CR^5 wherein R^5 is oxygen, sulfur or CR^5 wherein R^5 is hydrogen or halo.

47. The composition according to claim 40 wherein R^1 is a group of formula II



II

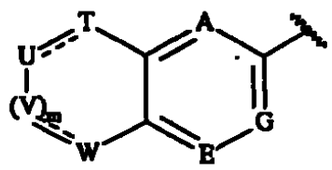
wherein the broken lines represent double bonds;

n is 1;

A is CR^5 wherein R^5 is hydrogen or halo;

B and D are both CR^5 and the two R^5 groups are taken together with the carbons to which they are attached to form a group of formula VI

60154010.0 1599



VI

wherein the broken lines represent double bonds;

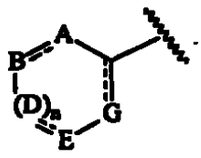
m is 0;

T is oxygen, nitrogen or CR^5 wherein R^5 is hydrogen;

U is CO or CR^5 wherein R^5 is hydrogen; and

W is nitrogen or CR^5 wherein R^5 is hydrogen.

48. The composition according to claim 38 wherein R^2 is a group of formula II



II

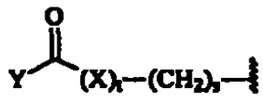
wherein the broken lines represent optional double bonds;

n is 1;

A is CR^5 wherein R^5 is halo or (C_1-C_6)alkyl;

B is CR^5 wherein R^5 is hydrogen or halo;

D is CR^5 wherein R^5 is hydrogen, halo, cyano or a group of formula III



III

wherein s is 0;

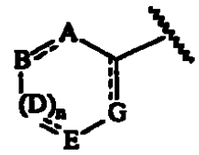
t is 0; and

Y is NH_2;

E is CR^5 wherein R^5 is hydrogen or halo; and

G is CR^5 wherein R^5 is halo or (C_1-C_6)alkyl.

49. The composition according to claim 40 wherein R^2 is a group of formula II



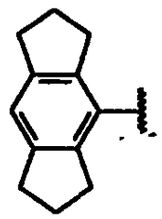
II

wherein the broken lines represent optional double bonds;

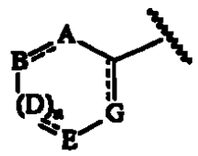
n is 1; and

A and B, or E and G, are both CR^5, and the two R^5 groups taken together with the adjacent carbons to which they are attached form a (C_3-C_6)cycloalkyl group.

50. The method according to claim 49wherein R^2 is a group of formula



51. The composition according to claim 40 wherein R^1 is a group of formula II



II

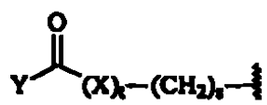
wherein the broken lines represent double bonds;

n is 0 or 1;

A is CR^5 wherein R^5 is hydrogen or halo; and

B and E are both independently CR^5 wherein R^5 is hydrogen cyano, halo, (C_1-C_6)alkyl optionally substituted by one or two hydroxy; (C_3-C_7)cycloalkylaminosulfonyl, (C_1-C_6)alkylaminosulfonyl, a

group of formula III



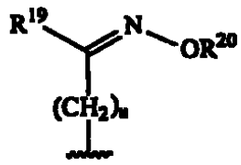
III

60154010 · 091599

wherein s is 0;

t is 0;

or a group of formula IV



IV

wherein u is 0 or 1;

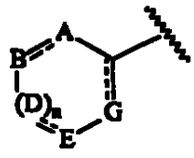
R^{19} is (C_1-C_4)alkyl or trifluoromethyl; and

R^{20} is hydrogen;

D is CR^5 wherein R^5 is hydrogen, (C_1-C_6)alkyl or halo;

G is CR^5 wherein R^5 is oxygen, sulfur or CR^5 wherein R^5 is hydrogen or halo.

52. The composition according to claim 51 wherein R^2 is a group of formula II



II

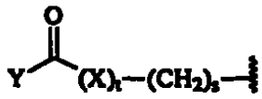
wherein the broken lines represent optional double bonds;

n is 1;

A is CR^5 wherein R^5 is halo or (C_1-C_6)alkyl;

B is CR^5 wherein R^5 is hydrogen or halo;

D is CR^5 wherein R^5 is hydrogen, halo, cyano or a group of formula III



III

wherein s is 0;

t is 0; and

Y is NH_2;

6015401.0 - 091599

E is CR^5 wherein R^5 is hydrogen or halo; and
G is CR^5 wherein R^5 is halo or (C_1-C_6)alkyl;
or when A and B, or E and G, are both CR^5, the two R^5 groups may be taken together with the adjacent carbons to which they are attached to form a (C_5-C_6)cycloalkyl group.

53. The composition according to claim 40 wherein the diarylsulfonylurea is a compound selected from the group consisting of
1-(1,2,3,5,6,7-Hexahydro-s-indacen-4-yl)-3-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-furan-2-sulfonyl]-urea;
1-(2,6-Diisopropyl-phenyl)-3-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-furan-2-sulfonyl]-urea;
1-(4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl)-3-[3-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-benzenesulfonyl]-urea;
1-(1,2,3,5,6,7-Hexahydro-4-aza-s-indacen-8-yl)-3-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-furan-2-sulfonyl]-urea;
1-(1,2,3,5,6,7-Hexahydro-s-indacen-4-yl)-3-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-thiophene-2-sulfonyl]-urea;
1-(4-[1,3]Dioxolan-2-yl-furan-2-sulfonyl)-3-(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)-urea;
1-(2,6-Diisopropyl-phenyl)-3-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-thiophene-2-sulfonyl]-urea;
1-(4-Acetyl-thiophene-2-sulfonyl)-3-(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)-urea;
1-(1H-Benzoimidazole-5-sulfonyl)-3-(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)-urea;
1-(1,2,3,5,6,7-Hexahydro-s-indacen-4-yl)-3-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-thiophene-2-sulfonyl]-urea;
1-(8-Chloro-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)-3-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-furan-2-sulfonyl]-urea;
1-(4-Acetyl-furan-2-sulfonyl)-3-(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)-urea;
1-(8-Fluoro-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)-3-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-furan-2-sulfonyl]-urea;
1-(4-Fluoro-2,6-diisopropyl-phenyl)-3-[3-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-benzenesulfonyl]-urea;
1-(6-Fluoro-1H-benzoimidazole-5-sulfonyl)-3-(1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl)-urea;
1-(4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl)-3-(1H-indole-6-sulfonyl)-urea;
1-(4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl)-3-(5-fluoro-1H-indole-6-sulfonyl)-urea;
1-[1,2,3,5,6,7-Hexahydro-s-indacen-u-yl)-3-(1H-indole-6-sulfonyl)-urea;
1-(5-Fluoro-1H-indole-6-sulfonyl)-3-(1,2,3,5,6,7-hexanhydro-5-indacen-4-yl)-urea;

6015401D.091599

1-[4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl]-3-[2-fluoro-5-(2-methyl-(1,3)dioxolan-2-yl)-benzenesulfonyl]-urea;

3-[3-[4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl]-ureidosulfonyl]-N-methyl-benzenesulfonamide;

1-[2-Fluoro-5-(2-methyl-(1,3)dioxolan-2-yl)benzenesulfonyl]-3-1,2,3,5,6,7-hexahydro-indacen-4-yl)-urea;

1-(4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl)-3-[2-fluoro-5-oxiranylbenzenesulfonyl]-urea;

1-(1,2,3,5,6,7-Hexahydro-s-indacen-4-yl)-3-[2-fluoro-5-oxiranylbenzenesulfonyl]-urea; and

3-[3-(1,2,3,5,6,7-Hexahydro-S-indacen-4-yl)-ureidosulfonyl]-N-methyl-benzenesulfonamide.

54. The composition according to claim 40 wherein the diarylsulfonylurea is selected fromt eh group consisting of

1-(1,2,3,5,6,7-Hexahydro-s-indacen-4-yl)-3-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-furan-2-sulfonyl]-urea;

1-(2,6-Diisopropyl-phenyl)-3-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-furan-2-sulfonyl]-urea;

4-Chloro-2,6-diisopropyl-phenyl-3-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-furan-2-sulfonyl]-urea;

1,2,3,5,6,7-Hexahydro-4-aza-s-indacen-8-yl-3-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-furan-2-sulfonyl]-urea;

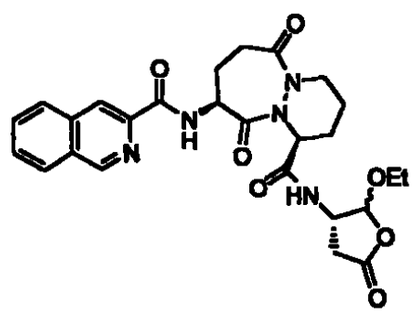
8-Chloro-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl-3-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-furan-2-sulfonyl]-urea;

8-Fluoro-1,2,3,5,6,7-hexahydro-s-indacen-4-yl-3-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-furan-2-sulfonyl]-urea; and

4-Fluoro-2,6-diisopropyl-phenyl-3-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-furan-2-sulfonyl]-urea.

55. The composition according to claim 40 wherein the IL-1 processing and release inhibitor is an inhibitor of ICE.

56. The composition according to claim 55 wherein the inhibitor of ICE is Vertex having the formula



or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

57. A pharmaceutical composition comprising an IL-1ra polypeptide or variant thereof, a non-steroidal IL-1 processing and release inhibiting agent, and one or more ingredients selected from the group consisting of a pharmaceutically acceptable carrier, a pharmaceutically acceptable excipient, a wetting agent, a buffering agent, an emulsifying agent, and a binding agent.

58. A kit comprising in one or more containers an IL-1ra polypeptide or variant thereof and a non-steroidal IL-1 processing and release inhibiting agent.

60154010.091599

ABSTRACT OF THE INVENTION

The invention relates to methods and compositions for treating and preventing interleukin 1 (IL-1) mediated disease states. The methods and compositions use an interleukin 1 receptor antagonist (IL-1ra) polypeptide or variant thereof in combination with a non-steroidal IL-1 processing and release inhibiting agent.

6015401D.0915 9

PC10502/20082

TRATAMIENTO DE COMBINACIÓN CON Il-1ra Y COMPUESTOS QUE INHIBEN EL PROCESAMIENTO Y LA LIBERACIÓN DE Il-1

Fundamentos del invento

La interleuquina 1 se refiere a dos proteínas (Il-1α e Il-1β, también denominadas Il-1a e Il-1b, respectivamente) que desempeñan una función clave temprana en la respuesta inflamatoria [para una revisión, véase C. A. Dinarello, Blood, 87: 2.095-2.147 (1.996) y sus referencias]. Ambas proteínas son generadas como proteínas precursoras intracelulares de 31 kDa que son escindidas y secretadas para producir fragmentos carboxi-terminales maduros de 17 kDa que son biológicamente activos. En el caso de Il-1β, esta escisión implica a una cisteína proteasa intracelular, conocida como ICE, que es necesaria para que se libere el fragmento activo a partir del precursor inactivo. El precursor de Il-1α es activo.

Estas dos proteínas actúan uniéndose a receptores de la superficie celular presentes en casi todos los tipos celulares y desencadenando una variedad de respuestas, solas o junto con otros factores secretados. Estas respuestas incluyen efectos sobre la proliferación (por ejemplo, de fibroblastos y células T), apoptosis (por ejemplo, células de melanoma A375), inducción de citoquinas [por ejemplo, del factor de necrosis tumoral (TNF, del inglés, tumor necrosis factor), Il-1 e Il-8], activación de receptores (por ejemplo, selectina E), producción de compuestos eicosanoides (por ejemplo, PGE2) y secreción de enzimas degradantes (por ejemplo, colagenasa). Para alcanzar esto, la Il-1 activa factores de transcripción tales como NF-κB y AP-1. Se cree que varias de las actividades de la acción de Il-1 sobre células diana son mediadas por la activación de cascadas de quinasas que han sido también asociadas con estreses celulares, tales como las quinasas JNK/SAPK y p38 de MAP activadas por estrés.

Posteriormente se descubrió un tercer miembro de la familia de Il-1 que actúa como un antagonista natural de Il-1α e Il-1β uniéndose al receptor de Il-1 pero sin transducir una señal intracelular ni una respuesta biológica. La proteína fue llamada Il-1ra (por "antagonista del receptor de Il-1"; del inglés, Il-1 receptor antagonist).

En diversas patentes y publicaciones como las detalladas más adelante se han descrito terapias que implican la administración de proteínas Il-1ra. Sin embargo, en ninguna de estas descripciones se proporciona sugerencia alguna sobre la combinación de una proteína Il-1ra y un agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1. Se ha descubierto ahora que la combinación de un polipéptido Il-1ra y un agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1 del presente invento proporciona un beneficio sinérgico con respecto a los agentes individuales solos. Por lo tanto, las combinaciones del presente invento permiten dosis terapéuticas eficaces de un Il-1ra que están significativamente reducidas en comparación con las que se requieren en ausencia del agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1, y la combinación es además significativamente más eficaz que lo es la administración de un agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1 solo o que el agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1 solo.

En la Solicitud nº 2.039.458 de Patente Canadiense se describe el tratamiento de enfermedades inflamatorias utilizando Il-1ra.

En la Patente de EE.UU. nº 5.508.262 se describe un tratamiento de la pancreatitis aguda utilizando Il-1ra.

En la Publicación PCT WO 97/28828 se describen tratamientos de una enfermedad mediada por Il-1 utilizando Il-1ra y variantes en una matriz polímera de liberación controlada.

En la Publicación PCT WO 99/11292 se describen terapias génicas para tratar la artritis que, *inter alia*, implican la expresión directa de Il-1ra en un paciente.

En las Patentes de EE.UU. números 5.880.096, 5.861.476, 5.786.331, 5.767.234 y 5.608.035 y en la Publicación PCT WO 95/20973 se describen péptidos y compuestos que se unen al receptor de Il-1. En particular, en estas patentes se describen péptidos pequeños (de 1 a 40 aminoácidos y pesos moleculares inferiores a 3 kDa) para su uso en el tratamiento de diversas enfermedades.

En la Solicitud n° 2.039.458 de Patente Canadiense se describen métodos de tratamiento de enfermedades mediadas por Il-1 mediante la administración de Il-1ra. En particular, en esta solicitud se describe el tratamiento de diversos estados inflamatorios, preferiblemente del shock séptico, mediante la administración parenteral de Il-1ra.

En la Publicación PCT WO 93/21946 se describen terapias de combinación para estados que son mediados tanto por Il-1 como por TNF. En las terapias se usan inhibidores de Il-1, y especialmente Il-1ra, en combinación con un inhibidor de TNF.

En la Publicación PCT WO 97/28828 se describen composiciones farmacéuticas que comprenden polipéptidos Il--1ra y polímeros de liberación controlada.

En la Publicación PCT WO 98/24477 se describen diversas terapias de combinación en que se utilizan polipéptidos Il-1ra junto con una gran variedad de agentes. En particular, esta publicación se dirige a combinaciones de Il-1ra y metotrexato, aunque hay una descripción de otros agentes antiinflamatorios diferentes, tales como leflunomida. El metotrexato, la leflunomida y similares no son agentes inhibidores del procesamiento y la liberación de Il-1 pero pueden influir en el eje de Il-1 porque de ellos se sabe que ejercen sus efectos por medio de una supresión de la división celu-

lar. Cuando se suprime la división celular, puede reducirse el número de células disponibles para producir citoquinas y, por lo tanto, puede reducirse la cantidad de Il-1 en el sistema.

Muchos estudios en que se utilizan Il-1ra, Il-1R soluble, procedente del dominio intracelular del Il-1R de tipo I, anticuerpos hacia Il-1α o β, y variantes deficientes transgénicas de estos genes han mostrado concluyentemente que las Il-1 desempeñan una función clave en diversas patofisiologías [para una revisión, véase C. A. Dinarello, Blood, 87: 2.095-2.147 (1.996)]. Por ejemplo, se ha mostrado que Il-1ra es eficaz en modelos animales de shock séptico, artritis reumatoide, síndrome del injerto frente al huésped, apoplejía e isquemia cardiaca, y está actualmente en ensayos clínicos para algunas de estas indicaciones; véanse Ohlsson et al., 1.990, "Interleukin-1 receptor antagonist reduced mortality from endotoxin shock" (El antagonista del receptor de la interleuquina 1 redujo la mortalidad del shock endotóxico), Nature 348: 550-551; Aiura et al., 1.991, "Interleukin-1 receptor antagonist blocks hypotension in rabbit model of gram-positive septic shock" (El antagonista del receptor de la interleuquina 1 bloquea la hipotensión en un modelo de shock séptico por bacterias Gram positivas en conejo), Cytokine 4: 498; Fischer et al., 1.991, "A comparison between effects of interleukin-1α administration and sublethal endotoxemia in primates" (Una comparación entre efectos de la administración de interleuquina 1α y endotoxemia subletal en primates), Am. J. Physiol. 261: R444; Waage y Espevik, 1.988, "Interleukin-1 potentiates the lethal effect of tumor necrosis factor/cachectin in mice" (La interleuquina 1 potencia el efecto letal del factor de necrosis tumoral/caquectina en ratones), J. Exp. Med. 1.678: 1.987; Fischer et al., "Interleukin-1 receptor blockade improves survival and hemodynamic performance in E. coli septic shock ..." (El blo-

queo del receptor de la interleuquina 1 mejora la supervivencia y el funcionamiento hemodinámico en el shock séptico por E. coli ...), J. Clin. Invest. 89: 1.551-1.557; Granowitz et al., 1.992, "Pharmacokinetics, safety, immunomodulatory effects of human recombinant interleukin-1 receptor antagonist in healthy humans" (Farmacocinética, seguridad y efectos inmunomoduladores del antagonista recombinante humano del receptor de la interleukina 1 en seres humanos sanos), Cytokine 4(5): 353-360; Bloedow et al., 1.992, "Intravenous Disposition of interleukin-1 receptor antagonist in healthy volunteers" (Disposición intravenosa del antagonista del receptor de la interleukina 1 en voluntarios sanos), Amer. Soc. Clin. Pharm. and Therapeutics, Orlando, Florida (Resumen). Además, las Il-1α y β han mostrado cierto potencial como agentes estimuladores de células pluripotenciales hematopoyéticas, con potencial como agentes radioprotectores y quimioprotectores.

Las enfermedades inflamatorias tales como la artritis reumatoide se caracterizan por una excesiva producción de citoquinas que promueven y/o mantienen el estado inflamatorio. Entra dichas citoquinas, sobresalen la Il-1 (tanto la forma α como la β) y el factor α de necrosis tumoral (TNF-α) [C. A. Dinarello, Blood 87: 2.095-2.147 (1.996); B. B. Aggarwal y K. Natarajan, Eur. Cytokine Netw. 7: 93-124 (1.996); S. Ushio et al., J. Immunol. 156: 4.274-4.279 (1.996)]. Una vez liberadas por las células productoras, estas citoquinas se unen a receptores específicos de las células diana para iniciar cascadas de señalización citoquínica. Como resultado de su importancia en el proceso morboso, son deseables planteamientos terapéuticos destinados a regular la producción y/o la actividad de estas citoquinas.

La mayoría de las citoquinas son secretadas por las células mediante el aparato secretor constitutivo, compuesto del retículo endoplásmico rugoso y el aparato de Golgi, pero

la Il-1 es exportada por una ruta atípica [A. Rubartelli et al., EMBO J. 9: 1.503-1.510 (1.990)]. La necesidad de una vía de exportación no tradicional es una consecuencia de la síntesis de la Il-1 como un polipéptido que carece de secuencias señal [P. E. Auron et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81: 7.907-7.911 (1.984); C. J. March et al., Nature 315: 641-647 (1.985); S. Ushio et al., J. Immunol. 156: 4.274-4.279 (1.996)]. Esta secuencia líder o señal se encuentra típicamente en el extremo amínico de polipéptidos que están destinados a ser liberados por la célula [G. J. von Heijne, Membrane Biol. 115: 195-201 (1.990)]. Una secuencia señal sirve como una dirección molecular para dirigir los polipéptidos recién sintetizados al retículo endoplásmico. Debido a que la Il-1 (proIl-1) y la Il-18 (proIl-18) recién sintetizadas carecen de esta secuencia, se acumulan en el compartimento citoplásmico de la célula productora. Además de su localización conjunta, la proIl-1b y la proIl-18 deben ser procesadas por la proteasa caspasa I [N. A. Thornberry et al., Nature 356: 768-774 (1.992); T. Ghayur et al., Nature 360: 619-623 (1.997)]; esta escisión genera formas maduras y biológicamente activas de las citoquinas, competentes para unirse a receptores de las células diana. La proIl-1a no comparte este requisito para activación proteolítica [B. Moseley et al., J. Biol. Chem. 262: 2.941-44 (1.987)]. Otros polipéptidos exportados por rutas no tradicionales similares incluyen: la proteína relacionada con MIF (MRP; del inglés, MIF-related protein) 8/14 [A. Rammes et al., J. Biol. Chem. 272: 9.496-9.502 (1.997)], el factor básico de crecimiento de fibroblastos [J. A. Abraham, Science 233: 545-548 (1.986)], galectinas [A. E. Cleves et al., J. Cell Biol. 133: 1.017-26 (1.997)], una forma del antagonista del receptor de la Il-1 [S. Haskill et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88: 3.681-85 (1.991)], la tiorredoxina [A. Rubartelli et al., J. Biol. Chem. 267: 24.161-24.164 (1.992)], y diversos polipéptidos víricamente

codificados que incluyen VP22 y Tat [B. Ensoli et al., J. Virol. 67: 277-287 (1.993); G. Elliott y P. OOHare, Cell 88: 223-233 (1.997)].

Los monocitos y macrófagos tratados con lipopolisacárido (LPS) producen grandes cantidades de proIl-1b, pero la liberación de la citoquina madura es ineficaz en ausencia de un estímulo secundario [K. A. Hogquist et al., J. Immunol. 147: 2.181-2.186 (1.991); D. Perregaux et al., J. Immunol. 149: 1.294-1.303 (1.992)]. Tanto la maduración proteolítica de proIl-1b como la liberación de la citoquina madura son potenciadas mediante el tratamiento de las células activadas con LPS, con cualquiera de diversos estímulos diferentes que incluyen: ATP extracelular, células T citolíticas, LPS en elevada concentración, moléculas de tipo ionóforo, toxinas, estrés hipotónico y estrés mecánico [K. A. Hogquist et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88: 8.485-8.489 (1.991); D. Perregaux y C. A. Gabel, J. Biol. Chem. 269: 15.195-203 (1.994); I. Walev et al., Eur. Mol. Biol. Org. J. 14: 1.607-1.614 (1.995); S. Bhakdi et al., J. Clin. Invest. 85: 1.746-1.753 (1.990); J. Chin y M. J. Kostura, J. Immunol. 151: 5.574-85 (1.993)]. Es importante que el procesamiento de citoquinas posterior a la traducción, acoplado a un estímulo, es sensible a la intervención farmacológica. De este modo, diversos inhibidores del transporte aniónico no selectivos pueden bloquear el procesamiento de proIl-1b posterior a la traducción, acoplado a un estímulo [R. Laliberte et al., J. Immunol. 153: 2.168-2.179 (1.994); Perregaux et al., J. Immunol. 157: 57-64 (1.996); Perregaux et al., J. Immunol. 160: 2.469--2.477 (1.998)]. Estos agentes son inhibidores eficaces del procesamiento de Il-1 posterior a la traducción, independientemente de la naturaleza del estímulo activador. Además, su efecto inhibidor se manifiesta como una supresión completa de la exteriorización tanto de Il-1a como de Il-1b.

Se han identificado una serie de diarilsulfonilureas ("DASU") agentes como potentes inhibidores del procesamiento posterior a la traducción, acoplado a un estímulo. Estos compuestos se describen y reivindican en la Solicitud PCT WO 98/32733, presentada el 29 de Diciembre de 1.997, que entró en la fase nacional de EE.UU. como Solicitud N° de Serie 09/341.782 el 16 de Agosto de 1.999, y cuya descripción completa se incorpora aquí por referencia a todos los efectos. Debido a que la Il-1 es un mediador importante de la inflamación y a que un inhibidor de su función proporciona un alivio terapéutico en modelos animales de enfermedad [F. Cominelli et al., J. Clin. Invest. 86: 972-980 (1.990); A. L. Akeson et al., J. Biol. Chem. 271: 30.517-30.523 (1.996); J. P. Caron et al., Arthritis Rheum. 39: 1.535-1.544 (1.996); H. Okamura et al., Nature 378: 88-91 (1.995); N. Rothwell, J. Clin. Invest. 100: 2.648-2.652 (1.997)], los agentes que alteran el proceso del procesamiento posterior a la traducción, acoplado a un estímulo, serán útiles para el tratamiento, en hombres y animales, de trastornos que son sustentados por mediadores inflamatorios. Dichos trastornos incluyen artritis reumatoide, osteoartritis, asma, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, neurodegeneración, aterosclerosis y soriasis.

Las actividades de la interleuquina 1 son muchas. La inyección subcutánea de Il-1 conduce a fiebre, somnolencia, anorexia, mialgias generalizadas, artralgias, cefalea, y, tras una exposición prolongada, hipotensión. Se observan también marginación de neutrófilos e infiltración extravascular máxima de los leucocitos polimorfonucleares (PMN). La Il-1 estimula también los condrocitos para que liberen metaloproteasas matriciales, lo que da lugar a la degradación de la matriz del cartílago.

En consecuencia, los estados morbosos que pueden ser tratados o prevenidos mediante la combinación de un poli-

péptido Il-1ra y un agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1 incluyen, pero no se limitan a, respuestas inapropiadas del huésped a enfermedades infecciosas en las que existe una infección activa en cualquier lugar del organismo, tales como, shock séptico, coagulación intravascular diseminada, y/o síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto; inflamación aguda o crónica debida al depósito de antígenos, anticuerpos y/o complemento; y estados inflamatorios que incluyen artritis, colangitis, colitis, encefalitis, endocarditis, glomerulonefritis, hepatitis, miocarditis, pancreatitis, pericarditis, daño por reperfusión, y vasculitis. Las enfermedades de base inmunitaria que pueden ser sensibles a combinaciones de polipéptidos Il-1ra y agentes inhibidores del procesamiento y la liberación de Il-1 incluyen, pero no se limitan a, estados en que están implicadas células T y/o macrófagos, tales como hipersensibilidades aguda y diferida, rechazo de injertos y síndrome del injerto frente al huésped; y enfermedades autoinmunes que incluyen diabetes mellitus de Tipo 1 y esclerosis múltiple. Las combinaciones de polipéptidos Il-1ra y agentes inhibidores del procesamiento y la liberación de Il-1 pueden ser también útiles en el tratamiento de las resorciones ósea y cartilaginosa, así como de enfermedades que resultan de un depósito excesivo de matriz extracelular. Dichas enfermedades incluyen osteoporosis, enfermedades periodontales, fibrosis pulmonar intersticial, cirrosis, esclerosis sistémica y formación de queloides. Las combinaciones de polipéptidos Il-1ra y agentes inhibidores del procesamiento y la liberación de Il-1 pueden ser también útiles en el tratamiento de ciertos tumores que producen Il-1 como un factor de crecimiento autocrino, y en la prevención de la caquexia asociada con ciertos tumores. Las combinaciones de polipéptidos Il-1ra y agentes inhibidores del procesamiento y la liberación de Il-1 pueden ser también útiles en el tratamiento de enfermedades neuronales

con un componente inflamatorio que incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Alzheimer, apoplejía, depresión y daño por percusión. Las combinaciones de polipéptidos Il-1ra y agentes inhibidores del procesamiento y la liberación de Il-1 pueden ser también útiles en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares en que la reclutación de monocitos en el espacio subendotelial desempeña una función, tales como el desarrollo de placas ateroscleróticas.

Los polipéptidos Il-1ra, para que sean eficaces en el tratamiento de estados morbosos mediados por Il-1, deben residir en fluidos corporales en concentraciones relativamente elevadas durante periodos prolongados de tiempo porque incluso cantidades pequeñas de Il-1 que alcancen el receptor de Il-1 son suficientes para iniciar una cascada de otras citoquinas y otros mediadores inflamatorios. Mantener concentraciones elevadas de agentes peptídicos terapéuticos es difícil a causa de los problemas que surgen en su paso desde el intestino hasta la corriente sanguínea, e incluso en la administración intravenosa, debido a la eliminación de los péptidos por proteasas endógenas. Debido a que los agentes inhibidores del procesamiento y la liberación de Il-1 reducen la producción de Il-1 en más del 90 %, la cantidad de polipéptidos Il-1ra necesaria para tratar eficazmente un estado morboso mediado por Il-1 se ve muy reducida. Asimismo, los agentes inhibidores del procesamiento y la liberación de Il-1 pueden presentar una toxicidad que limite las dosis disponibles. Cuando se combinan los dos tipos de agentes, la sinergia de reducción de la producción de Il-1 por el inhibidor del procesamiento y la liberación, junto con el antagonismo del receptor de Il-1 por el Il-1ra, conduce a una gran reducción de las dosis necesarias de ambos agentes.

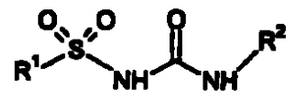
Sumario del invento

El presente invento proporciona métodos y composiciones para el tratamiento de estados morbosos mediados por Il-1. En particular, el invento proporciona un método para tratar o prevenir estados morbosos mediados por Il-1, que comprende administrar conjuntamente, a un animal mamífero que necesite dicho tratamiento, cantidades eficaces de un polipéptido Il-1ra o de una variante del mismo, y de un agente no esteroide que inhibibe el procesamiento y la liberación de Il-1. El invento proporciona además composiciones que comprenden un polipéptido Il-1ra o una variante del mismo, y un agente no esteroide que inhibibe el procesamiento y la liberación de Il-1. El metotrexato, la leflunomida y similares no son agentes inhibidores del procesamiento y la liberación de Il-1 pero pueden influir en el eje de Il-1 porque de ellos se sabe que ejercen sus efectos por medio de una supresión de la división celular. Cuando se suprime la división celular, puede reducirse el número de células disponibles para producir citoquinas y, por lo tanto, puede reducirse la cantidad de Il-1 en el sistema.

Preferiblemente, en los métodos y composiciones del presente invento se emplea un agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1 seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de ICE, inhibidores de caspasa e inhibidores del procesamiento de Il-1 posterior a la traducción. Más preferiblemente, el agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1 es un inhibidor del procesamiento de Il-1 posterior a la traducción. Los inhibidores del procesamiento de Il-1 posterior a la traducción particularmente preferidos son inhibidores del procesamiento de Il-1 posterior a la traducción, acoplado a un estímulo, y, más particularmente, inhibidores del transporte aniónico, y diuréticos tales como tiazidas y ácido etacrínico. Un diurético particularmente preferido es el ácido etacrínico.

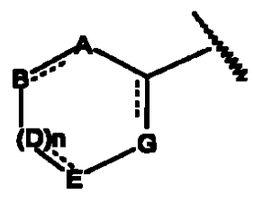
Los agentes inhibidores del procesamiento y la liberación de Il-1 que se prefieren son los que tienen valores de concentración inhibitoria mediana [IC_{50}; del inglés, median (50) inhibitory concentration] inferiores a 50 µM, más preferiblemente inferiores a 1 µM, y muy preferiblemente inferiores a 100 nM.

Una clase particularmente preferida de agentes inhibidores del procesamiento y la liberación de Il-1 que son útiles en los métodos y composiciones del presente invento es la de las diarilsulfonilureas. Las diarilsulfonilureas preferidas son compuestos de fórmula I



I

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, fórmula en la que cada uno de R^1 y R^2 es independientemente un grupo de fórmula II



II

en la que

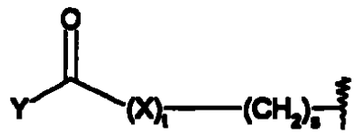
las líneas discontinuas (---) representan dobles enlaces opcionales;

n es 0, 1, 2 ó 3; y

cada uno de A, B, D, E y G es independientemente oxígeno, azufre, nitrógeno o CR^5R^6 en el que cada uno de R^5 y R^6 es independientemente seleccionado entre (1) hidrógeno; (2) alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre alquil(C_1-C_6)amino, alquil(C_1-C_6)tio, alcoxilo(C_1-C_6), hidroxilo, ciano, perfluoroalquilo(C_1-C_6), arilo(C_6-C_{10}), heteroarilo(C_5-C_9), aril(C_6-C_{10})amino, aril-

(C_6-C_{10})tio, aril(C_6-C_{10})oxilo en que el grupo arilo está opcionalmente sustituido con alcoxilo(C_1-C_6), acilo(C_1-C_6), carboxilo, hidroxilo o halógeno; heteroaril(C_5-C_9)amino, heteroaril(C_5-C_9)tio, heteroaril(C_5-C_9)oxilo, aril(C_6-C_{10})-arilo(C_6-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_6), hidroxilo, piperazinilo, aril(C_6-C_{10})alcoxilo(C_1-C_6), heteroaril(C_5-C_9)alcoxilo(C_1-C_6), acil(C_1-C_6)amino, acil(C_1-C_6)tio, acil(C_1-C_6)oxilo, alquil-(C_1-C_6)sulfinilo, aril(C_6-C_{10})sulfinilo, alquil(C_1-C_6)sulfonilo, aril(C_6-C_{10})sulfonilo, amino, alquil(C_1-C_6)amino y [alquil(C_1-C_6)]$_2$amino; (3) halógeno; (4) ciano; (5) amino; (6) hidroxilo; (7) perfluoroalquilo(C_1-C_6); (8) perfluoroalcoxilo(C_1-C_6); (9) alquenilo(C_2-C_6); (10) carboxi-alquenilo-(C_2-C_6); (11) alquinilo(C_2-C_6); (12) alquil(C_1-C_6)amino; (13) [alquil(C_1-C_6)]$_2$amino; (14) alquil(C_1-C_6)sulfonilamido; (15) alquil(C_1-C_6)sulfinilo; (16) alquil(C_1-C_6)sulfonilo; (17) aminosulfonilo; (18) alquil(C_1-C_6)aminosulfonilo; (19) [alquil(C_1-C_6)]$_2$aminosulfonilo; (20) alquil(C_1-C_6)tio; (21) alcoxilo(C_1-C_6); (22) perfluoroalquilo(C_1-C_6); (23) arilo-(C_6-C_{10}); (24) heteroarilo(C_5-C_9); (25) aril(C_6-C_{10})amino; (26) aril(C_6-C_{10})tio; (27) aril(C_6-C_{10})alcoxilo(C_1-C_6); (28) heteroaril(C_5-C_9)amino; (29) heteroaril(C_5-C_9)tio; (30) heteroaril(C_5-C_9)oxilo; (31) cicloalquilo(C_3-C_6); (32) alquil-(C_1-C_6)hidroximetileno; (33) piperidilo; (34) piridinilo; (35) tienilo; (36) furanilo; (37) alquil(C_1-C_6)piperidilo; (38) acil(C_1-C_6)amino; (39) acil(C_1-C_6)tio; (40) acil(C_1-C_6)-oxilo; (41) R^7alquilo(C_1-C_6) en que R^7 es acil(C_1-C_6)piperazino, aril(C_6-C_{10})piperazino, heteroaril(C_5-C_9)piperazino, alquil(C_1-C_6)piperazino, aril(C_6-C_{10})alquil(C_1-C_6)piperazino, heteroaril(C_5-C_9)alquil(C_1-C_6)piperazino, morfolino, tiomorfolino, piperidino, pirrolidino, piperidilo, alquil(C_1-C_6)-piperidilo, aril(C_6-C_{10})piperidilo, heteroaril(C_5-C_9)piperidilo, alquil(C_1-C_6)piperidil-alquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})piperidil-alquilo(C_1-C_6), heteroaril(C_5-C_9)piperidil-alquilo-(C_1-C_6) o acil(C_1-C_6)piperidilo;

(42) un grupo de fórmula III



III

en la que

s es de 0 a 6;

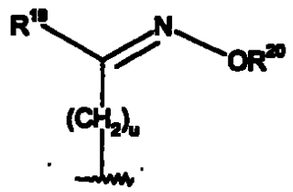
t es 0 ó 1;

X es oxígeno o NR^8 en que R^8 es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) o cicloalquil(C_3-C_7)alquilo(C_1-C_6); e

Y es hidrógeno, hidroxilo, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo o ciano; alcoxilo(C_1-C_6), ciano, alquinilo(C_2-C_6), arilo(C_6-C_{10}) en el que el grupo arilo está opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, carboxilo, alquilo(C_1-C_6), alcoxilo(C_1-C_6), perfluoroalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)alquilo(C_1-C_6) o NR^9R^{10} en el que cada uno de R^9 y R^{10} es independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con alquil(C_1-C_6)piperidilo, aril(C_6-C_{10})piperidilo, heteroaril(C_5-C_9)piperidilo, arilo(C_6-C_{10}), heteroarilo(C_5-C_9) o cicloalquilo(C_3-C_6); piperidilo, alquil(C_1-C_6)piperidilo, aril(C_6-C_{10})piperidilo, heteroaril(C_5-C_9)piperidilo, acil(C_1-C_6)piperidilo, arilo(C_6-C_{10}), heteroarilo(C_5-C_9), cicloalquilo(C_3-C_6), R^{11}alquilo(C_2-C_6), alquil(C_1-C_5)-(CHR^{11})-alquilo(C_1-C_6) en que R^{11} es hidroxilo, acil(C_1-C_6)oxilo, alcoxilo(C_1-C_6), piperazino, acil(C_1-C_6)amino, alquil(C_1-C_6)-tio, aril(C_6-C_{10})tio, alquil(C_1-C_6)sulfinilo, aril(C_6-C_{10})-sulfinilo, alquil(C_1-C_6)sulfoxilo, aril(C_6-C_{10})sulfoxilo, amino, alquil(C_1-C_6)amino, [alquil(C_1-C_6)]$_2$amino, acil(C_1-C_6)-piperazino, alquil(C_1-C_6)piperazino, aril(C_6-C_{10})alquil-(C_1-C_6)piperazino, heteroaril(C_5-C_9)alquil(C_1-C_6)piperazino, morfolino, tiomorfolino, piperidino o pirrolidino; R^{12}alquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_5)-(CHR^{12})alquilo(C_1-C_6) en que R^{12} es piperidilo o alquil(C_1-C_6)piperidilo; y $CH(R^{13})COR^{14}$ en que

R^{14} es como se define más adelante y R^{13} es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})alquilo(C_1-C_6), heteroaril(C_5-C_9)alquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)tioalquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})tioalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)sulfinil-alquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})sulfinil-alquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)sulfonil-alquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})sulfonil-alquilo(C_1-C_6), hidroxialquilo(C_1-C_6), aminoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)aminoalquilo(C_1-C_6), [alquil(C_1-C_6)amino]$_2$alquilo(C_1-C_6), $R^{15}R^{16}$NCOalquilo(C_1-C_6) o R^{15}OCOalquilo(C_1-C_6), en los que cada uno de R^{15} y R^{16} es independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})alquilo(C_1-C_6) y heteroaril(C_5-C_9)alquilo(C_1-C_6); y R^{14} es R^{17}O o $R^{17}R^{18}$N, en los que cada uno de R^{17} y R^{18} es independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})alquilo(C_1-C_6) y heteroaril(C_5-C_9)alquilo(C_1-C_6);

(43) un grupo de fórmula IV



IV

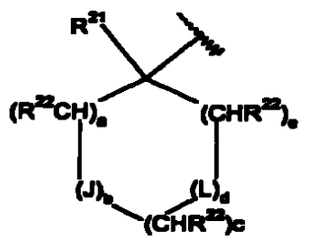
en la que

u es 0, 1 ó 2;

R^{19} es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) o perfluoroalquilo(C_1-C_6); y

R^{20} es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6), carboxialquilo(C_1-C_6) o aril(C_6-C_{10})alquilo(C_1-C_6); y

(44) un grupo de fórmula V



V

en la que

a es 0, 1 ó 2;

b es 0 ó 1;

c es 1, 2 ó 3;

d es 0 ó 1;

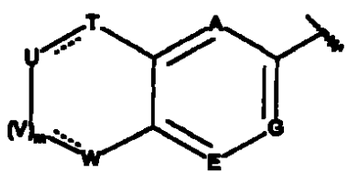
e es 0, 1 ó 2;

cada uno de J y L es independientemente oxígeno o azufre;

R^{21} es hidrógeno, hidroxilo, flúor, alquilo(C_1-C_6), alcoxilo(C_1-C_6), haloalquilo(C_1-C_6), amino, acil(C_1-C_6)amino o $NR^{26}R^{27}$ en que cada uno de R^{26} y R^{27} es independientemente seleccionado entre hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) y arilo(C_6-C_{10}); y

R^{22} es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno, alquil(C_1-C_6)tio, alquil(C_1-C_6)sulfinilo o alquil(C_1-C_6)sulfonilo;

o, en la fórmula II, cuando n es 1 y tanto B como D son CR^5, los dos grupos R^5 pueden ser considerados junto con los carbonos a los que están unidos, para formar un grupo de fórmula VI



VI

en la que

las líneas discontinuas representan dobles enlaces opcionales;

m es 0 ó 1; y

cada uno de T, U, V y W es independientemente oxígeno, azufre, CO, nitrógeno o CR^5R^6 en el que R^5 y R^6 son como se definieron anteriormente;

o, cuando tanto A como B son CR^5, o cuando n es 1 y tanto B como D son CR^5, o cuando tanto D como E son CR^5, o cuando tanto E como G son CR^5, los dos grupos R^5 pueden ser

considerados junto con los carbonos adyacentes a los que están unidos, para formar un grupo cicloalquilo(C_5-C_6) opcionalmente sustituido con hidroxilo, o un grupo benzo.

El presente invento se refiere también a las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I por adición de ácido. Los ácidos que se usan para preparar las sales farmacéuticamente aceptables de los susodichos compuestos básicos de este invento por adición de ácido son los que forman sales atóxicas por adición de ácido, es decir, las sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, tales como las sales de hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, acetato, lactato, citrato, citrato ácido, tartrato, bitartrato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato [es decir, 1,1'-metileno--bis-(2-hidroxi-3-naftoato)].

El invento se refiere también a sales de fórmula I por adición de base. Las bases químicas que pueden ser utilizadas como reactivos para preparar sales básicas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I que son de naturaleza ácida son las que forman sales básicas atóxicas con dichos compuestos. Dichas sales básicas atóxicas incluyen, pero no se limitan a, las procedentes de cationes farmacológicamente aceptables tales cationes de metales alcalinos (por ejemplo, potasio y sodio) y cationes de metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio y magnesio), amonio o sales solubles en agua por adición de amina, tales como N-metilglucamina (meglumina), y las sales de alcanolamonio inferior y otras sales básicas de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables.

Una realización de los compuestos de fórmula I requiere que R^2 sea aromático.

Otra realización de los compuestos de fórmula I requiere que los grupos de las fórmulas II y VI no tengan dos oxígenos, dos azufres o un oxígeno y un azufre definidos en posiciones adyacentes.

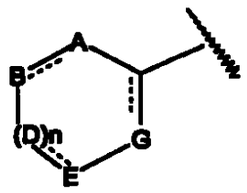
Otra realización de los compuestos de fórmula I requiere que si **a** o **e** es 0, el otro debe ser 1.

Otra realización de los compuestos de fórmula I requiere que, cuando **b** y **d** son 1, la suma de **a**, **c** y **e** no puede ser 6 ni 7.

Otra realización de los compuestos de fórmula I requiere que, cuando A, B, D, E, G, T, U, V y W representan un carbono sp^2, R^6 no existe.

Las diarilsulfonilureas preferidas tienen unos valores de IC_{50} inferiores a 50 μM, más preferiblemente inferiores a 1 μM, y muy preferiblemente inferiores a 100 nM.

Son diarilsulfonilureas más preferidas, útiles para los métodos y composiciones del presente invento, los compuestos de fórmula I en que R^1 es un grupo de fórmula II



II

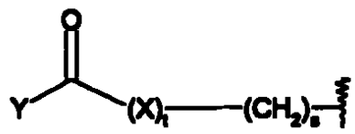
en la que

las líneas discontinuas representan dobles enlaces;

n es 0 ó 1;

A es CR^5, en el que R^5 es hidrógeno o halógeno;

tanto B como E son independientemente CR^5, en el que R^5 es (1) hidrógeno; (2) ciano; (3) halógeno; (4) alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno o dos hidroxilos; (5) cicloalquil(C_3-C_7)aminosulfonilo; (6) alquil(C_1-C_6)aminosulfonilo; (7) un grupo de fórmula III



III

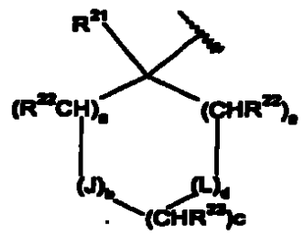
en la que

s es 0;

t es 0; e

Y es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con halógeno; o alcoxi(C_1-C_6)alquilo(C_1-C_6);

(8) un grupo de fórmula V



V

en la que

a es 0 ó 1;

b es 0 ó 1;

c es 1 ó 2;

d es 0 ó 1;

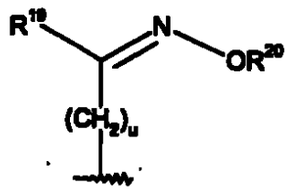
e es 0 ó 1;

cada uno de J y L es independientemente oxígeno o azufre;

R^{21} es hidrógeno, hidroxilo o alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con halógeno; y

R^{22} es hidrógeno o alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno, alquil(C_1-C_6)tio, alquil(C_1-C_6)-sulfinilo o alquil(C_1-C_6)sulfonilo;

o (9) un grupo de fórmula IV



IV

en la que

u es 0 ó 1;

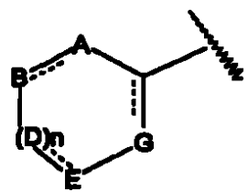
R^{19} es alquilo(C_1-C_6) o trifluorometilo; y

R^{20} es hidrógeno;

D es CR^5, en el que R^5 es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) o halógeno; y

G es CR^5, en el que R^5 es oxígeno, azufre o CR^5 en el que R^5 es hidrógeno o halógeno.

Otras diarilsulfonilureas preferidas, útiles en los métodos y composiciones del presente invento, son compuestos de fórmula I en que R^2 es un grupo de fórmula II



II

en la que

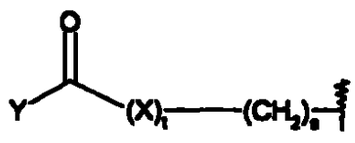
las líneas discontinuas representan dobles enlaces opcionales;

n es 1;

A es CR^5, en el que R^5 es halógeno o alquilo(C_1-C_6);

B es CR^5, en el que R^5 es hidrógeno o halógeno;

D es CR^5, en el que R^5 es hidrógeno, halógeno, ciano o un grupo de fórmula III



III

en la que

s es 0;

t es 0; e

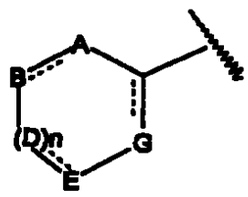
Y es NH_2;

E es CR^5, en el que R^5 es hidrógeno o halógeno; y

G es CR^5, en el que R^5 es halógeno o alquilo(C_1-C_6);

o, cuando tanto A como B, o tanto E como G, son CR^5, los dos grupos R^5 pueden ser considerados junto con los carbonos adyacentes a los que están unidos, para formar un grupo cicloalquilo(C_5-C_6).

Son diarilsulfonilureas preferidas adicionales, útiles para los métodos y composiciones del presente invento, los compuestos de fórmula I cuyo R^1 es un grupo de fórmula II



II

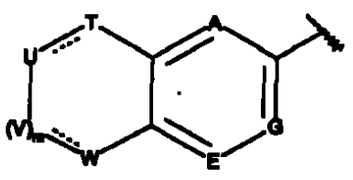
en la que

las líneas discontinuas representan dobles enlaces;

n es 1;

A es CR^5, en el que R^5 es hidrógeno o halógeno;

tanto B como D son CR^5, y los dos grupos R^5 son considerados junto con los carbonos a los que están unidos, para formar un grupo de fórmula VI



VI

en la que

las líneas discontinuas representan dobles enlaces;

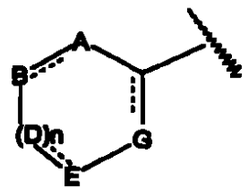
m es 0;

T es oxígeno, nitrógeno o CR^5 en el que R^5 es hidrógeno;

U es CO o CR^5 en el que R^5 es hidrógeno; y

W es nitrógeno o CR^5 en el que R^5 es hidrógeno.

Otras diarilsulfonilureas de fórmula I preferidas, útiles en los métodos y composiciones del presente invento, son aquéllas en que R^2 es un grupo de fórmula II



II

en la que

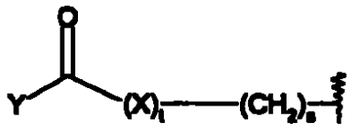
las líneas discontinuas representan dobles enlaces opcionales;

n es 1;

A es CR^5, en el que R^5 es halógeno o alquilo(C_1-C_6);

B es CR^5, en el que R^5 es hidrógeno o halógeno;

D es CR^5, en el que R^5 es hidrógeno, halógeno, ciano o un grupo de fórmula III



III

en la que

s es 0;

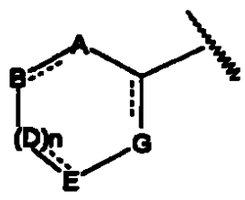
t es 0; e

Y es NH_2;

E es CR^5, en el que R^5 es hidrógeno o halógeno; y

G es CR^5, en el que R^5 es halógeno o alquilo(C_1-C_6).

Otras diarilsulfonilureas de fórmula I preferidas, útiles en los métodos y composiciones del presente invento, son aquéllas en que R^2 es un grupo de fórmula II



II

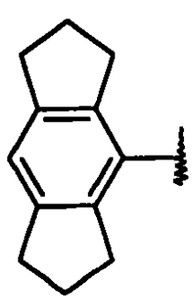
en la que

las líneas discontinuas representan dobles enlaces opcionales;

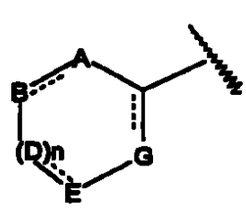
n es 1; y

tanto A como B, o tanto E como G, son CR^5, y los dos grupos R^5, considerados junto con los carbonos adyacentes a los que están unidos, forman un grupo cicloalquilo(C_5-C_6).

Son diarilsulfonilureas de fórmula I particularmente preferidas, útiles en los métodos y composiciones del presente invento, aquéllas en que R^2 es un grupo de fórmula



Otras diarilsulfonilureas de fórmula I preferidas, útiles en los métodos y composiciones del presente invento, son aquéllas en que R^1 es un grupo de fórmula II



II

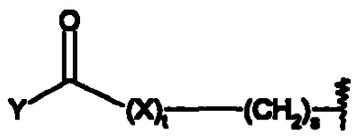
en la que

las líneas discontinuas representan dobles enlaces;

n es 0 ó 1;

A es CR^5, en el que R^5 es hidrógeno o halógeno; y

tanto B como E son independientemente CR^5, en el que R^5 es hidrógeno; ciano; halógeno; alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno o dos hidroxilos; cicloalquil(C_3-C_7)-aminosulfonilo; alquil(C_1-C_6)aminosulfonilo; un grupo de fórmula III



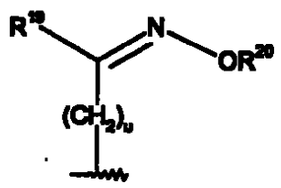
III

en la que

s es 0; y

t es 0;

o un grupo de fórmula IV



IV

en la que

u es 0 ó 1;

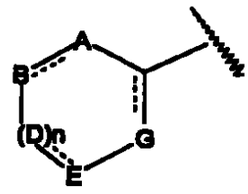
R^{19} es alquilo(C_1-C_6) o trifluorometilo; y

R^{20} es hidrógeno;

D es CR^5, en el que R^5 es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) o halógeno; y

G es CR^5, en el que R^5 es oxígeno, azufre o CR^5 en el que R^5 es hidrógeno o halógeno.

Otras diarilsulfonilureas de fórmula I preferidas, útiles en los métodos y composiciones del presente invento, son aquéllas en que R^1 es un grupo de fórmula II



II

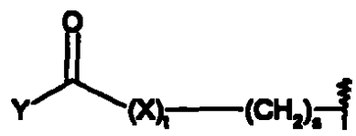
en la que

las líneas discontinuas representan dobles enlaces;

n es 0;

A es oxígeno; y

cada uno de B, E y G es independientemente CR^5, en el que R^5 es hidrógeno; ciano; halógeno; alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno o dos hidroxilos; cicloalquil-(C_3-C_7)aminosulfonilo; alquil(C_1-C_6)aminosulfonilo; un grupo de fórmula III



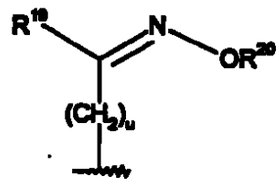
III

en la que

s es 0; y

t es 0;

o un grupo de fórmula IV



IV

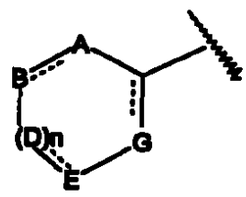
en la que

u es 0 ó 1;

R^{19} es alquilo(C_1-C_6) o trifluorometilo; y

R^{20} es hidrógeno.

Son diarilsulfonilureas de fórmula I más preferidas, útiles en los métodos y composiciones del presente invento, aquéllas en que R^1 es un grupo de fórmula II



II

en la que

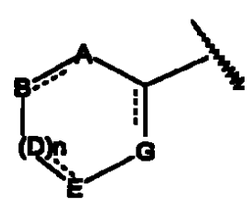
las líneas discontinuas representan dobles enlaces;

n es 0;

A es oxígeno; y

cada uno de B, E y G es independientemente CR^5, en el que R^5 es hidrógeno; ciano; halógeno; alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno o dos hidroxilos; cicloalquil-(C_3-C_7)aminosulfonilo; o alquil(C_1-C_6)aminosulfonilo (muy preferiblemente, cada uno de B y G es independientemente CR^5 en el que R^5 es hidrógeno).

Otras diarilsulfonilureas de fórmula I preferidas, útiles en los métodos y composiciones del presente invento, son aquéllas en que R^2 es un grupo de fórmula II



II

en la que

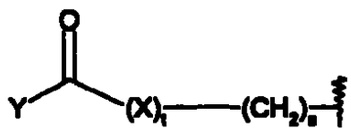
las líneas discontinuas representan dobles enlaces opcionales;

n es 1;

A es CR^5, en el que R^5 es halógeno o alquilo(C_1-C_6);

B es CR^5, en el que R^5 es hidrógeno o halógeno;

D es CR^5, en el que R^5 es hidrógeno, halógeno, ciano o un grupo de fórmula III



III

en la que

s es 0;

t es 0; e

Y es NH_2;

E es CR^5, en el que R^5 es hidrógeno o halógeno; y

G es CR^5, en el que R^5 es halógeno o alquilo(C_1-C_6);

o, cuando tanto A como B, o tanto E como G, son CR^5, los dos grupos R^5 pueden ser considerados junto con los carbonos adyacentes a los que están unidos, para formar un grupo cicloalquilo(C_5-C_6).

Las especies particulares de diarilsulfonilureas que son útiles en las composiciones y métodos del presente invento pueden ser seleccionadas del grupo que consiste en:

1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-furano-2-sulfonil]-urea;

1-(2,6-diisopropil-fenil)-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)--furano-2-sulfonil]-urea;

1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-4-aza-s-indacen-8-il)-3-[4-(1--hidroxi-1-metil-etil)-furano-2-sulfonil]-urea;

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-[3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-bencenosulfonil]-urea;

1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-tiofeno-2-sulfonil]-urea;

1-(4-[1,3]dioxolan-2-il-furano-2-sulfonil)-3-(1,2,3,5,-6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-urea;

1-(2,6-diisopropil-fenil)-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)--tiofeno-2-sulfonil]-urea;

1-(4-acetil-tiofeno-2-sulfonil)-3-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-urea;

1-(1H-benzoimidazol-5-sulfonil)-3-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-urea;

1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-tiofeno-2-sulfonil]-urea;

1-(8-cloro-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-furano-2-sulfonil]-urea;

1-(4-acetil-furano-2-sulfonil)-3-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-urea;

1-(8-fluoro-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-furano-2-sulfonil]-urea;

1-(4-fluoro-2,6-diisopropil-fenil)-3-[3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-bencenosulfonil]-urea;

1-(6-fluoro-1H-benzoimidazol-5-sulfonil)-3-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-urea;

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-(1H-indol-6-sulfonil)-urea;

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-(5-fluoro-1H-indol-6-sulfonil)-urea;

1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-3-(1H-indol-6-sulfonil)-urea;

1-(5-fluoro-1H-indol-6-sulfonil)-3-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-5-indacen-4-il)-urea;

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-{2-fluoro-5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-bencenosulfonil}-urea;

3-[3-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-ureidosulfonil]-N-metil-bencenosulfonamida;

1-{2-fluoro-5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)benceno-sulfonil}-3-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-indacen-4-il)-urea;

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-(2-fluoro-5-oxiranilbencenosulfonil)-urea;

1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-3-(2-fluoro-5-oxiranilbencenosulfonil)-urea; y

3-[3-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-ureidosulfonil]-N-metil-bencenosulfonamida.

Entre las diarilsulfonilureas útiles en las composiciones y métodos del presente invento, son especies particularmente preferidas:

1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-furano-2-sulfonil]-urea;

1-(2,6-diisopropil-fenil)-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)--furano-2-sulfonil]-urea;

4-cloro-2,6-diisopropil-fenil-3-[4-(1-hidroxi-1-metil--etil)-furano-2-sulfonil]-urea;

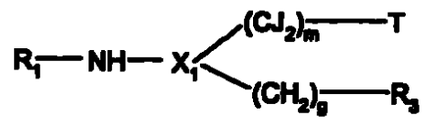
1,2,3,5,6,7-hexahidro-4-aza-s-indacen-8-il-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-furano-2-sulfonil]-urea;

8-cloro-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-furano-2-sulfonil]-urea;

8-fluoro-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il-3-[4-(1--hidroxi-1-metil-etil)-furano-2-sulfonil]-urea; y

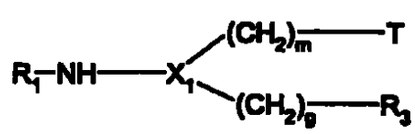
4-fluoro-2,6-diisopropil-fenil-3-[4-(1-hidroxi-1-metil--etil)-furano-2-sulfonil]-urea.

Otra clase de inhibidores del procesamiento y la liberación de Il-1, útiles en los métodos y composiciones del presente invento, son los inhibidores de ICE. En particular, los inhibidores de ICE preferidos son compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, seleccionados del grupo que consiste en



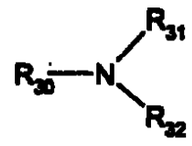
(1)

en el que g, J, m, R_1, R_3, T, y X_1 son como se definieron en la Patente de EE.UU. nº 5.847.135;



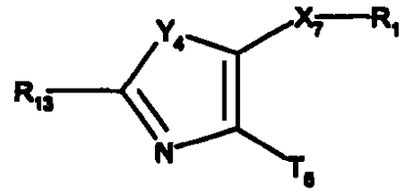
(2)

en el que g, m, R_1, R_3, T, y X_1 son como se definieron en la Patente de EE.UU. nº 5.656.627;



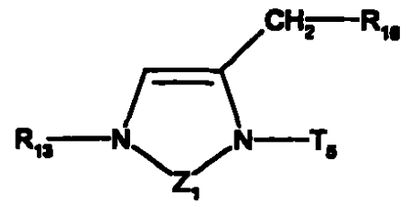
(3)

en el que R_{30}, R_{31} y R_{32} son como se definieron en la Patente de EE.UU. nº 5.656.627;



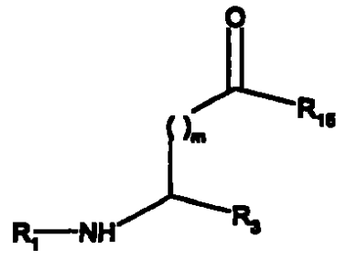
(4)

en el que Y_4, R_1, R_{13}, T_5, y X_7 son como se definieron en la Patente de EE.UU. nº 5.656.627;



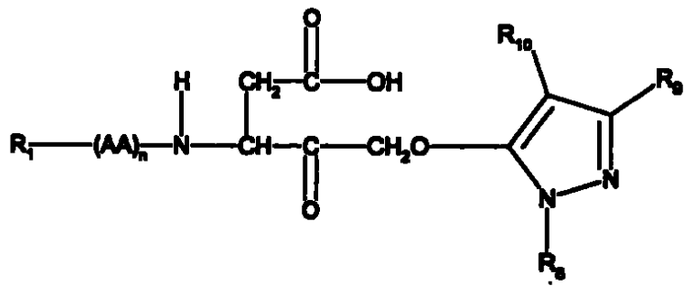
(5)

en el que R_{13}, R_{16}, T_5, y Z_1 son como se definieron en la Patente de EE.UU. nº 5.656.627;



(6)

en el que m, R_1, R_3, y R_{15} son como se definieron en la Patente de EE.UU. nº 5.874.424;



(7)

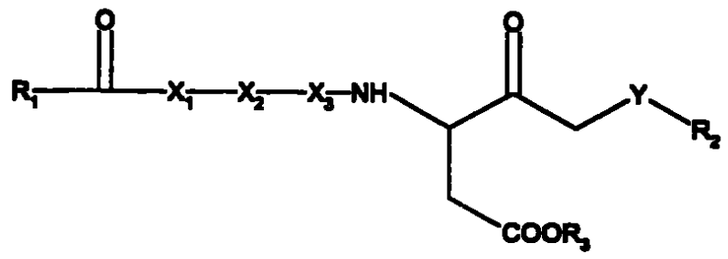
en el que

n es 0-2;

AA es independientemente L-valina o L-alanina;

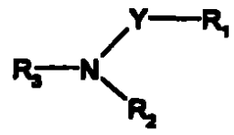
R_1 es seleccionado del grupo que consiste en N-[4-(N,N-dimetilaminometil)]benzoilo, N-benciloxicarbonilo, N-metil-N-[4-(piridil)metilo], N-[4-(piridil)metil]carbonilo, N-3-(piperidinopropionilo), N-[4-(morfolinoetoxi)benzoilo], N-2-(quinuclidinil)carbonilo, N-(3-piridil)metoxicarbonilo, N-(2-piridil)metoxicarbonilo, N-metil-N-bencilcarbonilo, N-metil-N-[2-(4-piridil)etil]carbonilo, y N-(N-fenilpiperazino)carbonilo; y

cada uno de R_8, R_9 y R_{10} es independientemente hidrógeno, alquilo inferior, metilo sustituido con halógeno, carbalcoxilo, bencilo, fenilo, o fenilo monosustituido o disustituido con flúor, nitro, metoxilo, cloro, trifluorometilo o metanosulfonilo;



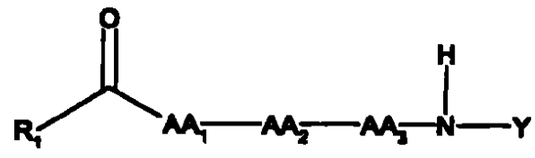
(8)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en que R_1, R_2, R_3, X_1, X_2, y X_3 son como se definieron en la Patente de EE.UU. nº 5.866.545;



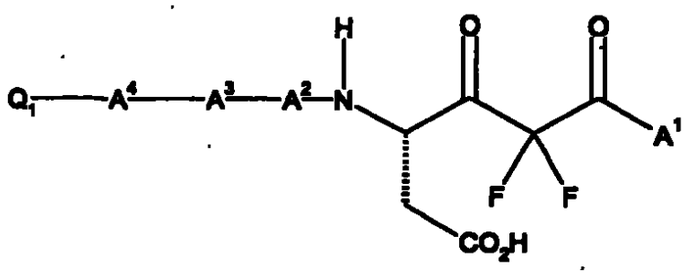
(9)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en que Y es CO o SO_2; R_1 es independientemente seleccionado entre alquilo, haloalquilo, y alcoxialquilo; R_2 es H, alquilo, (CH_2)-alquenilo, aralquilo, heteroaralquilo, carboxialquilo, cianoalquilo, arilo, o heteroarilo; y R_3 es H, alquilo, (CH_2)-alquenilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo o heteroarilo;



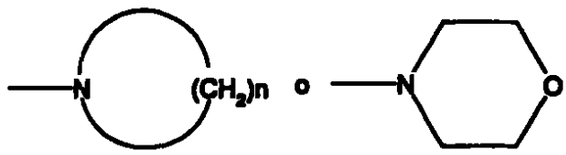
(10)

en el que AA_1, AA_2, AA_3, R_1, e Y son como se definieron en la Patente de EE.UU. nº 5.434.248;



(11)

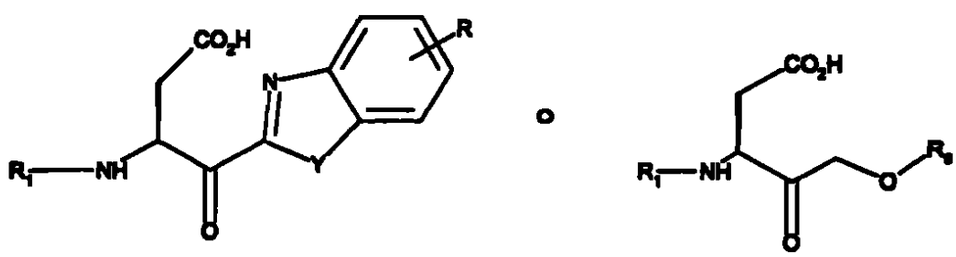
y las sales básicas farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que A^1 es L-Pro--NR^1R^2 o --NR^1R^2 en los que R^1 y R^2 son independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo$(C_1$-$C_6)$ y bencilo; o R^1 y R^2 son considerados junto con el nitrógeno al que están unidos y forman



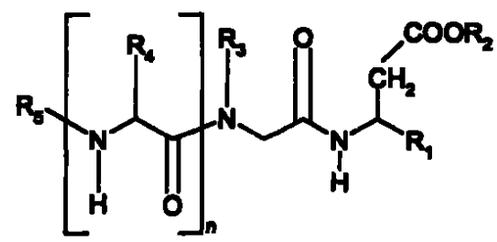
en el que n es un número entero de 2 a 6;

A^2 es seleccionado del grupo que consiste en L-His, L--Cys, L-Cys(Me), L-Phe, L-Phe-R^3, L-Val, L-Ala, L-Ile, L-Leu y L-Tyr; A^3 es seleccionado del grupo que consiste en L-Val, L-Leu, L-Ile, L-Tyr, L-Phe y L-Phe-R^3; A^4 es seleccionado del grupo que consiste en un enlace covalente, L-Phe, L-Phe-R^3, L-Tyr y L-Leu; en los que R^3 está unido al anillo aromático de la fenilalanina y, para cada caso, es seleccionado del grupo que consiste en alquilo(C_1-C_6), alcoxilo(C_1-C_6), bencilo, flúor, trifluorometilo y cloro; y Q^1 es seleccionado del grupo que consiste en t-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, fenilcarbonilo, y R^4CO, en el que R^4 es hidrógeno, alquilo-(C_1-C_6) o bencilo;

(12)

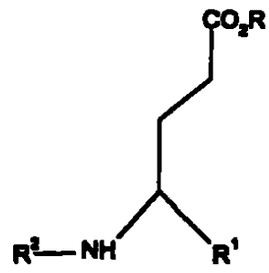


en el que Y, R, R_1, y R_9 son como se definieron en la Patente de EE.UU. nº 5.716.929;



(13)

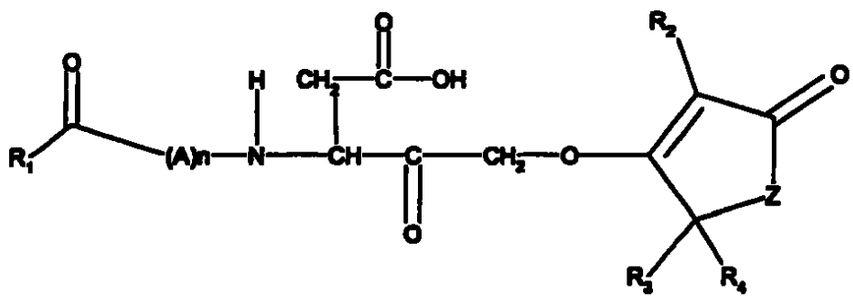
en el que R_1-R_5 son como se definieron en la Patente de EE.UU. nº 5.843.904;



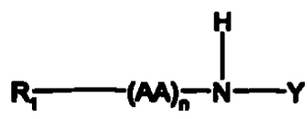
(14)

en el que R, R^1, y R^2 son como se definieron en la Patente de EE.UU. nº 5.744.451;

(15)

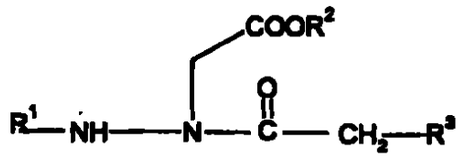


en el que A, n, R_1-R_4, y Z son como se definieron en la Patente de EE.UU. nº 5.462.939;



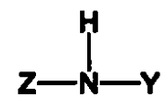
(16)

en el que AA, n, R_1, e Y son como se definieron en la Patente de EE.UU. nº 5.843.905;



(17)

en el que R^1-R^3 son como se definieron en la Patente de EE.UU. nº 5.565.430;

(18) 

en el que Z, N, e Y son como se definieron en la Patente de EE.UU. nº 5.639.745;

(19) un inhibidor como el descrito en la Patente de EE.UU. nº 5.756.466, que comprende:

(a) unos restos enlazantes de hidrógeno primero y segundo, cada uno de los cuales es capaz de formar un enlace de hidrógeno con un átomo diferente de la cadena principal de ICE, átomo de la cadena principal que es seleccionado del grupo que consiste en el oxígeno carbonílico de Arg-341, el grupo --NH-- amídico de Arg-341, el oxígeno carbonílico de Ser-339, y el grupo --NH-- amídico de Ser-339;

(b) unos restos moderadamente hidrófobos primero y segundo, cada uno de los cuales es capaz de asociarse con una cavidad ligante diferente de ICE cuando el inhibidor está unido a la misma, cavidad ligante que es seleccionada del grupo que consiste en la cavidad ligante P2, la cavidad ligante P3, la cavidad ligante P4, y la cavidad ligante P'; y

(c) un resto electronegativo que comprende uno o más átomos electronegativos, átomos que están unidos al mismo átomo o a átomos adyacentes del resto, y resto que es capaz de formar uno o más enlaces de hidrógeno o puentes salinos con residuos de la cavidad ligante P1 de ICE;

en el que los restos enlazantes de hidrógeno primero y segundo de (a), los restos moderadamente hidrófobos primero y segundo de (b) y el resto electronegativo de (c) son capaces de formar dichos enlaces de hidrógeno de (a), dichas asociaciones con las diferentes cavidades ligantes de (b) y

dichos enlaces de hidrógeno o puentes salinos de (c), respectivamente, con dichos átomos de la cadena principal, dichas cavidades ligantes o dichos residuos de ICE al mismo tiempo; y en el que, cuando dicho inhibidor está unido a ICE, se satisfacen al menos dos de las cuatro condiciones d) a g) siguientes:

d) uno de dichos restos moderadamente hidrófobos se asocia con la cavidad ligante P2 de ICE de tal modo que:
   1) la distancia del centro de masa del resto moderadamente hidrófobo en la cavidad ligante P2 al oxígeno carbonílico de Arg-341 de ICE es entre aproximadamente 71 nm y aproximadamente 125 nm;
   2) la distancia del centro de masa del resto moderadamente hidrófobo en la cavidad ligante P2 al nitrógeno amídico de Arg-341 de ICE es entre aproximadamente 60 nm y aproximadamente 120 nm; y
   3) la distancia del centro de masa del resto moderadamente hidrófobo en la cavidad ligante P2 al oxígeno carbonílico de Ser-339 de ICE es entre aproximadamente 37 nm y aproximadamente 95 nm;

e) uno de dichos restos moderadamente hidrófobos se asocia con la cavidad ligante P3 de ICE de tal modo que:
   1) la distancia del centro de masa del resto moderadamente hidrófobo en la cavidad ligante P3 al oxígeno carbonílico de Arg-341 de ICE es entre aproximadamente 39 nm y aproximadamente 95 nm;
   2) la distancia del centro de masa del resto moderadamente hidrófobo en la cavidad ligante P3 al nitrógeno amídico de Arg-341 de ICE es entre aproximadamente 54 nm y aproximadamente 110 nm; y
   3) la distancia del centro de masa del resto moderadamente hidrófobo en la cavidad ligante P3 al oxígeno carbonílico de Ser-339 de ICE es entre aproximadamente 70 nm y aproximadamente 130 nm;

f) uno de dichos restos moderadamente hidrófobos se asocia con la cavidad ligante P4 de ICE de tal modo que:

1) la distancia del centro de masa del resto moderadamente hidrófobo en la cavidad ligante P4 al oxígeno carbonílico de Arg-341 de ICE es entre aproximadamente 45 nm y aproximadamente 75 nm;

2) la distancia del centro de masa del resto moderadamente hidrófobo en la cavidad ligante P4 al nitrógeno amídico de Arg-341 de ICE es entre aproximadamente 55 nm y aproximadamente 85 nm; y

3) la distancia del centro de masa del resto moderadamente hidrófobo en la cavidad ligante P4 al oxígeno carbonílico de Ser-339 de ICE es entre aproximadamente 80 nm y aproximadamente 110 nm; y

g) uno de dichos restos moderadamente hidrófobos se asocia con la cavidad ligante P' de ICE de tal modo que:

1) la distancia del centro de masa del resto moderadamente hidrófobo en la cavidad ligante P' al oxígeno carbonílico de Arg-341 de ICE es entre aproximadamente 110 nm y aproximadamente 160 nm;

2) la distancia del centro de masa del resto moderadamente hidrófobo en la cavidad ligante P' al nitrógeno amídico de Arg-341 de ICE es entre aproximadamente 100 nm y aproximadamente 150 nm; y

3) la distancia del centro de masa del resto moderadamente hidrófobo en la cavidad ligante P' al oxígeno carbonílico de Ser-339 de ICE es entre aproximadamente 80 nm y aproximadamente 120 nm;

en el que los restos enlazantes de hidrógeno primero y segundo comprenden un grupo cíclico polisustituido que tiene entre tres y siete sustituyentes, y en el que el resto moderadamente hidrófobo que es capaz de asociarse con la cavidad ligante P4 no es

4-(dimetilaminometil)fenilo, bencilo, fenilo, 4-(carboximetiltio)fenilo, 4-(carboxietiltio)fenilo, isobutilo, 4(carboxietil)fenilo, 4-(N-morfolinometil)fenilo, 4-[(N--metilpiperazino)metil]fenilo, 4-[N-(2-metil)imidazolilmetil]fenilo, 5-benzoimidazol, 5-benzotriazol, N-carboboetoxi-5-benzotriazol, N-carboetoxi-5-benzoimidazol, 4-carboxipropilfenilo, 4-carboximetoxifenilo, 2-fluorofenilo, isopropilo ni 5-tiometilfenilo;

(20) 2,6-diclorobenzoiloximetil-cetona del ácido N-{2-[5--benciloxicarbonilamino-6-oxo-2-(4-fluorofenil)-1,6-dihidro-1-pirimidinil]acetoil}-L-aspártico [5.670.494];

(21) 2,6-diclorobenzoiloximetil-cetona del ácido N-{2-[5--tiometil-benzoilamino-6-oxo-2-(4-fluorofenil)-1,6-dihidro-1-pirimidinil]acetoil}-L-aspártico;

(22) difenilfosfinoximetil-cetona del ácido N-{2-[5-benciloxicarbonilamino-6-oxo-2-(4-fluorofenil)-1,6-dihidro-1--pirimidinil]acetoil}-L-aspártico;

(23) 5-[1-(4-clorofenil)-3-trifluorometil]pirazoloximetil--cetona del ácido N-{2-[5-benciloxicarbonilamino-6--oxo-2-(4-fluorofenil)-1,6-dihidro-1-pirimidinil]-acetoil}-L-aspártico;

(24) 5-(3-fenil)cumariniloximetil-cetona del ácido N-{2-[5--benciloxicarbonilamino-6-oxo-2-(4-fluorofenil)-1,6-dihidro-1-pirimidinil]acetoil}-L-aspártico;

(25) 5-(1-fenil-3-fluorometil)-pirazoloximetil-cetona del ácido N-{2-[5-benciloxicarbonilamino-6-oxo-2-(4-fluorofenil)-1,6-dihidro-1-pirimidinil]acetoil}-L-aspártico;

(26) 5-(1-fenil-3-trifluorometil)pirazoloximetil-cetona del ácido N-[2-(5-isopropiloxicarbonilamino-6-oxo-2-fenil--1,6-dihidro-1-pirimidinil)acetoil]-L-aspártico;

(27) 5-(1-fenil-3-trifluorometil)pirazoloximetil-cetona del ácido N-{2-[5-benciloxicarbonilamino-6-oxo-2-(3-piridinil)-1,6-dihidro-1-pirimidinil]acetoil}-L-aspártico;

(28) 5-(1-fenil-3-trifluorometil)pirazoloximetil-cetona del ácido N-{2-[5-benciloxicarbonilamino-6-oxo-2-(2-tienil)-1,6-dihidro-1-pirimidinil]acetoil}-L-aspártico;

(29) 5-(1-fenil-3-trifluorometil)pirazoloximetil-cetona del ácido N-[2-(5-benciloxicarbonilamino-6-oxo-2-metil-1,6-dihidro-1-pirimidinil)acetoil]-L-aspártico;

(30) 5-[1-(2-piridinil)-3-trifluorometil]pirazoloximetil-cetona del ácido N-{2-[5-benciloxicarbonilamino-6-oxo-2-(2-tienil)-1,6-dihidro-1-pirimidinil]acetoil}-L-aspártico;

(31) 5-[1-(4-clorofenil)-3-trifluorometil]pirazoloximetil-cetona del ácido N-{2-[5-benciloxicarbonilamino-6-oxo-2-(2-tienil)-1,6-dihidro-1-pirimidinil]acetoil}-L-aspártico;

(32) 2,6-diclorobenzoiloximetil-cetona del ácido N-{2-[5-benciloxicarbonilamino-6-oxo-2-(2-tienil)-1,6-dihidro-1-pirimidinil]acetoil}-L-aspártico;

(33) aldehído del ácido N-{2-[5-benciloxicarbonilamino-6-oxo-2-(2-tienil)-1,6-dihidro-1-pirimidinil]acetoil}-L-aspártico;

(34) ácido gamma-pirona-3-acético; y

(35) una lactama biciclica-fusionada seleccionada del grupo que consiste en 2,6-diclorobenzoiloximetil-cetona del ácido {9-(benciloxicarbonilamino)octahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepina-1-formoil}-L-aspártico, 2,6-diclorobenzoiloximetil-cetona del ácido {9-(4-dimetilaminometil)-benzoilamino)octahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a]-[1,2]diazepina-1-formoil}-L-aspártico, 2,6-diclorobenzoiloximetil-cetona del ácido {9-[N-(4-metilpiperazino)metil]-benzoilamino)octahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]-diazepina-1-formoil}-L-aspártico, 2,6-diclorobenzoiloximetil-cetona del ácido {9-[4-(N-metilpiperazinilmetil)benzoilamino]octahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepina-1-formoil}-L-aspártico, 2,6-diclorobenzoiloximetil-ce-

tona del ácido {9-(4-[N-(2-metil)imidazolilmetil]benzoilamino)octahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepina-1-formoil}-L-aspártico, 2,6-diclorobenzoiloximetil-cetona del ácido {9-(5-bencimidazoilamino)octahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepina-1-formoil}-L-aspártico, 2,6-diclorobenzoiloximetil-cetona del ácido {9-(5-benzotriazoilamino)octahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepina-1-formoil}-L-aspártico, 2,6-diclorobenzoiloximetil-cetona del ácido {9-(N-carboetoxi-5-benzotriazoilamino)octahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepina-1-formoil}-L-aspártico, 2,6-diclorobenzoiloximetil-cetona del ácido {9-(N-carboetoxi-5-benzoimidazoilamino)octahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepina-1-formoil}-L-aspártico, 2,6-diclorobenzoiloximetil-cetona del ácido {9-(benciloxicarbonilamino)octahidro-10-oxo-6H-piridazino[1,2a]-[1,2]diazepina-1-formoil}-L-aspártico, 5-[1-(4-clorofenil)-3-trifluorometil)pirazoloximetil-cetona del ácido {9-(4-dimetilaminometil)benzoilamino)octahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepina-1-formoil}-L-aspártico, 5-(1-fenil-3-trifluorometil)pirazoloximetil-cetona del ácido {9-(benciloxicarbonilamino)octahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a]-[1,2]diazepina-1-formoil}-L-aspártico, 5-[1-(4-clorofenil)-3-trifluorometil)pirazoloximetil-cetona del ácido {9-(benciloxicarbonilamino)octahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino-[1,2a][1,2]diazepina-1-formoil}-L-aspártico, 5-[1-(2-piridinil)-3-trifluorometil)pirazoloximetil-cetona del ácido {9-(benciloxicarbonilamino)octahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepina-1-formoil}-L-aspártico, 5-[1-(4-clorofenil)-3-trifluorometil)pirazoloximetil-cetona del ácido {9-(benzoilamino)octahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a]-[1,2]diazepina-1-formoil}-L-aspártico, 5-[1-(4-clorofenil)-3-trifluorometil)pirazoloximetil-cetona del ácido {9-(4-carboximetiltio)benzoilamino)octahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepina-1-formoil}-L-aspártico, 5-[1-(4-clo-

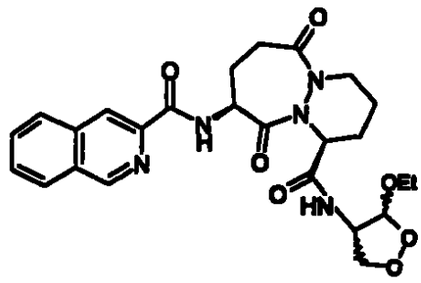
rofenil)-3-trifluorometil)pirazoloximetil-cetona del ácido {9-(4-carboxietiltio)benzoilamino)octahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepina-1-formoil}-L-aspártico, 5-[1--(4-clorofenil)-3-trifluorometil)pirazoloximetil-cetona del ácido {9-(isobutiloxicarbonilamino)octahidro-6,10-dioxo-6H--piridazino[1,2a][1,2]diazepina-1-formoil}-L-aspártico, 5-[1--(4-clorofenil)-3-trifluorometil)pirazoloximetil-cetona del ácido {9-(4-carboxietilbenzoilamino)octahidro-6,10-dioxo-6H--piridazino[1,2a][1,2]diazepina-1-formoil}-L-aspártico, 5--[1-(4-clorofenil)-3-trifluorometil)pirazoloximetil-cetona del ácido {9-(4-carboxipropil)benzoilamino)octahidro-6,10--dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepina-1-formoil}-L-aspártico, 5-[1-(4-cloro-2-piridinil)-3-trifluorometil)pirazoloximetil-cetona del ácido {9-(benciloxicarbonilamino)octahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepina-1-formoil}-L-aspártico, 5-[1-(2-piridinil)-3-trifluorometil)pirazoloximetil-cetona del ácido {9-(4-dimetilaminometil)-benzoilamino)octahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a]-[1,2]diazepina-1-formoil}-L-aspártico, aldehído del ácido {9-benciloxicarbonilamino)octahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepina-1-formoil}-L-aspártico, aldehído del ácido {9-benzoilamino)octahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino-[1,2a][1,2]diazepina-1-formoil}-L-aspártico, aldehído del ácido {9-(4-carboximetoxi)benzoilamino)octahidro-6,10-dioxo--6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepina-1-formoil}-L-aspártico, aldehído del ácido {9-(2-fluorobenzoilamino)octahidro-6,10--dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepina-1-formoil}-L-aspártico, aldehído del ácido {9-(2-piridinoilamino)octahidro--6,10-dioxo-6H-piridazino[1,2a][1,2]diazepina-1-formoil}-L--aspártico, y aldehído del ácido {9-[N-(4-metilpiperazino)-metil]benzoilamino)octahidro-6,10-dioxo-6H-piridazino-[1,2a][1,2]diazepina-1-formoil}-L-aspártico.

El presente invento se refiere también a las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmulas

1-35 por adición de ácido. Los ácidos que se utilizan para preparar las sales farmacéuticamente aceptables de los susodichos compuestos básicos de este invento por adición de ácido son los que forman sales atóxicas por adición de ácido, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, tales como las sales de hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, acetato, lactato, citrato, citrato ácido, tartrato, bitartrato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato [es decir, 1,1'-metileno--bis-(2-hidroxi-3-naftoato)].

El invento se refiere también a sales de fórmulas 1-35 por adición de base. Las bases químicas que pueden ser utilizadas como reactivos para preparar sales básicas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmulas 1-35 que son de naturaleza ácida son las que forman sales básicas atóxicas con dichos compuestos. Dichas sales básicas atóxicas incluyen, pero no se limitan a, las procedentes de cationes farmacológicamente aceptables tales cationes de metales alcalinos (por ejemplo, potasio y sodio) y cationes de metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio y magnesio), amonio o sales solubles en agua por adición de amina, tales como N-metilglucamina (meglumina), y las sales de alcanolamonio inferior y otras sales básicas de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables.

Un inhibidor de ICE preferido, útil en las composiciones y métodos del presente invento, es Vertex VX740, cuyas síntesis y actividad se describen con detalle en la Patente de EE.UU. nº 5.874.424. VX740 tiene la estructura:



Todas las Patentes de EE.UU. mencionadas en los párrafos precedentes se incorporan por referencia en sus totalidades a todos los efectos, como si aquí se expusieran completamente.

Los métodos y las composiciones del presente invento se dirigen al tratamiento y la profilaxis de estados morbosos mediados por Il-1 en animales mamíferos. Aunque cualquier animal mamífero que padezca estados morbosos mediados por Il-1 puede ser tratado usando las composiciones y los métodos del presente invento, el animal mamífero es preferiblemente un ser humano. En consecuencia, para las composiciones y los métodos del presente invento, el polipéptido Il-1ra preferido es Il-1ra humano.

Aunque los métodos y las composiciones del presente invento son útiles para el tratamiento de cualquier estado morboso mediado por Il-1, el estado morboso mediado por Il-1 es preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en enfermedades cerebrales mediadas por citoquinas, tales como la enfermedad de Alzheimer; enfermedades inflamatorias tales como inflamaciones aguda y crónica y artritis reumatoide; enfermedades degenerativas del cartílago, tales como osteoartritis; enfermedades del tejido conjuntivo tales como esclerodermia o enfermedades pulmonares fibrosantes tales como fibrosis pulmonar intersticial; enfermedad inflamatoria intestinal; enfermedades oculares inflamatorias tales como iritis y uveitis; enfermedades autoinmunes; meningitis; salpingitis; shock séptico; coagulación intravascular disemina-

da; síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto; colangitis; colitis; encefalitis; endocarditis; glomerulonefritis; hepatitis; miocarditis; pancreatitis; pericarditis; daño por reperfusión; vasculitis; hipersensibilidades aguda y diferida; rechazo de injertos; síndrome del injerto frente al huésped; enfermedades periodontales; cirrosis; esclerosis sistémica; formación de queloides; tumores que producen Il-1 como un factor de crecimiento autocrino; caquexia; daño por percusión; depresión, aterosclerosis; y osteoporosis.

Las enfermedades autoinmunes, y, particularmente, las enfermedades autoinmunes seleccionadas del grupo que consiste en diabetes mellitus de Tipo 1 y esclerosis múltiple, son estados morbosos para los que los métodos y las composiciones son particularmente útiles

El presente invento proporciona también composiciones farmacéuticas que comprenden un polipéptido Il-1ra o una variante del mismo, un agente no esteroide que inhibe el procesamiento y la liberación de Il-1, y uno o más ingredientes seleccionados del grupo que consiste en un vehículo farmacéuticamente aceptable, un excipiente farmacéuticamente aceptable, un agente humectante, un agente tampón, un agente emulsivo y un agente aglutinante.

El presente invento proporciona también un conjunto que comprende un polipéptido Il-1ra o una variante del mismo, y un agente no esteroide que inhibe el procesamiento y la liberación de Il-1, en uno o más recipientes.

Definiciones

"Agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1" se refiere a cualquier sustancia que evita el procesamiento y la liberación de citoquinas Il-1 posteriormente a la traducción, tal como la evitación de la escisión de las procitoquinas de 31 kDa que son precursoras de las citoquinas maduras carboxi-terminales de 17 kDa, o la evitación de la

liberación de las citoquinas maduras en los fluidos celulares y/o extracelulares. Los inhibidores de ICE, los inhibidores de caspasa y los inhibidores del procesamiento de Il-1 posterior a la traducción son ejemplos de dichos inhibidores.

"Polipéptido" se refiere a cualquier péptido o proteína que comprende dos o más aminoácidos unidos entre sí por enlaces peptídicos o enlaces peptídicos modificados; es decir, isósteros peptídicos. "Polipéptido" se refiere tanto a cadenas cortas, comúnmente denominadas péptidos, oligopéptidos u oligómeros, como a cadenas más largas, generalmente denominadas proteínas. Los polipéptidos pueden contener aminoácidos distintos de los 20 aminoácidos génicamente codificados. Los "polipéptidos" incluyen secuencias de aminoácidos modificadas mediante procesos naturales, tales como el procesamiento posterior a la traducción, o mediante técnicas de modificación químicas que son bien conocidas en este campo técnico. Dichas modificaciones son bien descritas en textos básicos y en monografías más detalladas, así como en una voluminosa bibliografía de investigación. Las modificaciones pueden producirse en cualquier parte de un polipéptido, incluyendo la cadena principal del péptido, las cadenas laterales de los aminoácidos, y los extremos amínico y carboxílico. Se apreciará que el mismo tipo de modificación puede estar presente con grados iguales o variables en varios sitios de un polipéptido dado. Además, un polipéptido dado puede contener muchos tipos de modificaciones. Los polipéptidos pueden ser ramificados como resultado de ubiquitinación, y pueden ser cíclicos, con o sin ramificación. Los polipéptidos cíclicos, ramificados, y cíclicos ramificados pueden ser el resultado de procesos naturales posteriores a la traducción, o pueden ser preparados mediante métodos sintéticos. Las modificaciones incluyen acetilación, acilación, ADP-ribosilación, amidación, fijación covalente de flavina, fijación covalente de un grupo hemo, fijación covalente de un nucleotido o un

derivado nucleotídico, fijación covalente de un lípido o un derivado lipídico, fijación covalente de fosfatidilinositol, reticulación, ciclación, formación de enlaces disulfuro, desmetilación, formación de reticulaciones covalentes, formación de cistina, formación de piroglutamato, formilación, gamma-carboxilación, glicosilación, formación de anclajes de glicosil-fosfatidilinositol (GPI; del inglés, glycosyl phosphatidylinositol), hidroxilación, yodación, metilación, miristoilación, oxidación, procesamiento proteolítico, fosforilación, prenilación, racemización, selenoilación, sulfatación, adición de aminoácidos a proteínas mediada por RNA de transferencia, tal como la arginilación, y ubiquitinación; véanse, por ejemplo, PROTEINS-STRUCTURE AND MOLECULAR PROPERTIES (Estructura y Propiedades Moleculares de las Proteínas), 2ª edición, T. E. Creighton, W. H. Freeman and Company, New York, EE.UU., 1.993; F. Wold, *Posttranslational Protein Modifications: Perspectives and Prospects* (Modificaciones Proteicas Posteriores a la Traducción: Perspectivas y Posibilidades), páginas 1-12 de POSTTRANSLATIONAL COVALENT MODIFICATION OF PROTEINS (Modificación Covalente de Proteínas Posterior a la Traducción), compilado por B. C. Johnson, Academic Press, New York, EE.UU., 1.983; Seifter et al., "Analysis for protein modifications and nonprotein cofactors" (Análisis de Modificaciones Proteicas y de Cofactores no Proteicos), Meth. Enzymol. (1.990) 182: 626-646; y Rattan et al., "Protein Synthesis: Posttranslational Modifications and Aging" (Síntesis Proteica: Modificaciones Posteriores a la Traducción y Envejecimiento), Ann. NY. Acad. Sci. (1.992) 663: 48-62.

Como aquí se usa el término, "variante" es un polipéptido que difiere de un polipéptido de referencia pero que conserva propiedades esenciales. Una variante típica de un polipéptido difiere de otro polipéptido de referencia en su secuencia de aminoácidos. Generalmente, las diferencias se limitan a que la secuencia del polipéptido de referencia y la

de la variante son muy similares en conjunto, e idénticas en muchas regiones. Una variante y un polipéptido de referencia pueden diferir en sus secuencias de aminoácidos por una o más sustituciones, adiciones o deleciones en cualquier combinación. Un resto de aminoácido sustituido o insertado puede ser o no un resto codificado por el código genético. Una variante de un polipéptido puede estar presente en la naturaleza o puede ser una variante de la que no se sepa que esté presente en la naturaleza. Las variantes de polinucleotidos y polipéptidos no presentes en la naturaleza pueden prepararse mediante técnicas de mutagénesis o mediante síntesis directa.

La "identidad" es una medida de la identidad de secuencias de nucleotidos o secuencias de aminoácidos. En general, las secuencias son alineadas para que se obtenga la mayor correspondencia de orden. La "identidad" tiene *per se* un significado reconocido en la técnica y puede ser calculada usando técnicas publicadas [véanse, por ejemplo, COMPUTACIONAL MOLECULAR BIOLOGY (Biología Molecular Informática), compilado por A. M. Lesk, Oxford University Press, New York, EE.UU., 1.988; BIOCOMPUTING: INFORMATICS AND GENOME PROJECTS (Biocálculos: Informática y Proyectos del Genoma), compilado por D. W. Smith, Academic Press, New York, EE.UU., 1.993; COMPUTER ANALYSIS OF SEQUENCE DATA, PART I (Análisis Informático de Datos sobre Secuencias, Parte I), compilado por A. M. Griffin y H. G. Griffin, Humana Press, New Jersey, EE.UU., 1.994; SEQUENCE ANALYSIS IN MOLECULAR BIOLOGY (El Análisis de Secuencias en Biología Molecular), G. von Heinje, Academic Press, 1.987; y SEQUENCE ANALYSIS PRIMER (Texto Elemental sobre el Análisis de Secuencias), compilado por M. Gribskov y J. Devereux, M. Stockton Press, New York, EE.UU., 1.991]. Aunque existen diversos métodos para medir la identidad entre dos secuencias polinucleotídicas o polipeptídicas, el término "identidad" es bien conocido por los técnicos expertos [H. Carillo y D. Lipton, SIAM J. Applied Math. (1.988) 48:

1.073]. Los métodos comúnmente empleados para determinar la identidad o similitud entre dos secuencias incluyen, pero no se limitan a, los descritos en *Guide to Huge Computers* (Guía para Grandes Ordenadores), compilado por Martin J. Bishop, Academic Press, San Diego, EE.UU., 1.994, y los descritos por H. Carillo y D. Lipton, SIAM J. Applied Math. (1.988) 48: 1.073. Los métodos para determinar la identidad y la similitud están codificados en programas informáticos. Los métodos informáticos preferidos para determinar la identidad y la similitud entre dos secuencias incluyen, pero no se limitan a, el conjunto de programas GCS [J. Devereux et al., Nucleic Acids Research (1.984) 12 (1): 387], BLASTP, BLASTN y FASTA [S. F. Atschul et al., J. Molec. Biol. (1.990) 215: 403].

"Administrar conjuntamente" significa administrar un primer agente y, mientras dicho agente se está activando o es aún activo, administrar un segundo agente; cualquiera de los dos agentes puede ser el primero en ser administrado, y los dos agentes pueden ser administrados simultáneamente. Por ejemplo, la administración conjunta de un polipéptido Il-1ra y un agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1 a un animal mamífero puede ser llevada a cabo administrando primero el polipéptido Il-1ra y administrando luego, antes de que el polipéptido Il-1ra alcance, o en el tiempo en que el polipéptido Il-1ra alcanza, su máxima concentración en los fluidos corporales del animal mamífero, un agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1; o administrando primero el agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1 y administrando luego el polipéptido Il-1ra; o administrando el polipéptido Il-1ra junto con el agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1.

Como se usa aquí, el término "alquilo" incluye, a menos que se indique otra cosa, radicales hidrocarbonados monovalentes y saturados que tienen restos lineales, ramificados o cíclicos o combinaciones de los mismos.

Como se usa aquí, el término "alcoxilo" incluye grupos O-alquilo en que "alquilo" es como se definió anteriormente.

Como se usa aquí, el término "cicloalquilo" incluye compuestos hidrocarbonados saturados (C_3-C_{14}), mono-, bi- y tri-cíclicos, opcionalmente sustituidos con de 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, flúor, cloro, trifluorometilo, alcoxilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})-oxilo, trifluorometoxilo, difluorometoxilo y alquilo(C_1-C_6). Preferiblemente, el cicloalquilo está sustituido con hidroxilo.

Como se usa aquí, el término "arilo" incluye, a menos que se indique otra cosa, un radical orgánico procedente de un hidrocarburo aromático por eliminación de un hidrógeno, tal como fenilo o naftilo, opcionalmente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, trifluorometilo, alcoxilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})oxilo, trifluorometoxilo, difluorometoxilo y alquilo(C_1-C_6).

Como se usa aquí, el término "heteroarilo", especialmente (C_5-C_9), incluye, a menos que se indique otra cosa, un radical orgánico procedente de un compuesto heterocíclico aromático (por ejemplo, un anillo mono- o bi-cíclico de 5 a 9 miembros que contiene uno o más heteroátomos) por eliminación de un hidrógeno, tal como piridilo, furilo, pirrolilo, tienilo, isotiazolilo, imidazolilo, benzoimidazolilo, tetrazolilo, pirazinilo, pirimidilo, quinoleilo, isoquinoleilo, benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, pirazolilo, indolilo, isoindolilo, purinilo, carbazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, benzotiazolilo o benzoxazolilo, opcionalmente sustituido con de 1 a 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, trifluorometilo, alcoxilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})oxilo, trifluorometoxilo, difluorometoxilo y alquilo(C_1-C_6).

Como se usa aquí, el término "acilo" incluye, a menos que se indique otra cosa, un radical de fórmula general RCO en que R es alquilo, alcoxilo, arilo, arilalquilo, o arilalquiloxilo, siendo los términos "alquilo" y "arilo" como se definieron anteriormente.

Como se usa aquí, el término "aciloxilo" incluye grupos O-acilo en que "acilo" es como se definió anteriormente.

Como se usa aquí, "incorporación por referencia" significa incorporación no sólo del texto y los gráficos de la referencia, sino también de las preferencias, géneros, subgéneros y realizaciones específica de la referencia.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

El presente invento se dirige a métodos y composiciones en que se usan combinaciones de polipéptidos Il-1ra y agentes inhibidores del procesamiento y la liberación de Il-1. Estas combinaciones proporcionan una sinergia inesperada a causa del hecho de que los inhibidores del procesamiento y la liberación reducen la producción de Il-1 en más del 90 por ciento, lo que permite que el antagonismo por parte del Il-1ra bloquee eficazmente la cascada inflamatoria.

Los agentes inhibidores del procesamiento y la liberación de Il-1 que son útiles en las combinaciones del presente invento se describieron anteriormente. Los compuestos de diarilsulfonilurea (DASU) son particularmente útiles entre los agentes inhibidores del procesamiento y la liberación de Il-1 para los métodos y composiciones presentes. Relacionadas con estos compuestos de DASU están las proteínas ligantes de DASU (DBPs; del inglés, DASU Binding Proteins), las cuales median en la actividad inhibidora de citoquinas de estos agentes. Pueden usarse DBPs para explorar fármacos estructuralmente únicos que alteren el procesamiento posterior a la traducción, acoplado a un estímulo. Los compuestos

que se unen a las DBPs pueden ser también utilizados como agentes terapéuticos en el tratamiento de trastornos inflamatorios. En la Solicitud de Patente Provisional de EE.UU. nº 60/098.448, presentada el 31 de Agosto de 1.998, que se incorpora aquí por referencia a todos los efectos como si se expusiera completamente, se describen DBPs.

Más adelante se describen polipéptidos Il-1ra particulares, útiles en la combinación del invento, así como detalles relativos a la preparación de las diarilsulfonilureas que son los agentes inhibidores del procesamiento y la liberación de Il-1 preferidos para el presente invento. Un experto en la técnica reconocerá que el efecto sinérgico de la combinación de un polipéptido Il-1ra y un agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1 se hallará con cualquier combinación de cualquier sustancia que inhiba el procesamiento y la liberación de citoquinas Il-1, y cualquier polipéptido Il-1ra como el anteriormente definido. Por lo tanto, los métodos y las composiciones del presente invento no se limitan a las especies descritas más adelante.

Polipéptidos útiles en el invento

Los polipéptidos Il-1ra y los compuestos análogos son bien conocidos en la técnica, y los expertos en la técnica saben cómo prepararlos y cómo usarlos para el tratamiento de enfermedades. Los polipéptidos útiles en el presente invento incluyen, pero no se limitan a, los descritos en las referencias siguientes.

En las Patentes de EE.UU. nºs 5.872.095, 5.874.561 y 5.824.549 se describen métodos para tratar enfermedades usando proteínas antagonistas del receptor de Il-1, y métodos para generar proteínas antagonistas del receptor de Il-1. Las Patentes de EE.UU. nºs 5.872.095, 5.874.561 y 5.824.549 se incorporan aquí por referencia en sus totalidades a todos los efectos, como si aquí se expusieran completamente.

En la Patente de EE.UU. nº 5.874.561 se describen diversas proteínas antagonistas del receptor de Il-1, así como métodos para prepararlas y métodos terapéuticos en que se utilizan. La Patente de EE.UU. nº 5.874.561 se incorpora aquí por referencia en su totalidad a todos los efectos, como si aquí se expusiera completamente.

En la Patente de EE.UU. nº 5.455.330 se describe una clase particular de proteínas antagonistas del receptor de Il-1, así como métodos para prepararlas y métodos terapéuticos en que se utilizan. La Patente de EE.UU. nº 5.455.330 se incorpora aquí por referencia en su totalidad a todos los efectos, como si aquí se expusiera completamente.

En la Patente de EE.UU. nº 5.075.022 se describen la estructura de Il-1ra, propiedades suyas y métodos para prepararlo y, en particular, su correspondiente secuencia de DNA. La Patente de EE.UU. nº 5.075.022 se incorpora aquí por referencia en su totalidad a todos los efectos, como si aquí se expusiera completamente.

Los polipéptidos preferidos que son útiles en el presente invento incluyen el polipéptido de la ID. SEQ. Nº 2 de la Patente de EE.UU. nº 5.863.769, patente que se incorpora aquí por referencia en su totalidad a todos los efectos, como si aquí se expusiera completamente. Se prefiere particularmente el allí descrito polipéptido Il-1ra beta maduro, el cual difiere del Il-1ra humano corriente en que lleva incorporada una metionina N-terminal. Además, son útiles los polipéptidos que tienen al menos un 80 % de identidad con respecto al polipéptido de la ID. SEQ. Nº 2 de la Patente de EE.UU. nº 5.863.769 o a la parte proporcional, y más preferiblemente al menos un 85 % de identidad, y aún más preferiblemente al menos un 90 % de identidad, y aún más preferiblemente al menos un 95 % de identidad, con respecto a la ID. SEQ. Nº 2 de la Patente de EE.UU. nº 5.863.769.

Los polipéptidos Il-1ra beta útiles pueden estar en forma de proteína "madura" o pueden ser parte de una proteína más grande, tal como una proteína de fusión. A menudo es ventajoso incluir una secuencia de aminoácidos adicional que contenga secuencias secretoras o líder, prosecuencias, secuencias que faciliten la purificación, tales como múltiples restos de histidina, o una secuencia adicional que estabilice durante la producción recombinante.

Por lo tanto, los polipéptidos particularmente útiles en el presente invento incluyen polipéptidos que tienen una secuencia de aminoácidos al menos idéntica a la ID. SEQ. N° 2 de la Patente de EE.UU. n° 5.863.769, o fragmentos de los mismos con al menos un 80 % de identidad con respecto al correspondiente fragmento de la ID. SEQ. N° 2 de la Patente de EE.UU. n° 5.863.769. Preferiblemente, todos estos polipéptidos conservan la actividad biológica del Il-1ra beta, incluyendo la actividad antigénica. En este grupo se incluyen variantes de la secuencia y los fragmentos definidos. Las variantes preferidas son aquéllas que varían del polipéptido de referencia en sustituciones conservadoras de aminoácidos; es decir, aquéllas en que se ha sustituido un resto por otro de características similares. Dichas sustituciones típicas son entre Ala, Val, Leu e Ile; entre Ser y Thr; entre los restos ácidos Asp y Glu; entre Asn y Gln; entre los restos básicos Lys y Arg; o entre los restos aromáticos Phe y Tyr. Se prefieren particularmente las variantes en que varios aminoácidos, 5-10, 1-5 ó 1-2, son sustituidos, suprimidos o añadidos en cualquier combinación.

Los polipéptidos Il-1ra beta que son particularmente útiles en el invento pueden ser preparados de cualquier manera adecuada. Dichos polipéptidos incluyen polipéptidos presentes en la naturaleza aislados, polipéptidos producidos recombinantemente, polipéptidos producidos sintéticamente o polipéptidos producidos mediante una combinación de estos

métodos. Los medios para preparar dichos polipéptidos son bien conocidos en la técnica.

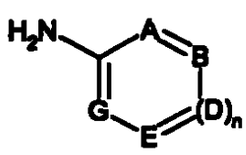
Otros polipéptidos preferidos, útiles en el presente invento, incluyen también polipéptidos Il-1ra como los anteriormente descritos y adicionalmente conjugados con uno o más grupos polímeros que protegen al polipéptido Il-1ra de la degradación enzimática que puede tener lugar en el intestino de un animal, en el suero sanguíneo u otro ambiente extracelular de un animal, o dentro de las células de un animal. Los grupos polímeros preferidos, útiles para conjugar Il-1ra para el presente invento, son los llamados reactivos de "pegilación" lineales y ramificados, tales como los descritos en las Patentes de EE.UU. nºs 5.681.811 y 5.932.462, patentes que se incorporan aquí por referencia en sus totalidades a todos los efectos, como si aquí se expusieran completamente. En la Publicación PCT WO 97/28828 también se describe Il-1ra pegilado. Los métodos para conjugar grupos polímeros a proteínas son bien conocidos en la técnica y son descritos, por ejemplo, en las patentes antes expuestas en este párrafo así como en Poly(Ethylene Glycol) Chemistry: Biotechnical and Biomedical Applications (Química del Polietilenglicol: Aplicaciones Biotécnicas y Biomédicas), compilado por J. M. Harris, Plenum, New York, EE.UU., 1.992.

Inhibidores de diarilsulfonilurea útiles en el invento

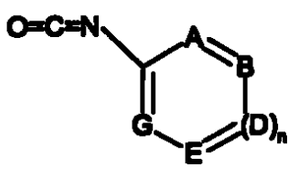
Los siguientes esquemas de reacción ilustran la preparación de las diarilsulfonilureas descritas anteriormente y preferidas en los métodos y las composiciones del presente invento. A menos que se indique otra cosa, en los esquemas de reacción y la discusión que siguen, n, A, B, D, E y G son como se definieron anteriormente. Las preparaciones y ejemplos siguientes son ilustrativos de los compuestos útiles en el presente invento, y no ha de considerarse en modo alguno que limitan el alcance del invento; los expertos

en la técnica pueden apreciar fácilmente las posibles variaciones rutinarias que están disponibles para la química descrita más adelante, y, por lo tanto, el presente invento contempla cualquiera de dichas variaciones.

Preparación A

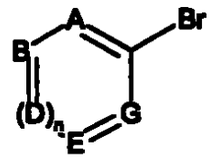


XII



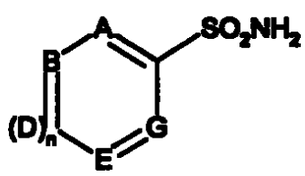
XI

Preparación B



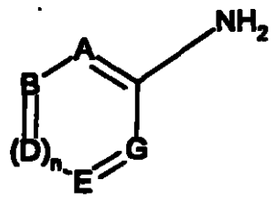
XIV



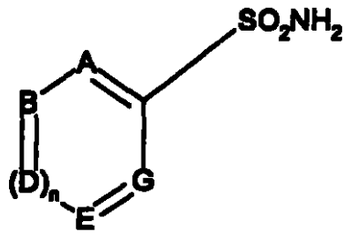


XIII

Preparación C

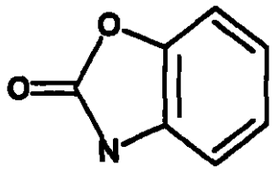


XVI



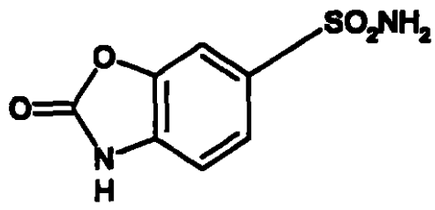
XV

Preparación D



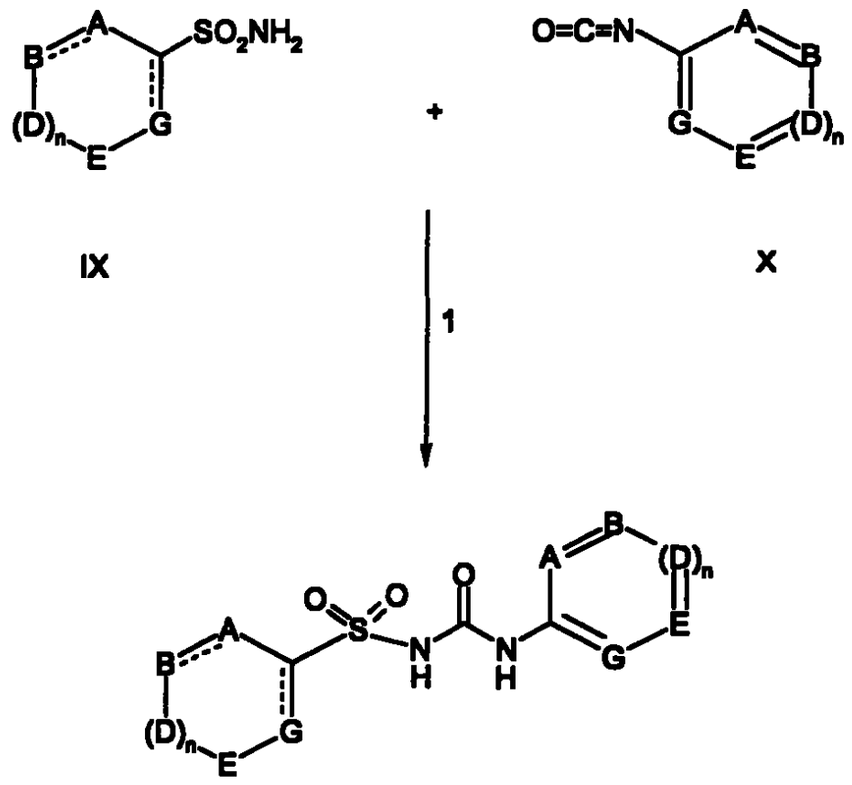
XVIII





XVII

Esquema 1



IX X

VIII

En la reacción 1 de la Preparación A, el compuesto de fórmula **XII** es convertido en el correspondiente compuesto de isocianato de fórmula **XI** haciendo reaccionar **XII** con trifosgeno en presencia de una base, tal como trietilamina, diisopropiletilamina o 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno, y una disolvente aprótico, tal como tetrahidrofurano, benceno o cloruro de metileno. La mezcla es agitada y calentada a reflujo durante un periodo de tiempo comprendido entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 3 horas, preferiblemente de aproximadamente 2 horas.

En la reacción 1 de la Preparación B, el compuesto de fórmula **XIV** es convertido en el correspondiente compuesto de sulfonamida de fórmula **XIII** añadiendo un alquil-litio, tal

como n-butil-, sec-butil- o terc-butil-litio, a una disolución agitada de **XIV** en un disolvente polar, tal como tetrahidrofurano, a una temperatura de entre aproximadamente -70°C y aproximadamente -85°C, preferiblemente de aproximadamente -78°C. Después de aproximadamente 15 minutos, se añade dióxido de azufre licuado a la mezcla de reacción así formada, se agita la mezcla a aproximadamente -78°C durante 5 minutos y luego se calienta la mezcla a la temperatura ambiental durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 3 horas, preferiblemente de aproximadamente 2 horas. La mezcla es luego (a) concentrada in vacuo y es tratada con un reactivo clorante, tal como N-clorosuccinimida, en un disolvente polar, tal como cloruro de metileno, lo que va seguido de tratamiento con amoniaco gaseoso o acuoso, o es (b) tratada con ácido hidroxilamina-O-sulfónico en agua en presencia de un tampón, tal como acetato sódico.

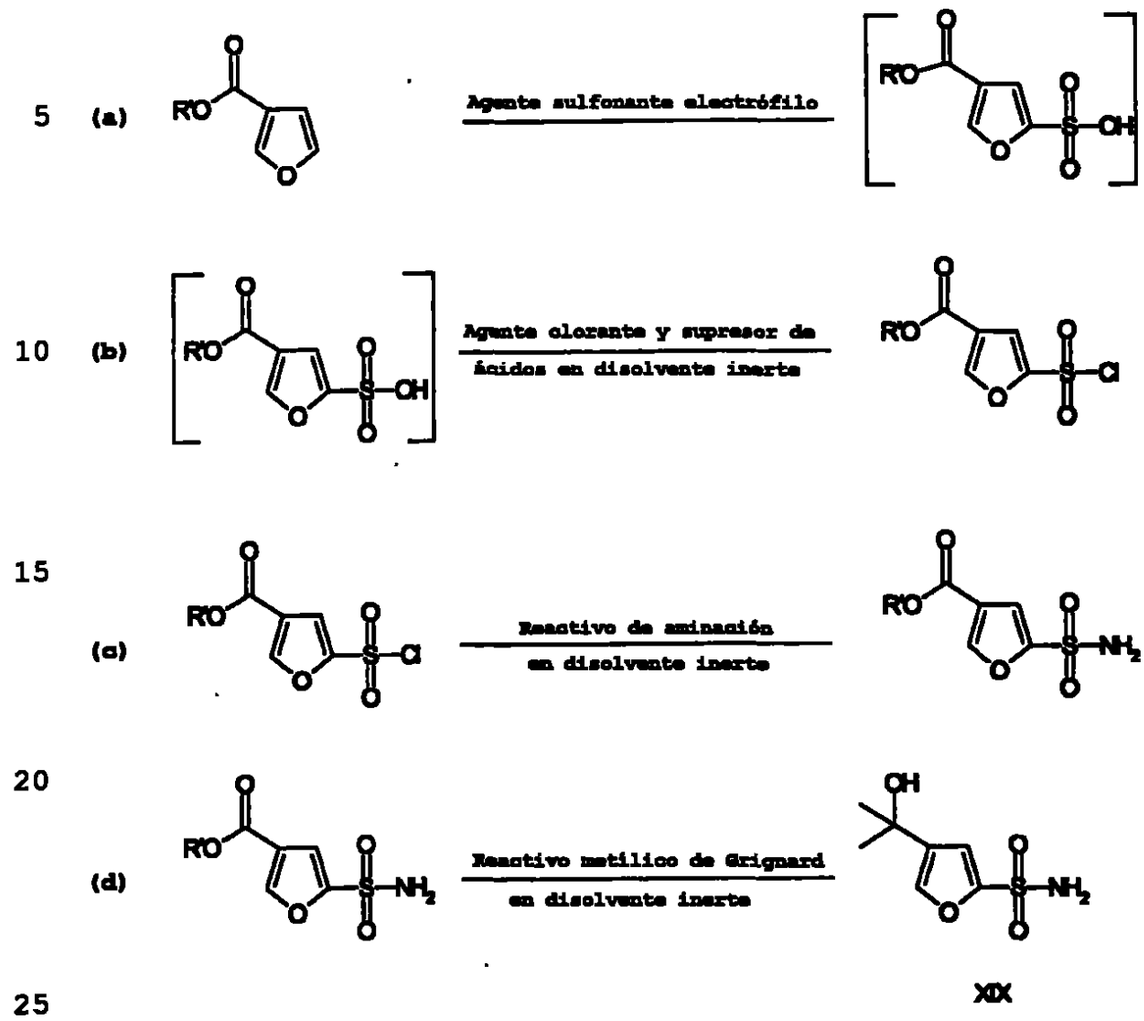
En la reacción 1 de la Preparación C, el compuesto de fórmula **XVI** es convertido en el correspondiente compuesto de sulfonamida de fórmula **XV** añadiendo una disolución de nitrato sódico en agua a una disolución agitada de **XVI** en una mezcla de ácido acético y ácido clorhídrico. Luego se añade ácido acético saturado con dióxido de azufre gaseoso, seguido de cloruro cuproso. La mezcla de reacción así formada es agitada a una temperatura de entre aproximadamente -10°C y aproximadamente 10°C, preferiblemente de aproximadamente 0°C, durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 3 horas, preferiblemente de aproximadamente 2 horas. El cloruro de sulfonilo resultante es luego tratado con amoniaco acuoso o amoniaco gaseoso hecho burbujear a través de una disolución del cloruro de sulfonilo en un disolvente aprótico, tal como cloruro de metileno o éter dietílico.

En la reacción 1 de la Preparación D, el compuesto de fórmula **XVIII** es convertido en el correspondiente compuesto de sulfonamida de fórmula **XVII** haciendo reaccionar **XVIII** con ácido clorosulfónico en un disolvente aprótico polar, tal como cloroformo, a una temperatura de entre aproximadamente -10°C y aproximadamente 10°C, preferiblemente de aproximadamente 0°C. La mezcla de reacción así formada es calentada a aproximadamente 60°C. Después de un periodo de tiempo de entre aproximadamente 1,5 horas y aproximadamente 2,5 horas, preferiblemente de aproximadamente 2 horas, la mezcla de reacción es enfriada una vez más a una temperatura de aproximadamente 0°C y es vertida sobre hielo. El cloruro de sulfonilo resultante es luego tratado con amoniaco acuoso o amoniaco gaseoso hecho burbujear a través de una disolución del cloruro de sulfonilo en un disolvente aprótico, tal como cloruro de metileno o éter dietílico.

En la reacción 1 del Esquema 1, el compuesto de isocianato de fórmula **X** y el compuesto de sulfonamida de fórmula **IX** son convertidos en el correspondiente compuesto de sulfonilurea de fórmula **VII** haciendo reaccionar **IX** y **X** en presencia de una base, tal como hidruro sódico, hidróxido sódico, trietilamina o 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno, y un disolvente polar, tal como tetrahidrofurano, acetona o dimetilformamida. La mezcla de reacción así formada es calentada a reflujo durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 10 horas y aproximadamente 14 horas, preferiblemente de aproximadamente 12 horas.

De acuerdo con el anterior Esquema 1 de Reacción, y usando furanosulfonamidas preparadas de acuerdo con el siguiente Esquema 2 de Reacción, pueden prepararse compuestos de furano-hidroxiisopropilfuranosulfonil-urea preferidos, útiles en el presente invento. En el Esquema 2, R^1 es alquilo(C_1-C_6).

Esquema 2



El éster de la operación (a) es tratado con un agente sulfonante electrófilo para formar un compuesto de ácido sulfónico. Usando ácido clorosulfónico y cloruro de metileno, se hace cristalizar de la mezcla de reacción una porción del ácido sulfónico. El compuesto de ácido sulfónico de la operación (a) puede ser aislado en forma de sal con elevada pureza. El ácido sulfónico aislado de la operación (a) puede ser convertido en el compuesto de cloruro de sulfonilo de la operación (b) con un agente clorante y un agente supresor de ácidos. En un procedimiento de una sola etapa,

las operaciones (a) y (b) se llevan a cabo sin aislar el compuesto de ácido sulfónico. Por ejemplo, el éster en cloruro de metileno se trata con ácido clorosulfónico a la temperatura de un baño de hielo y luego se agita la mezcla durante, por ejemplo, 48 horas hasta completar la formación del compuesto de ácido sulfónico; luego se vuelve a enfriar la mezcla de reacción a una temperatura inferior a aproximadamente 0°C y se añade piridina seguida de pentacloruro de fósforo. Tras ser agitado durante, por ejemplo, la noche a temperatura ambiental, el producto de cloruro de sulfonilo mostrado en la operación (b) puede ser aislado en forma de aceite.

El producto de sulfonamida primario de la operación (c) puede ser formado bajo las condiciones de Schotten-Baumann con un agente aminante en acetona acuosa. La sulfonamida puede ser luego tratada en la operación (d) con un reactivo de Grignard en exceso en un disolvente inerte para formar el compuesto **XIX** de hidroxiisopropilfurano-sulfonamida deseado.

El compuesto **XIX** puede ser usado, como un producto intermedio, con un compuesto de isocianato, RNCO, como el ilustrado en el Esquema 1 de Reacción, para formar derivados de sulfonilurea que son inhibidores del procesamiento y la liberación particularmente preferidos, útiles en los métodos y las composiciones del presente invento. El sustituyente R del isocianato se describe en la Solicitud de Patente de EE.UU. n° de serie 60/036.979, que se incorpora aquí por referencia, y puede estar entre los siguientes:

4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo,
1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-ilo,
1,2,3,5,6,7-hexahidro-4-aza-s-indacen-8-ilo,
8-cloro-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-ilo,
8-fluoro-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-ilo,
4-fluoro-2,6-diisopropil-fenilo, y
2,6-diisopropil-fenilo.

La copulación del isocianato **X** con la sulfonamida **XIX** requiere la presencia de una base que desprotone la sulfonamida. Pueden usarse metóxido sódico y trietilamina en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano o alcohol isopropílico, preferiblemente tetrahidrofurano.

Una alternativa al procedimiento del isocianato se basa en un procedimiento en que se utilizan dicarbonato de di-t-butilo y dimetil-aminopiridina catalítica para preparar *in situ* isocianatos de fenilo estéricamente impedidos. Esto se muestra más adelante en el Ejemplo 137.

Los compuestos de fórmulas I y 1-35 que son de naturaleza básica son capaces de formar una gran variedad de sales diferentes con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Aunque dichas sales deben ser farmacéuticamente aceptables para su administración a animales, en la práctica es a menudo deseable el aislar inicialmente un compuesto de fórmula I ó 1-35 de la mezcla de reacción en forma de sal farmacéuticamente inaceptable, luego convertir simplemente esta última en el compuesto básico libre mediante tratamiento con un reactivo alcalino, y posteriormente convertir la base libre en una sal farmacéuticamente aceptable por adición de ácido. Las sales de los compuestos básicos de este invento por adición de ácido son fácilmente preparadas tratando el compuesto básico con una cantidad sustancialmente equivalente del elegido ácido mineral u orgánico en un medio disolvente acuoso o en un disolvente orgánico adecuado tal como metanol o etanol. Tras una evaporación cuidadosa del disolvente se obtiene la sal sólida deseada.

Los ácidos que se usan para preparar las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos básicos de este invento por adición de ácido son aquellos que forman sales atóxicas por adición de ácido, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, tales como las sales de hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, nitra-

to, sulfato o bisulfato, fosfato o fosfato ácido, acetato, lactato, citrato o citrato ácido, tartrato o bitartrato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metanosulfonato y pamoato [es decir, 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)].

Los compuestos de fórmula I o 1-35 que son de naturaleza ácida, aquellos en que, por ejemplo, R^5 incluye un resto COOH o tetrazol, son capaces de formar sales básicas con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Los ejemplos de dichas sales incluyen las sales de metales alcalinos y de metales alcalinotérreos y, particularmente, las sales de sodio y de potasio. Todas estas sales se preparan mediante técnicas convencionales. Las bases químicas que se usan como reactivos para preparar las sales básicas farmacéuticamente aceptables de este invento son aquéllas que forman sales básicas atóxicas con los compuestos ácidos de fórmula I o 1-35 aquí descritos. Estas sales básicas atóxicas incluyen las procedentes de cationes farmacológicamente aceptables tales como sodio, potasio, calcio, magnesio, etc. Estas sales pueden ser fácilmente preparadas tratando los correspondientes compuestos ácidos con una disolución acuosa que contenga los cationes farmacológicamente aceptables deseados y evaporando luego hasta sequedad el disolvente de la disolución resultante, preferiblemente bajo presión reducida. Alternativamente, pueden prepararse también mezclando entre sí disoluciones de los compuestos ácidos y del deseado alcóxido de metal alcalino en un alcanol inferior y evaporando luego hasta sequedad, del mismo modo que antes, el disolvente de la disolución resultante. En cualquier caso, con objeto de asegurar la compleción de la reacción y los máximos rendimientos de producción, se emplean preferiblemente cantidades estequiométricas de los reactivos.

El presente invento incluye también compuestos isotópicamente marcados que son idénticos a los compuestos de

Fórmula I expuestos salvo por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se halla normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a compuestos del invento incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F y ^{36}Cl, respectivamente. Los compuestos del presente invento, los profármacos de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o de dichos profármacos, que contienen los susodichos isótopos y/o otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de este invento. Algunos compuestos isotópicamente marcados del presente invento, tales como, por ejemplo, aquellos en que están incorporados isótopos radiactivos tales como ^{3}H y ^{14}C, son útiles en ensayos sobre distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Se prefieren particularmente los isótopos tritio, es decir, ^{3}H, y carbono-14, es decir, ^{14}C, por su facilidad de preparación y de detección.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, es decir, ^{2}H, puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, tal como, por ejemplo, una semivida *in vivo* aumentada o unos requisitos de dosificación reducidos, y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos de fórmula I de este invento isotópicamente marcados y los profármacos de los mismos pueden prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos descritos en los esquemas y/o en los ejemplos y preparaciones posteriores, sustituyendo un reactivo no isotópicamente marcado por un reactivo isotópicamente marcado y fácilmente asequible.

Este invento también abarca composiciones farmacéuticas que contienen profármacos de los compuestos de fórmula I o de los inhibidores 1-35 de ICE. Este invento también

abarca métodos para tratar o prevenir trastornos que pueden ser tratados o prevenidos mediante la inhibición de metaloproteinasas matriciales o la inhibición de reprolisina de animal mamífero, que comprenden administrar profármacos de los compuestos de fórmula I o de los inhibidores 1-35 de ICE. Los compuestos de fórmula I o los inhibidores 1-35 de ICE que tienen grupos amino, amido, hidroxilo, ácido hidroxámico, sulfonamida o carboxilo libres pueden ser convertidos en profármacos. Los profármacos incluyen compustos en que un resto de aminoácido, o una cadena polipeptídica de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) restos de aminoácido, está covalentemente unido a grupos amino, hidroxilo o ácido carboxílico libres de los compuestos de fórmula I por medio de enlaces peptídicos. Los restos de aminoácido incluyen los 20 aminoácidos presentes en la naturaleza, comúnmente denominados por símbolos de tres letras, e incluyen además 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina, ornitina y metionina-sulfona. Los profármacos también incluyen compuestos en que carbonatos, carbamatos, amidas y ésteres alquílicos están covalentemente enlazados.

Inhibición de la liberación de Il-1b inducida por ATP

Se purifican células mononucleares a partir de 100 ml de sangre aislada usando LSM (Organon Teknika). La sangre heparinizada [1,5 ml de heparina para inyección (1.000 unidades/ml), de Apotheconis, añadidos a cada jeringa de 50 ml] es diluida con 20 ml de Medio (RMI 1640, FBS al 5 %, pen/estrep al 1 %, HEPES 25 mM, pH de 7,3). Se depositan 30 ml de la sangre diluida sobre 15 ml de LSM (Organon Teknika) en un tubo cónico de centrífuga, de polipropileno, de 50 ml de capacidad. Los tubos son centrifugados a 1.200 rpm durante 30 minutos, a temperatura ambiental, en una centrífuga Sorvall

de sobremesa. Las células mononucleares, situadas en la interfase del plasma y el LSM, son separadas, diluidas con Medio hasta alcanzar un volumen final de 50 ml, y recogidas por centrifugación del modo anterior. Se desecha el sobrenadante y se lava 2 veces el sedimento celular con 50 ml de Medio. Antes del segundo lavado, se toma una muestra de 10 µl de las células suspendidas para contar éstas; basándose en esta cuenta, las células lavadas son diluidas con Medio hasta una concentración final de $2,0 \times 10^6$ células/ml.

Se añaden 0,1 ml de la suspensión celular a cada pocillo de placas de 96 pocillos. Se deja durante 2 horas que los monocitos se adhieran, se eliminan las células no adherentes mediante aspiración, y se lavan dos veces las células fijadas con 100 µl de Medio. Se añaden 100 µl de Medio a cada pocillo y se incuban las células durante la noche a 37°C en una incubadora con dióxido de carbono al 5 %.

Al día siguiente, se añaden a cada pocillo 25 µl de LPS (en Medio) en una concentración de 50 ng/ml y se activan las células durante 2 horas a 37°C.

Se preparan disoluciones del agente de ensayo del modo siguiente. Se diluyen los inhibidores del procesamiento y la liberación de Il-1 con dimetilsulfóxido hasta una concentración final de 10 mM. A partir de esta disolución concentrada, los inhibidores del procesamiento y la liberación de Il-1 son diluidos primero 1:50 [5 µl de la disolución concentrada 10 mM + 245 µl de Medio Chase (RPMI 1640, Hepes 25 mM, pH de 6,9, FBS al 1 %, pen/strep al 1 %, 10 ng/ml de LPS, y bicarbonato sódico 5 mM)] hasta una concentración de 200 µM. Se prepara una segunda dilución añadiendo 10 µl de la disolución 200 µM del inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1 a 90 µl de Medio Chase que contiene diversas concentraciones de polipéptidos Il-1ra, obteniéndose la diarilsulfonilurea en una concentración final de 20 µM; al llegar a este punto, la concentración de dimetilsulfóxido es 0,2

%. Las concentraciones de polipéptidos Il-1ra en Medio Chase combinadas con 10 µl de la disolución 200 µM del inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1 son variadas de 1,1 µg/ml a 110 µg/ml para obtener unas concentraciones aproximadas de Il-1ra en las disoluciones del agente de ensayo que van de 1 a 100 µg/ml.

Los monocitos activados con LPS se lavan una vez con 100 µl de Medio Chase, y luego se añaden 100 µl de Medio Chase (que contiene dimetilsulfóxido al 0,2 %) a cada pocillo, se añaden 0,011 ml de las disoluciones del agente de ensayo a los pocillos apropiados, y se incuban los monocitos a 37°C durante 30 minutos. Al llegar a este punto, se introduce ATP 2 mM añadiendo 12 µl de una disolución concentrada 20 mM (con el pH previamente ajustado a 7,2 con hidróxido sódico) y se incuban las células a 37°C durante 3 horas más.

Las placas de 96 pocillos son centrifugadas durante 10 minutos a 2.000 rpm en una centrífuga Sorvall de sobremesa para separar las células y los fragmentos celulares. Se toma una parte alícuota de 90 µl de cada sobrenadante y se transfiere a una placa de 96 pocillos de fondo redondo, y esta placa se centrifuga una segunda vez para asegurar que se han separado todos los fragmentos celulares. Se añaden 30 µl del sobrenadante resultante a un pocillo de una placa de ELISA (ensayo de inmunosorción con enzimas ligadas; del inglés, enzyme-linked immunosorption assay) para Il-1β que contiene además 70 µl de disolución salina tamponada con fosfato (PBS; del inglés, phosphate buffered saline), FBS al 1 %. La placa de ELISA es incubada durante la noche a 4°C. El ELISA (R&D Systems) se realiza siguiendo las instrucciones del sistema.

Cálculo y análisis de datos:

La cantidad de inmunorreactividad de Il-1β en las muestras en medio Chase se calcula como el porcentaje del testigo, que es igual a cien veces el cociente de la diferen-

cia entre la densidad óptica del pocillo del compuesto de ensayo a 450 nm y la densidad óptica de los pocillos de Reactivo Blanco a 450 nm en el ELISA, y la diferencia entre la densidad óptica, a 450 nm, de las células que fueron tratadas sólo con dimetilsulfóxido al 0,2 % y la densidad óptica de los pocillos de Reactivo Blanco a 450 nm:

$$\% \text{ del testigo} = \{(X-B)/(TOT-B)\} \times 100$$

siendo $X = DO_{450\ nm}$ del pocillo del compuesto de ensayo; $B = DO_{450\ nm}$ de los pocillos de Reactivo Blanco en el ELISA; $TOT = DO_{450\ nm}$ de las células que fueron tratadas sólo con dimetilsulfóxido al 0,2 %.

Usando los métodos anteriormente descritos, pueden prepararse disoluciones del agente de ensayo que contengan Il-1ra humano recombinante, y 1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-furano-2-sulfonil]-urea y 1-(2,6-diisopropil-fenil)-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-furano-2-sulfonil]-urea en concentración 20 µM.

Ensayo de producción de citoquinas basado en sangre

Se recogió sangre de voluntarios normales y de pacientes con artritis reumatoide en tubos "vaccutainer" que contenían heparina. Estas muestras pudieron guardarse en hielo durante hasta 4 horas sin efecto negativo alguno sobre la calidad del ensayo. Se pusieron 75 µl de sangre en un pocillo individual de una placa de 96 pocillos y se diluyeron con 75 µl de medio RPMI 1640 que contenía Hepes 20 mM, pH de 7,3. Las muestras de sangre diluidas fueron luego incubadas durante 2 horas en ausencia o presencia de LPS (100 ng/ml; E. coli serotipo 055:B5; Sigma Chemicals, Saint Louis, Missouri, EE.UU.) a 37°C en un ambiente con CO_2 al 5 %. Después de esta incubación, se introdujo ATP como estímulo de secreción (mediante la adición de 10 µl de una disolución 100 mM de ATP en Hepes 20 mM, pH de 7) y se incubaron las mezclas a 37°C durante 2 horas más. Luego se centrifugaron las placas de 96

pocillos a 700 x g durante 10 minutos y se recolectaron las muestras de plasma resultantes; estas muestras se guardaron a -20°C. Los agentes de ensayo que se iban a evaluar como inhibidores del procesamiento y la liberación de Il-1 fueron disueltos en DMSO en diversas concentraciones, y las disoluciones fueron diluidas en las muestras de sangre justo antes de la adición de LPS. La concentración final del vehículo DMSO fue 0,2 % en todas las muestras. Cada condición fue evaluada en un mínimo de tres pocillos.

Se analizaron los sobrenadantes de plasma en los ELISA siguientes: Il-1b (R&D Systems, Minneapolis, Minnesota, EE.UU.), Il-18 (MBL, Nagoya, Japón) y TNF-α (R&D Systems). Los ensayos se llevaron a cabo siguiendo las especificaciones del fabricante, y los niveles absolutos de citoquinas se calcularon por comparación con la calidad del ensayo en presencia de cantidades conocidas de patrones de citoquinas recombinantes. A partir de este ensayo, los valores de IC_{50} en sangre completa para los agentes inhibidores del procesamiento y la liberación de Il-1 son determinados como la concentración plasmática en la que los niveles absolutos de citoquinas resultan reducidos hasta el 50 % de los niveles de los testigos analizados sin que estuviera presente ninguno de los agentes inhibidores del procesamiento y la liberación de Il-1.

Los compuestos del presente invento pueden ser administrados en una gran variedad de formas de dosificación diferentes; en general, los compuestos terapéuticamente eficaces de este invento están presentes en dichas formas de dosificación en niveles de concentración que van de aproximadamente 5,0 % a aproximadamente 70 % en peso. Los supositorios contienen generalmente los ingredientes activos en el intervalo de 0,5 % a 10 % en peso; las formulaciones orales contienen preferiblemente de 10 % a 70 % de ingredientes activos.

En manuales de biología molecular muy reconocidos, tales como, por ejemplo, Sambrook et al., *Molecular Cloning* (Clonación Molecular), segunda edición, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1.987), y Ausabel et al., *Current Protocols in Molecular Biology* (Protocolos Actuales en Biología Molecular), Greene Publishing Associates/Wiley Interscience, New York, EE.UU. (1.990), se proporcionan métodos estándares para los procedimientos descritos en el ejemplo siguiente, o para procedimientos alternativos adecuados. Todos los productos químicos fueron de calidad analítica o calidad USP.

Para investigar la terapia de combinación de un inhibidor de Il-1 y 1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4--il)-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-furano-, se usó un modelo animal de artritis reumatoide inducida por un agente adyuvante. Se sondaron ratas Lewis macho (Charles River, Portage, Michigan, EE.UU.; 5 por grupo), que pesaban al menos 200 g, con catéteres yugulares y se dejó durante varios días que las mismas se recuperaran. Las ratas se pusieron luego en jaulas para infusión y se dejaron en aclimatación durante una semana antes del inicio de las inyecciones de agente adyuvante.

El día 0, a todas las ratas tratadas se inyectaron 100 µl de Adyuvante Completo de Freund (Sigma Chemical Company, Saint Louis, Missouri, EE.UU.) al que se había añadido un agente adyuvante sintético: N,N-dioctildecildecil-N',N--bis(2-hidroxi-etil)propanodiamina (75 mg/ml). Los días 0-14, se inició el tratamiento con, y se administró oralmente (15 mg/kg), 1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-furano-2-sulfonil]-urea en carboximetilcelulosa al 1 % (Sigma). El día 8, se administró un tratamiento con antagonista humano recombinante del receptor de Il-1 (rhuIl-1ra; del inglés, recombinant human Il-1 receptor antagonist), procedente de E. coli (preparado generalmente de acuerdo con las enseñanzas de la Patente de EE.UU. nº 5.075.222), formulado en una composición farmacéutica [citra-

to sódico 10 milimolar, cloruro sódico 140 milimolar, EDTA 0,5 milimolar, polisorbato al 0,1 % (peso/peso) en agua, pH de 6,5], mediante infusión intravenosa continua (5 mg/kg/h) a un grupo de ratas que estaban siendo tratadas tanto con Adyuvante Completo de Freund como con metotrexato, y a otro grupos de ratas que estaban siendo tratadas con Adyuvante Completo de Freund solo.

Se tomaron los pesos corporales el día 0 y cada día desde el día 8 hasta la finalización, el día 15. El día 8 y cada día posterior hasta la finalización, se realizaron mediciones de calibres y calificaciones clínicas. En el momento de la finalización, se determinaron los pesos del cuerpo, las patas y el bazo de los animales.

Las ratas tratadas con rhuIl-1ra solo presentaban un 57 % de inhibición de la artritis (hinchamiento de las patas), ningún beneficio significativo en cuanto a la esplenomegalia, y un 25 % de inhibición del cambio de peso corporal. La terapia de combinación proporcionó un sorprendente grado de inhibición de la artritis, un sorprendente beneficio en cuanto a la esplenomegalia, y una sorprendente inhibición del cambio de peso corporal.

El invento proporciona métodos de tratamiento (y profilaxis) mediante la administración, a un sujeto, de una cantidad eficaz de un polipéptido Il-1ra junto con un agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1. El sujeto es preferiblemente un animal, incluyendo, pero sin limitarse a, animales tales como vacas, cerdos, gallinas, primates, etc., y es preferiblemente un animal mamífero, y muy preferiblemente un ser humano.

Se conocen diversos sistemas de distribución que pueden usarse para administrar un polipéptido Il-1ra junto con un agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1, tales como, por ejemplo, encapsulación en liposomas, microparticulas, microcápsulas, etc. Los métodos de introduc-

ción incluyen, pero no se limitan a, las vías intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intranasal y oral. El polipéptido Il-1ra junto con un agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1 pueden administrarse por cualquier vía conveniente, tal como, por ejemplo, mediante infusión o mediante inyección de un bolo, o mediante absorción a través de cubiertas epiteliales o mucocutáneas (por ejemplo, la mucosa oral, las mucosas rectal e intestinal, etc.). Un sistema de distribución preferido para el polipéptido Il-1ra es una bomba subcutánea. La administración conjunta del agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1 conducirá a una necesidad reducida del polipéptido Il-1ra, lo que podrá manifestarse como una necesidad de una dosificación menos frecuente que en el caso del polipéptido Il-1ra solo.

El polipéptido Il-1ra junto con un agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1 pueden administrarse junto con otros agentes biológicamente activos. Los agentes biológicamente activos preferidos para su administración en combinación con el Il-1ra y los agentes inhibidores del procesamiento y la liberación de Il-1 son fármacos antiinflamatorios no esteroides, especialmente inhibidores selectivos de COX-2 (por ejemplo, Celebrex, Valdecoxib y Vioxx), y metaloproteasas matriciales.

La administración puede ser sistémica o local. Además, puede ser deseable introducir un polipéptido Il-1ra junto con un agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1 en el sistema nervioso central por cualquier vía adecuada, incluyendo las inyecciones intraventricular e intratecal. La inyección intraventricular puede verse facilitada mediante un catéter intraventricular fijado, por ejemplo, a un depósito, tal como un depósito Ommaya.

En una realización específica, puede que sea deseable que el polipéptido Il-1ra junto con un agente inhibidor

del procesamiento y la liberación de Il-1 se administren localmente a la zona que necesita tratamiento. Esto puede llevarse a cabo, por ejemplo y no a modo de limitación, mediante infusión local durante la cirugía, mediante aplicación tópica, por ejemplo, junto con un vendaje para heridas después de la cirugía, mediante inyección, por medio de un catéter, por medio de un supositorio, o por medio de una implantación, siendo dicha implantación un material poroso, no poroso o gelatinoso, incluyendo membranas, tales como membranas "sialásticas", o fibras.

Por lo tanto, el presente invento también proporciona composiciones farmacéuticas. Dichas composiciones comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un polipéptido Il-1ra junto con un agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Dicho vehículo incluye, pero no se limita a, disolución salina, disolución salina tamponada, dextrosa, agua, glicerol, y combinaciones de los mismos. El vehículo y la composición pueden ser estériles. La formulación debería ajustarse al modo de administración.

Si se desea, la composición farmacéutica puede contener además agentes humectantes o emulsivos, o agentes amortiguadores del pH. La composición farmacéutica puede ser una disolución líquida, una suspensión, una emulsión, una tableta, una píldora, una cápsula, una formulación de liberación continua, o un polvo. La composición farmacéutica puede ser formulada en forma de supositorio, con agentes aglutinantes y vehículos tradicionales, tales como triglicéridos. Una formulación oral puede incluir vehículos estándares tales como manitol, lactosa, almidón, estearato magnésico, sacarina sódica, celulosa, carbonato magnésico, etc., de calidades farmacéuticas, y debería incluir un medio (por ejemplo, un revestimiento, su inclusión en un liposoma, etc.) que evitara la digestión de los dominios por enzimas estomacales.

En una realización, la composición farmacéutica es formulada de acuerdo con procedimientos rutinarios como una composición farmacéutica adaptada para administración intravenosa a seres humanos. Típicamente, las composiciones farmacéuticas para administración intravenosa son disoluciones en un tampón acuoso isotónico y estéril. Cuando es necesario, la composición farmacéutica puede incluir también un agente solubilizante y un anestésico local, tal como lignocaína, para aliviar el dolor en el lugar de la inyección. Generalmente, los ingredientes son proporcionados separadamente o mezclados entre sí en una forma de dosificación unitaria, tal como, por ejemplo, un polvo liofilizado seco o un concentrado exento de agua, en un recipiente herméticamente cerrado, tal como una ampolla o bolsita en que se indica la cantidad de agente activo. Cuando la composición farmacéutica va a ser administrada mediante infusión, puede distribuirse con una botella para infusión que contiene agua o disolución salina estériles de calidad farmacéutica. Cuando la composición farmacéutica se administra mediante inyección, puede proporcionarse una ampolla de agua estéril para inyección o de disolución salina estéril para que los ingredientes puedan ser mezclados antes de su administración.

El polipéptido Il-1ra junto con un agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1 pueden ser además derivatizados para inmovilizarlos sobre, por ejemplo, un soporte polímero o no polímero biológicamente inerte. Los ejemplos no restrictivos de dichos soportes incluyen poliestireno u otros glóbulos, fibras, láminas, etc. polímeros, hechos funcionales, y materiales celulósicos, tales como papel, hebra de algodón y similares, hechos funcionales. La inmovilización puede implicar la fijación covalente al soporte, o la inclusión, adsorción o absorción sobre, o en, un soporte poroso, no poroso o hinchable. Dicha inmovilización permite una fácil introducción de los compuestos en un sitio

específico mediante la administración del compuesto sobre el soporte, y proporciona además una fácil eliminación posterior mediante la eliminación del soporte. El soporte puede ser un soporte igual al usado en la síntesis en estado sólido anteriormente descrita en la que se ha suprimido la operación de escisión. El soporte es preferiblemente un poliestireno hecho funcional.

El polipéptido Il-1ra junto con un agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1 pueden ser también formulados para administraciones transdérmica y transmucosa. Un experto ordinario entenderá que hay numerosas tecnologías disponibles para llevar a cabo dichas administraciones transdérmica y transmucosa.

El invento proporciona además un envase o conjunto farmacéutico que comprende uno o más recipientes llenos de uno o más de los ingredientes de las composiciones farmacéuticas del invento. Opcionalmente asociada con dicho(s) recipiente(s) puede haber una nota en la forma prescrita por un organismo gubernamental que regule la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos o biológicos, nota que refleje la aprobación, por parte del organismo, de la fabricación, uso o venta para administración humana.

Para administración oral, pueden emplearse tabletas que contengan diversos excipientes, tales como celulosa microcristalina, citrato sódico, carbonato cálcico, fosfato dicálcico y glicocola, junto con diversos agentes disgregativos, tales como almidón (y preferiblemente almidón de maíz, patata o tapioca), ácido algínico y ciertos silicatos complejos, junto con agentes aglutinantes para granulación, tales como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y goma arábiga. Además, agentes lubricantes tales como estearato magnésico, laurilsulfato sódico y talco son a menudo muy útiles con fines de formación de tabletas. Pueden emplearse también composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en las

cápsulas de gelatina. A este respecto, los materiales preferidos incluyen también lactosa o azúcar lácteo así como polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones y/o elixires acuosos para administración oral, el ingrediente activo puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o saboreadores, colorantes y también, si así se desea, agentes emulsivos y/o suspendedores, junto con agentes diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerol y diversas combinaciones equivalentes de los mismos.

Para administración parenteral (usos intramuscular, intraperitoneal, subcutáneo e intravenoso) se prepara normalmente una disolución inyectable estéril del ingrediente activo. Pueden emplearse disoluciones de un compuesto terapéutico del presente invento en aceite de ajonjolí o de cacahuete o en propilenglicol acuoso. Las disoluciones acuosas deberían ser adecuadamente ajustadas y tamponadas, preferiblemente a un pH superior a 8, si fuera necesario, y, en primer lugar, el agente diluyente líquido debería ser hecho isotónico. Estas disoluciones acuosas son adecuadas con fines de inyección intravenosa. Las disoluciones oleosas son adecuadas con fines de inyecciones intraarticular, intramuscular y subcutánea. La preparación de todas estas disoluciones bajo condiciones estériles es llevada fácilmente a cabo mediante técnicas farmacéuticas estándares bien conocidas por los expertos en la técnica.

El presente invento es ilustrado mediante los ejemplos siguientes, pero no queda limitado a los detalles de los mismos.

PREPARACIÓN A

Cloruro de 3-terc-butilsulfamoil-bencenosulfonilo

Se añadió gota a gota una disolución de 1,46 gramos (20 milimoles) de t-butilamina y 2,02 gramos (20 milimoles) de trietilamina en tetrahidrofurano a una disolución de 5,5

gramos (20 milimoles) de cloruro de 1,3-bencenodisulfonilo en tetrahidrofurano. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiental durante 2 horas. Se evaporó el disolvente in vacuo. El residuo se purificó en gel de sílice, realizándose la elución con cloruro de metileno, para obtener 3,86 gramos del compuesto del título en forma de aceite.

PREPARACIÓN B

Terc-butilamida metilamida del ácido benceno-1,3-disulfónico

Se añadieron 5 ml de una disolución de metilamina al 33 % en etanol a una disolución de 1,8 gramos (7 milimoles) de cloruro de 3-terc-butilsulfamoil-bencenosulfonilo en acetato de etilo. Se agitó la mezcla durante 2 horas. La capa de acetato de etilo fue separada y fue concentrada in vacuo. El residuo se purificó en gel de sílice, realizándose la elución con metanol al 5 % en diclorometano, para obtener 1,32 gramos del compuesto del título en forma de sólido blanco.

PREPARACIÓN C

Terc-butilamida dimetilamida del ácido benceno-1,3-disulfónico

Se dejó burbujear dimetilamina gaseosa durante 3 minutos en una disolución de 1,8 gramos (7 milimoles) de cloruro de 3-terc-butilsulfamoil-bencenosulfonilo en acetato de etilo. Se añadió agua y se agitó la mezcla a temperatura ambiental durante 1 hora. La capa de acetato de etilo fue separada, secada sobre sulfato magnésico y concentrada in vacuo hasta un sólido que fue triturado con hexano/éter diisopropílico para obtener 1,59 gramos del compuesto del título; punto de fusión: 100-102°C.

PREPARACIÓN D

Amida terc-butilamida del ácido benceno-1,3-disulfónico

Se añadieron 20 ml de hidróxido amónico concentrado a una disolución de 1 gramo (3,2 milimoles) de cloruro de 3--terc-butilsulfamoil-bencenosulfonilo en acetato de etilo. Se

agitó enérgicamente la mezcla durante 8 horas. La capa de acetato de etilo fue separada y fue secada sobre sulfato magnésico in vacuo para obtener 320 mg del compuesto del título en forma de sólido blanco; punto de fusión: 151-154°C.

PREPARACIÓN E

Terc-butilamida ciclopropilamida del ácido benceno-1,3-disulfónico

Se añadió una mezcla de 5 ml de ciclopropilamina y 10 ml de agua a una disolución de 1 gramo (3,9 milimoles) de cloruro de 3-terc-butilsulfamoil-bencenosulfonilo en acetato de etilo. Se agitó la mezcla a temperatura ambiental durante 2 horas. La capa de acetato de etilo fue separada, secada sobre sulfato magnésico y concentrada in vacuo hasta un aceite que fue cristalizado en éter diisopropílico para obtener 839 mg del compuesto del título en forma de sólido.

PREPARACIÓN F

Terc-butilamida ciclobutilamida del ácido benceno-1,3-disulfónico

Usando un procedimiento similar al descrito en la Preparación E, se añadieron 4 ml de ciclobutilamina a 1 gramo (3,9 milimoles) de cloruro de 3-terc-butilsulfamoil-bencenosulfonilo para obtener 813 mg del compuesto del título.

PREPARACIÓN G

Amida metilamida del ácido benceno-1,3-disulfónico

Se agitó a temperatura ambiental, durante 12 horas, una disolución de 1,3 gramos (4,3 milimoles) de terc-butilamida metilamida del ácido benceno-1,3-disulfónico en 15 ml de ácido trifluoroacético que contenían 1 gota de anisol. Se evaporó el ácido trifluoroacético in vacuo y se trituró el residuo con cloruro de metileno para obtener 330 mg del compuesto del título; punto de fusión: 124-126°C.

Los compuestos de los títulos de las Preparaciones H-J fueron preparados mediante un método análogo al descrito en la Preparación G usando el material de partida indicado.

PREPARACIÓN H

Amida dimetilamida del ácido benceno-1,3-disulfónico

Terc-butilamida dimetilamida del ácido benceno-1,3-disulfónico; punto de fusión: 166-167°C.

PREPARACIÓN I

Amida ciclopropilamida del ácido benceno-1,3-disulfónico

Terc-butilamida ciclopropilamida del ácido benceno-1,3-disulfónico; punto de fusión: 120-121°C.

PREPARACIÓN J

Amida ciclobutilamida del ácido benceno-1,3-disulfónico

Terc-butilamida ciclobutilamida del ácido benceno-1,3-disulfónico; punto de fusión: 128-130°C.

PREPARACIÓN K

3-metilsulfanil-bencenosulfonamida

Se añadió una disolución 1,6 M de n-butil-litio (12,5 ml, 20 milimoles) en hexano a una disolución de m-bromotioanisol (4,06 gramos, 20 milimoles). La disolución así formada fue agitada a -78°C durante 3 horas. Luego se hizo burbujear dióxido de azufre en la mezcla de reacción hasta que ésta resultó ácida. Se dejó que la mezcla de reacción se calentara a la temperatura ambiental durante la noche. Se añadió una disolución de N-clorosuccinimida (2,4 gramos, 78 milimoles) en cloruro de metileno y, después de una agitación de 1 hora a temperatura ambiental, se evaporó el tetrahidrofurano. Se suspendió el residuo en cloruro de metileno y se filtró la suspensión. Se mezcló el producto de filtración con hidróxido amónico concentrado y se agitó la mezcla a temperatura ambiental durante 1 hora. La capa de cloruro de metileno fue secada y fue sometida a evaporación. El residuo fue triturado con cloruro de metileno para obtener 1,5 gramos del compuesto del título; punto de fusión: 126-127°C.

PREPARACIÓN L

3-metanosulfinil-bencenosulfonamida

Se agitó a temperatura ambiental durante 8 horas una mezcla de 3-metilsulfanil-bencenosulfonamida (406 mg, 2 milimoles) y N-clorosuccinimida (268 mg, 2 milimoles) en metanol. Se evaporó el metanol, se suspendió el residuo en cloruro de metileno y se filtró la suspensión. Se sometió el producto de filtración a evaporación para obtener 250 mg del compuesto del título en forma de sólido blanco.

PREPARACIÓN M

3-metanosulfonil-bencenosulfonamida

Se añadió una disolución acuosa de OXONE (3,2 gramos, 5 milimoles) a una disolución de 3-metilsulfanil-bencenosulfonamida (500 mg, 2,5 milimoles) en acetona. Se agitó la mezcla a temperatura ambiental durante 12 horas. Se sometió la mezcla de reacción a evaporación in vacuo hasta sequedad. Se trituró el residuo con acetona y se filtró la mezcla. Se sometió el producto de filtración a evaporación para obtener 460 mg del compuesto del título.

PREPARACIÓN N

1-(3-bromo-fenil)-ciclobutanol

Se añadió una disolución 1,6 M de n-butil-litio (6,3 ml, 10 milimoles) en hexano a una disolución de 1,3-dibromobenceno (2,36 gramos, 10 milimoles) en tetrahidrofurano a -78°C y se agitó la mezcla durante 4 horas. Luego se añadió ciclobutanona (700 mg, 10 milimoles) en una porción. Después de una agitación a -78°C durante 2 horas, se sofocó la reacción con ácido clorhídrico 2 N. La mezcla de reacción fue calentada a la temperatura ambiental, diluida con agua y sometida a extracción con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo fue secada y fue sometida a evaporación para obtener 2,5 gramos de producto crudo que fue purificado en gel de sílice, realizándose la elución con cloruro de metile-

no al 50 % en hexano, para obtener 1,5 gramos del compuesto del título.

PREPARACIÓN O

3-(1-hidroxi-ciclobutil)-bencenosulfonamida

Se añadió una disolución 1,6 M de n-butil-litio (8 ml, 12,8 milimoles) en hexano a una disolución de 1-(3-bromofenil)-ciclobutanol (144 gramos, 6,4 milimoles) en tetrahidrofurano a -78°C. Después de 30 minutos se dejó que la mezcla de reacción se calentara a 0°C. Se hizo burbujear dióxido de azufre en la mezcla de reacción y se agitó ésta durante 30 minutos más. Se evaporó el tetrahidrofurano y se añadió una disolución acuosa de acetato sódico (4,1 gramos, 50 milimoles) y ácido hidroxilamina-sulfónico (1,85 gramos, 16 milimoles). Una vez agitada a temperatura ambiental durante 2 horas, la mezcla de reacción fue acidificada con ácido clorhídrico 2 N y fue luego sometida a extracción con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo fue secada sobre sulfato sódico y fue sometida a evaporación. El residuo fue purificado en gel de sílice con diclorometano/éter dietílico para obtener 70 mg del compuesto del título.

PREPARACIÓN P

1-(3-bromofenil)-ciclopentanol

Utilizando un procedimiento similar al de la Preparación N, se obtuvieron 1,56 gramos de 1-(3-bromofenil)-ciclopentanol en forma de aceite a partir de 2,36 gramos de 1,3-dibromobenceno, 6,3 ml de disolución 1,6 M de n-butil-litio, y 840 mg de ciclopentanona.

PREPARACIÓN Q

3-(1-hidroxi-ciclopentil)-6-bencenosulfonamida

Utilizando un procedimiento similar al de la Preparación O, se obtuvieron 220 mg de 3-(1-hidroxi-ciclopentil)--bencenosulfonamida en forma de sólido blanco en diclorometano, punto de fusión de 146-148°C, a partir de 1,5 gramos de 1-(3-bromo-fenil)-ciclopentanol, 7,9 ml de disolución 1,6 M

de n-butil-litio, 1,85 gramos de ácido hidroxilamina-O-sulfónico y 4,1 gramos de NaOAc.

PREPARACIÓN R

1-(3-bromofenil)-ciclohexanol

Utilizando un procedimiento similar al de la Preparación N, se obtuvieron 4,9 gramos de 1-(3-bromofenil)-ciclohexanol en forma de sólido blanco a partir de 20 gramos (85 milimoles) de 1,3-dibromobenceno, 53 ml de disolución 1,6 M de n-butil-litio en hexano, y 8,3 gramos de ciclohexanona.

PREPARACIÓN S

3-(1-hidroxi-ciclohexil)-bencenosulfonamida

Se añadió una disolución 1,6 M de n-butil-litio (12,35 ml, 19,8 milimoles) en hexano a una disolución de 1-(3-bromofenil)-ciclohexanol (2,4 gramos, 9,4 milimoles) en tetrahidrofurano a -78°C. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora y luego se hizo burbujear dióxido de azufre en la disolución hasta que ésta resultó ácida frente a papel de pH húmedo. Se dejó que la mezcla de reacción se calentara a la temperatura ambiental a lo largo de 12 horas. Se añadió N-clorosuccinimida (1,38 gramos, 10,3 milimoles) disuelta en diclorometano y se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas. Se evaporó el tetrahidrofurano, se suspendió el residuo en cloruro de metileno y se filtró la suspensión. Se sometió el producto de filtración a evaporación para obtener 2,1 gramos de cloruro de 3-(1-hidroxi-ciclohexil)-bencenosulfonilo en forma de aceite marrón. Se disolvió éste en cloruro de metileno y se añadió gota a gota la disolución a 20 ml de amoniaco líquido. Se dejó que se evaporara el amoniaco y se purificó el residuo en gel de sílice con diclorometano/metanol para obtener 250 mg del compuesto del título en forma de sólido blanco.

Los compuestos de los títulos de las Preparaciones T-V fueron preparados mediante un método análogo al descrito en la Preparación K usando el material de partida indicado.

PREPARACIÓN T

3-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-bencenosulfonamida

2-(3-bromofenil)-2-metil-[1,3]dioxolano; punto de fusión de 96-98°C.

PREPARACIÓN U

3-[1,3]dioxolan-2-il-bencenosulfonamida

2-(3-bromofenil)-[1,3]-dioxolano; punto de fusión: 55-58°C.

PREPARACIÓN V

2-fluoro-5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-bencenosulfonamida

2-(3-bromo-4-fluorofenil)-2-metil-[1,3]-dioxolano; punto de fusión: 149-150°C.

PREPARACIÓN W

[2-(4-bromo-2-nitro-fenil)-vinil]-dimetilamina

Se calentó a 80°C, durante 2 horas, una disolución de 27 gramos (0,125 moles) de 4-bromo-1-metil-2-nitrobenceno y 1 ml (0,31 moles) del acetal dimetílico de N,N-dimetilformamida en 120 ml de DMF. Una vez enfriada, la mezcla de reacción fue vertida sobre agua y fue sometida a extracción con acetato de etilo; luego fue secada sobre sulfato sódico y sometida a evaporación para obtener 36 gramos del compuesto del título en forma de sólido morado.

PREPARACIÓN X

2-(4-bromo-2-nitro-fenil)-etilideno-hidrazida del ácido acético

Se enfrió a 0°C una disolución de 36 gramos de [2-(4-bromo-2-nitro-fenil)-vinil]-dimetilamina cruda en 75 ml de dimetilformamida. Se añadió una disolución de 26 gramos de hidrocloruro de semicarbazida en 200 ml de agua. Luego se añadieron 20 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se dejó que la disolución resultante se calentara a la temperatura ambiental. Un precipitado marrón fue separado por filtración, lavado con agua y secado.

PREPARACIÓN Y

6-bromo-1H-indol

Se añadió una disolución de 375 gramos de heptahidrato de sulfato de hierro (II) en 700 ml de agua a una suspensión de 35 gramos de 2-(4-bromo-2-nitrofenil)-etilideno--hidrazida del ácido acético cruda en 300 ml de hidróxido amónico concentrado. La mezcla mecánicamente agitada fue calentada a reflujo durante 4 horas y luego fue enfriada y filtrada. El precipitado fue triturado varias veces con acetato de etilo caliente. Las capas de acetato de etilo combinadas fueron secadas y sometidas a evaporación para obtener 18 gramos del compuesto del título.

PREPARACIÓN Z

Amida del ácido 1H-indol-6-sulfónico

Se añadió gota a gota una disolución de 6,0 gramos (0,03 moles) de 6-bromo-1H-indol a una suspensión de 0,03 moles de KH (dispersión al 35 % en aceite mineral) en éter dietílico a 0°C. Una vez agitada durante 1 hora, la disolución de color amarillo claro fue enfriada a -78°C. Se añadieron gota a gota 36,5 ml (0,06 moles) de una disolución 1,7 M de t-butil-litio en pentano. Después de 1 hora de agitación a -78°C, se hizo burbujear SO_2 gaseoso en la disolución durante 5 minutos. Se dejó que la mezcla de reacción se calentara a la temperatura ambiental durante la noche. Se añadió de una vez una disolución de 4,1 gramos (0,03 moles) de N--clorosuccinimida. Después de 1 hora de agitación, se filtró la mezcla de reacción para separar la succinimida y se sometió el producto de filtración a evaporación para obtener un sólido amarillo. Se disolvió éste en tetrahidrofurano y se añadió la disolución a 20 ml de amoniaco líquido. Se dejó que la mezcla de reacción se calentara a la temperatura ambiental. El residuo fue disuelto en acetato de etilo, y la disolución fue lavada con agua, secada y sometida a evaporación para obtener 1,4 gramos del compuesto del título.

PREPARACIÓN AA

5-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol

Se enfrió a 0°C, bajo nitrógeno, una disolución de 6,8 gramos (0,05 moles) de 5-fluoro-1H-indol en 50 ml de éter dietílico. Se añadieron gota a gota 507 ml de una disolución 0,15 M de borohidruro de zinc en éter dietílico. Se dejó la mezcla de reacción en agitación durante 48 horas. Se sofocó la reacción con ácido clorhídrico diluido. Se ajustó el pH a 8,0 con hidróxido sódico diluido. La capa etérea fue separada, secada y sometida a evaporación para obtener 7 gramos del compuesto del título.

PREPARACIÓN BB

1-(5-fluoro-2,3-dihidro-indolil)-etanona

Se añadió gota a gota cloruro de acetilo (3 ml) a una disolución de 7 gramos de 5-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol crudo y 3 ml de trietilamina en 100 ml de CH_2Cl_2 a 0°C. Después de dos horas, se diluyó la mezcla de reacción con agua. La capa de cloruro de metileno fue separada, secada y sometida a evaporación para obtener 7,3 gramos de producto crudo que fueron purificados en gel de sílice, realizándose la elución con hexano/acetato de etilo, para obtener 3,3 gramos del compuesto del título.

PREPARACIÓN CC

Amida del ácido 1-acetil-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-6--sulfónico

Se enfrió ácido clorosulfónico (35 ml) a 0°C bajo nitrógeno. Se añadieron 3 gramos (0,016 moles) de 1-(5-fluoro-2,3-dihidro-indolil)-etanona en porciones. La mezcla de reacción fue calentada a 50°C durante 3 horas, enfriada y vertida sobre hielo. El precipitado blanco resultante fue separado por filtración y fue disuelto en cloruro de metileno. Se añadió una disolución concentrada de hidróxido amónico y se agitó la mezcla a temperatura ambiental durante 1 hora. Se evaporaron los compuestos volátiles in vacuo y se añadió

ácido clorhídrico diluido. El precipitado fue separado por filtración y fue lavado con agua para obtener 3,6 gramos del compuesto del título.

PREPARACIÓN DD

Amida del ácido 5-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-6-sulfónico

Se calentó a 100°C durante 3 horas una mezcla de 3,6 gramos de la amida del ácido 1-acetil-5-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-6-sulfónico y 30 ml de hidróxido sódico 2 N. Se enfrió la mezcla de reacción y se ajustó el pH a 7,0 con ácido acético. El precipitado resultante fue separado por filtración para obtener 3,0 gramos del compuesto del título.

PREPARACIÓN EE

Amida del ácido 5-fluoro-1H-indol-6-sulfónico

Se calentó a 50°C durante la noche una mezcla de 3 gramos de dióxido de manganeso y 3 gramos de la amida del ácido 5-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-6-sulfónico en 30 ml de dioxano. Se filtró la mezcla de reacción y se sometió el producto de filtración a evaporación para obtener el producto crudo que fue purificado en gel de sílice, realizándose la elución con cloruro de metileno/acetato de etilo, para obtener 1,1 gramos del compuesto del título; punto de fusión de 181-182°C.

PREPARACIÓN FF

2-(3-bromofenil)-propan-2-ol

Se añadió gota a gota una disolución de 3-bromoacetofenona (29,8 gramos) en 75 ml de éter dietílico a una disolución agitada de bromuro de metilmagnesio (60 ml de una disolución 3,0 M en éter dietílico) a 0°C. Una vez completada la adición, la mezcla fue agitada durante 0,5 horas y fue vertida en agua. La fase acuosa fue acidificada con ácido clorhídrico 1 M y fue sometida a extracción con tres porciones de éter dietílico. Las capas etéreas combinadas fueron lavadas con una disolución saturada de bicarbonato sódico y fueron concentradas para obtener 30,4 gramos del compuesto

del título; resonancia magnética nuclear de ^1H (^1H-NMR; del inglés, ^1H-nuclear magnetic resonance), δ: 7,72 (s ancho, 1), 7,49 (d, 1, J = 7,8), 7,37 (d, 1, J = 7,9), 7,25 (dd, 1, J = 7,8, 7,9), 4,19 (s, 1), 1,50 (s ancho, 6).

PREPARACIÓN GG

2-(3-aminosulfonilfenil)-propan-2-ol

Se añadió metil-litio (110 ml de una disolución 1,4 M en éter dietílico) a una disolución agitada de 2-(3-bromofenil)-propan-2-ol (30 gramos) en tetrahidrofurano (1,5 l) a -78°C. Se agitó la disolución a -78°C durante 15 minutos y luego se añadió butil-litio (61 ml de una disolución 2,5 M en hexano). Se agitó la disolución a -78°C durante 15 minutos, momento en que se formó una suspensión. A esta suspensión se añadió dióxido de azufre licuado (aproximadamente 5 equivalentes) en una porción. La suspensión fue agitada a -78°C durante 5 minutos y luego fue calentada a la temperatura ambiental y agitada durante dos horas más. La mezcla fue concentrada in vacuo para obtener un sólido amarillo que fue recogido en agua (418 ml). Se añadieron acetato sódico (190 gramos) y ácido hidroxilamina-O-sulfónico (47,3 gramos) a la disolución acuosa y se agitó la disolución durante la noche. La mezcla fue sometida a extracción con acetato de etilo, y la fase orgánica fue lavada con salmuera, secada sobre sulfato sódico anhidro y concentrada in vacuo. Una purificación por cromatografía de resolución rápida (acetato de etilo/hexano, 2:1) proporcionó 27 gramos del compuesto del título; punto de fusión: 107,2-108,2°C.

PREPARACIÓN HH

4-cloro-2,6-diisopropilanilina

Se añadió N-clorosuccinimida (37,3 gramos) a una disolución agitada de 2,6-diisopropilanilina (47 gramos) en N,N-dimetilformamida (886 ml) y se agitó la mezcla durante la noche. Se vertió la disolución resultante de color rojo oscuro en agua (12 l) y se sometió la mezcla a extracción con

éter dietílico. Los extractos etéreos combinados fueron lavados con agua y con salmuera, secados sobre sulfato sódico anhidro y concentrados in vacuo. El aceite resultante de color rojo oscuro fue purificado por filtración a través de gel de sílice, realizándose la elución con hexano/cloruro de metileno (6:1), para obtener 32 gramos del compuesto del título; ^{1}H-NMR, δ: 7,02 (s, 2), 3,71 (s ancho, 2), 2,91 (qq, 2, J = 6,9 Hz), 1,27 (d, 6, J = 6,9 Hz), 1,27 (d, 6, J = 6,9 Hz).

PREPARACIÓN II

Isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropilfenilo

Se añadió trifosgeno (14,9 gramos) a una disolución agitada de 4-cloro-2,6-diisopropilanilina (32 gramos) y trietilamina (7,8 ml) en tetrahidrofurano (505 ml). Se hizo refluir la mezcla con agitación durante dos horas. Luego se eliminó el tetrahidrofurano in vacuo, se recogió el aceite resultante en pentano y se filtró la mezcla a través de gel de sílice para obtener 33,3 gramos del producto; ^{1}H-NMR, δ: 7,18 (s, 2), 3,22 (qq, 2, J = 7,1 Hz), 1,25 (d, 6, J = 7,1 Hz), 1,25 (d, 6, J = 7,1 Hz).

PREPARACIÓN JJ

2-{3-[{[{(4-cloro-2,6-diisopropilfenilamino)amino}carbonil]-amino}sulfonil]fenil}-propan-2-ol

Se añadió hidruro sódico (5,2 gramos de una dispersión al 60 % en aceite mineral) en varias porciones a una disolución agitada de 2-(3-aminosulfonilfenil)-propan-2-ol (26,5 gramos) en tetrahidrofurano. Una vez que se hubo calmado el desprendimiento de hidrógeno, se añadió isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropilfenilo (30,8 gramos) en una porción y se calentó la mezcla resultante a reflujo durante doce horas. La mezcla fue luego enfriada a la temperatura ambiental y fue concentrada in vacuo. La espuma resultante fue disuelta en agua, y la disolución fue alcalinizada con hidróxido sódico 1 N y fue sometida a extracción con dos porciones de éter

dietílico/hexano (1:1). La capa acuosa fue acidificada con ácido clorhídrico 1 N, y el sólido blanco resultante fue separado por filtración, lavado con agua y secado. Esto proporcionó 50 gramos de un sólido blanco que fue recristalizado en acetato de etilo húmedo/hexano para obtener el compuesto del título; punto de fusión: 160,5-162,0°C.

PREPARACIÓN KK

Cloruro de 5-nitroisoftaloilo

Se añadieron cloruro de oxalilo (12,3 ml) y N,N-dimetilformamida (1 gota) a una disolución agitada de ácido 5-nitroisoftálico (10 gramos) en cloruro de metileno (943 ml). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiental durante la noche. La eliminación del disolvente in vacuo proporcionó 10,63 gramos del compuesto del título; ^{1}H-NMR, δ: 9,17 (s, 2), 9,07 (s, 1).

PREPARACIÓN LL

3,5-diacetilnitrobenceno

Se agitaron virutas de magnesio (2,27 gramos) con etanol (12 ml) y tetracloruro de carbono (1 gota). Una vez completado el desprendimiento de hidrógeno, se añadió malonato de dietilo (15,18 gramos) en éter dietílico (30 ml) y se hizo refluir la mezcla hasta que se hubo consumido todo el magnesio. Se añadió cloruro de 5-nitroisoftaloilo (10 gramos) en tetrahidrofurano (29 ml) a la mezcla y se continuó el reflujo durante 16 horas más. La mezcla fue enfriada en un baño de hielo y fue acidificada con ácido sulfúrico al 10 %. La fase acuosa fue sometida a extracción con acetato de etilo, y la fase orgánica fue concentrada in vacuo. Se recogió el residuo oleoso en ácido acético (72 ml) y agua (14 ml) y se añadió ácido sulfúrico (4 ml). La mezcla fue hecha refluir enérgicamente durante 12 horas y fue luego enfriada en un baño de hielo. La mezcla fue neutralizada con hidróxido sódico 3 M y fue sometida a extracción con acetato de etilo. La fase orgánica fue secada sobre sulfato sódico y fue concen-

trada in vacuo para obtener 7,54 gramos del compuesto del título; ^{1}H-NMR, δ: 8,90 (s, 2), 8,86 (s, 1), 2,78 (s, 6).

PREPARACIÓN MM

3,5-diacetilanilina

Se añadió 3,5-diacetilnitrobenceno (7,54 gramos) a una disolución agitada de dihidrato de cloruro de estaño (II) (32,87 gramos) en ácido clorhídrico concentrado (93 ml) a 50°C. Se apartó el calor inmediatamente y se produjo un proceso exotérmico. La mezcla fue agitada durante 5 minutos, enfriada en un baño de hielo y neutralizada con una disolución saturada de carbonato potásico. La fase acuosa fue sometida a extracción con varias porciones de acetato de etilo, secada sobre sulfato sódico anhidro y concentrada in vacuo para obtener 3,01 gramos del compuesto del título; ^{1}H-NMR, δ: 7,77 (s, 1), 7,48 (s, 2), 5,16 (s ancho, 2), 2,55 (s, 6).

PREPARACIÓN NN

3,5-diacetilbencenosulfonamida

Se añadió una disolución de nitrato sódico (1,27 gramos) en 2,1 ml de agua a una disolución agitada de 3,5-diacetilanilina (3,00 gramos) en una mezcla de ácido acético (17 ml) y ácido clorhídrico (5,7 ml). Se agitó la disolución durante 20 minutos. Se saturaron 14 ml de ácido acético con dióxido de azufre gaseoso y se añadió esta mezcla, seguida de cloruro cuproso (0,63 gramos), a la mezcla de reacción. Se produjo una espumación significativa. La mezcla de reacción fue agitada durante una hora, diluida con agua y sometida a extracción con tres porciones de acetato de etilo. Los extractos en acetato de etilo combinados fueron lavados con agua y concentrados. Se recogió el aceite resultante en éter dietílico y se hizo burbujear amoniaco gaseoso a través de la disolución. Se filtró la suspensión resultante, se recogió el sólido en acetona y se filtró la mezcla para eliminar el cloruro amónico. La eliminación de la acetona in vacuo pro-

porcionó 1,48 gramos del compuesto del título; punto de fusión: 179,2-180,7°C.

PREPARACIÓN OQ

1-{3-[[[(4-cloro-2,6-diisopropilfenilamino)carbonil]amino}-sulfonil]-5-acetilfenil}-etan-1-ona

El compuesto del título se preparó del modo descrito en el Método A a partir de 3,5-diacetilbencenosulfonamida (0,35 gramos), isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropilfenilo (0,37 gramos) e hidruro sódico (0,06 gramos de una dispersión al 60 % en aceite mineral) en tetrahidrofurano (4 ml). Esto produjo 0,28 gramos del compuesto del título; punto de fusión: 201,9-203,4°C.

PREPARACIÓN PP

3-cloro-1-indan-5-il-propan-1-ona

A lo largo de un periodo de 3 horas se añadió cloruro de aluminio (376 gramos) a una disolución agitada de indano (300 gramos) y cloruro de 3-cloropropionilo (323 gramos) en cloruro de metileno (2 l) a 0°C. Una vez completada la adición, el baño refrigerante fue separado y la mezcla fue calentada a la temperatura ambiental y fue agitada hasta que cesó el desprendimiento de cloruro de hidrógeno. Se sofocó la reacción mediante vertimiento sobre una mezcla de 3,5 kg de hielo y 700 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se separaron las capas y se sometió la fase acuosa a extracción con cloruro de metileno. Las capas de cloruro de metileno combinadas fueron lavadas con agua, una disolución saturada de bicarbonato sódico, y salmuera. La fase orgánica fue secada con sulfato sódico anhidro y fue concentrada in vacuo. El residuo fue recristalizado en hexano para obtener 282 gramos de un sólido amarillo; punto de fusión: 63,5-65,1°C.

PREPARACIÓN QQ

3,5,6,7-tetrahidro-2H-s-indacen-1-ona

Se añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (550 ml), con agitación y a lo largo de un periodo de tiempo

de 2 horas, a 137 gramos de 3-cloro-1-indan-5-il-propan-1--ona. La disolución negra y espesa resultante fue calentada a 90°C hasta que cesó el desprendimiento de cloruro de hidrógeno (normalmente 1-4 horas). La mezcla fue luego enfriada a la temperatura ambiental y fue vertida sobre 5 kg de hielo. La suspensión resultante fue agitada durante la noche y fue filtrada. El sólido fue lavado con agua hasta que el agua circuló clara a través del filtro. El sólido marrón fue luego secado in vacuo y fue recristalizado en hexano para obtener 90 gramos del compuesto del título; punto de fusión de 72,4--74,8°C.

PREPARACIÓN RR

1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno

Se hidrogenó en un aparato sacudidor Parr, a temperatura ambiental, una mezcla de 3,5,6,7-tetrahidro-2H-s-indacen-1-ona (90 gramos), etanol (1 l), paladio al 10 % sobre carbono (1-2 gramos), y ácido clorhídrico concentrado (50 ml) hasta que cesó la incorporación de hidrógeno. Se filtró la mezcla a través de un lecho de Celite. Se lavó el lecho con 1 l de éter dietílico. Se diluyó el producto de filtración con agua y se separó la fase orgánica. La fase acuosa fue sometida a extracción con 1 l de éter dietílico, y los extractos etéreos combinados fueron lavados con agua, una disolución saturada de bicarbonato sódico, y salmuera. Los extractos etéreos fueron secados sobre sulfato sódico anhidro y fueron concentrados in vacuo. El sólido resultante de color amarillo pálido fue recristalizado en metanol para obtener 61 gramos del compuesto del título en forma de cristales incoloros; punto de fusión: 56,6-58,5°C.

PREPARACIÓN SS

1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-etanona

A lo largo de un periodo de 1 hora se añadieron 30 gramos de cloruro de aluminio a una disolución agitada de 1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno (30 gramos) y cloruro de

acetilo (14,2 ml) en 120 ml de benceno a 0°C. El baño refrigerante fue separado y la disolución fue calentada a la temperatura ambiental y fue agitada durante 4 horas. La mezcla de color rojo subido fue luego vertida sobre una mezcla de 270 gramos de hielo y 50 ml de ácido clorhídrico concentrado. Las capas fueron separadas y la fase acuosa fue sometida a extracción con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con una disolución saturada de bicarbonato sódico y con salmuera, secadas sobre sulfato sódico anhidro y concentradas in vacuo para obtener un sólido naranja que fue recristalizado en hexano para obtener 34 gramos del compuesto del título; punto de fusión: 69,1-76,1°C.

PREPARACIÓN TT

Óxima de 1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-etanona

Se calentó a reflujo durante un periodo de 12 horas una mezcla de 1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-etanona (33 gramos), etanol (250 ml), hidrocloruro de hidroxilamina (58,5 gramos) y piridina (80 ml). La mezcla fue luego enfriada a la temperatura ambiental y fue concentrada in vacuo. Luego se trató el residuo con 500 ml de agua y se sometió la mezcla a extracción con cloroformo-metanol. La fase orgánica fue secada sobre sulfato sódico anhidro y fue concentrada in vacuo para obtener 32 gramos del compuesto del título en forma de una mezcla de los isómeros E y Z; punto de fusión: 178,6-182,3°C.

PREPARACIÓN UU

N-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-acetamida

A lo largo de un periodo de 1/2 hora se añadió gota a gota una mezcla de la oxima de 1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s--indacen-4-il)-etanona (85 gramos) en 270 ml de ácido trifluoroacético a una disolución, agitada y en reflujo, de 90 ml de ácido trifluoroacético. Luego se hizo refluir la disolución morada resultante durante 1 hora. Se enfrió la disolución a la temperatura ambiental y se eliminó el ácido tri-

fluoroacético in vacuo. El sólido oscuro fue triturado con acetato de etilo/hexanos para obtener 83 gramos de un sólido gris que fue usado sin más purificación; punto de fusión de 257,4-259,1°C.

PREPARACIÓN VV

1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-ilamina

Una suspensión de N-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-acetamida (110 gramos) en YY ml de ácido sulfúrico al 25 % fue tratada con suficiente etanol para preparar una disolución (aproximadamente YY ml). La disolución resultante fue calentada a reflujo durante un periodo de 2 días. La disolución negra resultante fue tratada con carbón vegetal a reflujo, filtrada en caliente, y enfriada a 0°C. La disolución fue luego prudentemente neutralizada con una disolución de hidróxido sódico al 20 %. Luego se filtró la suspensión resultante y se lavó el sólido con agua hasta que el producto de filtración salió neutro. El sólido marrón fue luego aislado y fue secado in vacuo para obtener 80 gramos del compuesto del título, punto de fusión de 94,5-96,6°C, el cual fue utilizado sin más purificación. Si es necesario, el compuesto del título puede ser recristalizado en metanol para obtener un sólido blanco.

PREPARACIÓN WW

1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno

A una disolución agitada de 1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-ilamina (77 gramos) en tetrahidrofurano (1,5 l) y trietilamina (68,3 ml) se añadió trifosgeno (43,9 gramos) en una porción. La mezcla fue calentada a reflujo durante 2 horas y fue luego enfriada a la temperatura ambiental. Se eliminó el tetrahidrofurano bajo presión reducida, se recogió el residuo en pentano, y se filtró la mezcla a través de un tapón de gel de sílice. La eliminación del pentano in vacuo proporcionó 80 gramos de un sólido blanco; punto de fusión de 35,0-36,2°C.

PREPARACIÓN XX

3-(1-hidroxi-1-metil)etilfurano

Se añadieron 4,82 ml de 3-furoato de etilo en éter dietílico a una disolución agitada de 24,97 ml de bromuro de metilmagnesio (disolución 3 M en éter dietílico) a 0°C. La mezcla fue calentada suavemente durante 30 minutos usando un baño de agua caliente. Completado dicho tiempo, la mezcla fue vertida en agua con hielo, acidificada cuidadosamente usando una disolución tampón, y sometida a extracción con éter dietílico. Los extractos etéreos fueron combinados, lavados con salmuera, secados sobre sulfato sódico, y concentrados in vacuo. El alcohol terciario de furano fue purificado usando una cromatografía de resolución rápida en columna, con hexano/acetato de etilo (6:1); recuperación: 2,89 gramos (64 %); ^{1}H-NMR (400 Mhz, acetona-d_6), δ: 1,45 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 3,89 (s ancho, 1H), 6,45 (s ancho, 1H), 7,41 (s ancho, 1H), 7,42 (s ancho, 1H).

PREPARACIÓN YY

2-aminosulfonil-3-(1-hidroxi-1-metil)etilfurano

Se añadieron 17,19 ml de metil-litio (disolución 1,4 M en éter dietílico), seguidos de 18,51 ml de sec-butil-litio (disolución 1,3 M en ciclohexanos) 5 minutos más tarde, a una mezcla agitada de 2,89 gramos del alcohol terciario de furano en THF a -78°C. Se continuó agitando la mezcla a -78°C durante 40 minutos y se añadieron 5,02 ml de SO_2 líquido. Se mantuvo la temperatura a -78°C durante 5 minutos y luego se calentó la mezcla a la temperatura ambiental con agitación continua durante 2 horas. Luego se eliminó el THF in vacuo y se disolvió el sulfinato de litio en 76,4 ml de agua, lo que fue seguido de la adición de 7,78 gramos de ácido hidroxilamina-O-sulfónico y 31 gramos de acetato sódico. Esta mezcla fue agitada a temperatura ambiental durante la noche y fue sometida a extracción con acetato de etilo. Los extractos en acetato de etilo fueron combinados, lavados con sal-

muera, secados sobre sulfato sódico y concentrados in vacuo. La sulfonamida fue purificada utilizando una cromatografía de resolución rápida en columna, con hexano/acetato de etilo (2:1); recuperación: 1,91 gramos (41 %); punto de fusión de 110,1-111,6°C.

PREPARACIÓN ZZ

3-(1-hidroxi-1-metil)etiltiofeno

Se añadió 1 gramo de 3-acetiltiofeno en éter dietílico a una disolución agitada de 3,17 ml de bromuro de metilmagnesio (disolución 3 M en éter dietílico) a 0°C. Luego se dejó la mezcla en agitación durante 30 minutos mientras se calentaba a la temperatura ambiental. Una vez completado dicho tiempo, la mezcla fue vertida en agua con hielo, acidificada y sometida a extracción con éter dietílico. Los extractos etéreos fueron combinados, lavados con salmuera, secados sobre sulfato sódico y concentrados in vacuo; recuperación: 800 mg (71 %); ^{1}H-NMR (400 Mhz, acetona-d_6), δ: 1,50 (s, 6H), 4,00 (s ancho, 1H), 7,15 (dd, 1H, J = 1,4, 5), 7,23 (m, 1H), 7,33 (dd, 1H, J = 3,1, 5).

PREPARACIÓN AAA

2-aminosulfonil-3-(1-hidroxi-1-metil)etiltiofeno

Se añadieron 4,22 ml de metil-litio (disolución 1,4 M en éter dietílico), seguidos de 4,55 ml de sec-butil-litio (disolución 1,3 M en ciclohexanos) 5 minutos más tarde, a una mezcla agitada de 800 mg del alcohol terciario de tiofeno en THF a -78°C. Se continuó agitando la mezcla a -78°C durante 40 minutos y se añadieron 1,23 ml de SO_2 líquido. Se mantuvo la temperatura a -78°C durante 5 minutos y luego se calentó la mezcla a la temperatura ambiental con agitación continua durante 2 horas. Luego se eliminó el THF in vacuo y se disolvió el sulfinato de litio en 19 ml de agua, lo que fue seguido de la adición de 1,9 gramos de ácido hidroxilamina-O-sulfónico y 7,66 gramos de acetato sódico. Esta mezcla fue agitada a temperatura ambiental durante la noche y fue sometida

a extracción con acetato de etilo. Los extractos en acetato de etilo fueron combinados, lavados con salmuera, secados sobre sulfato sódico y concentrados in vacuo. La sulfonamida fue purificada utilizando una cromatografía de resolución rápida en columna, con hexano/acetato de etilo (2:1); recuperación: 600 mg (48 %); punto de fusión: 114,3-115,1°C.

EJEMPLO 1

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-[3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-bencenosulfonil]-urea

Se añadió hidruro sódico (5,2 gramos de una dispersión al 60 % en aceite mineral) en varias porciones a una disolución agitada de 2-(3-aminosulfonilfenil)-propan-2-ol (26,5 gramos) en tetrahidrofurano. Una vez que se hubo calmado el desprendimiento de hidrógeno, se añadió isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropilfenilo (30,8 gramos) en una porción y se calentó la mezcla resultante a reflujo durante doce horas. La mezcla fue luego enfriada a la temperatura ambiental y fue concentrada in vacuo. La espuma resultante fue disuelta en agua, y la disolución fue alcalinizada con hidróxido sódico 1 N y fue sometida a extracción con dos porciones de éter dietílico/hexano en relación 1:1. La capa acuosa fue acidificada con ácido clorhídrico 1 N, y el sólido blanco resultante fue separado por filtración, lavado con agua y secado. Esto proporcionó 50 gramos de un sólido blanco que fue recristalizado en acetato de etilo húmedo/hexano para obtener el compuesto del título; punto de fusión: 160,5-162,0°C.

Los compuestos de los títulos de los Ejemplos 2-130 fueron preparados mediante un método análogo al descrito en el Ejemplo 1 usando los reactivos indicados.

EJEMPLO 2

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-[3-(1-hidroxiciclopentil)-bencenosulfonil]-urea

3-1-hidroxiciclopentil-bencenosulfonamida; isocianato de 4--cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 155°C.

EJEMPLO 3

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-(3-metilsulfamoil-bencenosulfonil)-urea

3-metilsulfamoil-bencenosulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 125-128°C.

EJEMPLO 4

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-(3-dimetilsulfamoil-bencenosulfonil)-urea

3-dimetilsulfamoil-bencenosulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 101-106°C.

EJEMPLO 5

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-(3-ciclopropilsulfamoil--bencenosulfonil)-urea

3-ciclopropilsulfamoil-bencenosulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 170-174°C.

EJEMPLO 6

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-(3-ciclobutilsulfamoil--bencenosulfonil)-urea

3-ciclobutilsulfamoil-bencenosulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 140-143°C.

EJEMPLO 7

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-(3-metilsulfanil- bencenosulfonil)-urea

3-metilsulfanil-bencenosulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 125-126°C.

EJEMPLO 8

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-(3-metanosulfinil- bencenosulfonil)-urea

3-metilsulfinil-bencenosulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 226-227°C.

EJEMPLO 9

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-(3-metanosulfonil- bencenosulfonil)-urea

3-metilsulfonil-bencenosulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo.

EJEMPLO 10

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-[3-(1-hidroxiciclobutil)-bencenosulfonil]-urea

3-1-hidroxiciclobutil-bencenosulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 155-157°C.

EJEMPLO 11

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-[3-(1-hidroxiciclopentil)-bencenosulfonil]-urea

3-1-hidroxiciclopentil-bencenosulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 155°C.

EJEMPLO 12

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-[3-(1-hidroxiciclohexil)-bencenosulfonil]-urea

3-1-hidroxiciclohexil-bencenosulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 172-176°C.

EJEMPLO 13

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-[3-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-bencenosulfonil]-urea

3-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-bencenosulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 155-157°C.

EJEMPLO 14

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-(3-[1,3]dioxolan-2-il-bencenosulfonil)-urea

3-([1,3]dioxolan-2-il)-bencenosulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión; 145-147°C.

EJEMPLO 15

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-[2-fluoro-5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-bencenosulfonil]-urea

3-[2-fluoro-5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-bencenosulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 168-170°C.

EJEMPLO 16

1-[2-fluoro-5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)bencenosulfonil]-3--(1,2,3,5,6,7-hexahidro-5-indacen-4-il)-urea

EJEMPLO 17

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-(1H-indol-6-sulfonil)--urea

3-(1H-indol-6-sulfonamida)-bencenosulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 220-221°C.

EJEMPLO 18

1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-5-indacen-4-il)-3-(1H-indol-6-sulfonil)-urea

EJEMPLO 19

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-(5-fluoro-1H-indol-6-sulfonil)-urea

3-(5-fluoro-1H-indol-6-sulfonamida)-bencenosulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 226-227°C.

EJEMPLO 20

1-(5-fluoro-1H-indol-6-sulfonil)-3-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-5--indacen-4-il)-urea

EJEMPLO 21

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-[3-(1-hidroxi-etil)-5--trifluorometil-bencenosulfonil]-urea

3-(1-hidroxi-etil)-5-trifluorometil-bencenosulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 168,9-170,0°C.

EJEMPLO 22

1-(3-acetil-5-trifluorometil-bencenosulfonil)-3-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-urea

3-acetil-5-trifluorometil-bencenosulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión de 157,4-158,9°C.

EJEMPLO 23

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-[3-(1-hidroxi-etil)-4-metil-bencenosulfonil]-urea

3-(1-hidroxi-etil)-4-metil-bencenosulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión de 155,2-158,2°C.

EJEMPLO 24

1-(3-acetil-4-metil-bencenosulfonil)-3-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-urea

3-acetil-4-metil-bencenosulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 152,5-154,6°C.

EJEMPLO 25

1-[3,5-bis-(1-hidroxi-etil)-bencenosulfonil]-3-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-urea

3,5-bis-(1-hidroxi-etil)-bencenosulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión de 175,3-176,8°C.

EJEMPLO 26

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-[3-(1-hidroxi-etil)-5-yodo-bencenosulfonil]-urea

3-(1-hidroxi-etil)-5-yodo-bencenosulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión de 184,4-186,6°C.

EJEMPLO 27

1-(3-acetil-5-yodo-bencenosulfonil)-3-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-urea

3-acetil-5-yodo-bencenosulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 187,6-188,9°C.

EJEMPLO 28

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-[4-fluoro-3-(1-hidroxi--etil)-bencenosulfonil]-urea

4-fluoro-3-(1-hidroxi-etil)-bencenosulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión de 149,7--151,8°C.

EJEMPLO 29

1-(3-acetil-4-fluoro-bencenosulfonil)-3-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-urea

3-acetil-4-fluoro-bencenosulfonamida; isocianato de 4-cloro--2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 171,8-173,4°C.

EJEMPLO 30

1-(4-acetil-tiofeno-2-sulfonil)-3-(4-cloro-2,6-diisopropil--fenil)-urea

4-acetil-tiofeno-2-sulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6--diisopropil-fenilo; punto de fusión: 169,7-171,8°C.

EJEMPLO 31

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-[4-(1-hidroxi-etil)-tiofeno-2-sulfonil]-urea

4-(1-hidroxi-etil)-tiofeno-2-sulfonamida; isocianato de 4--cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión de 164,5--166,6°C.

EJEMPLO 32

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-[3-(2-hidroxiimino-propil)-bencenosulfonil]-urea

3-(2-hidroxiimino-propil)-bencenosulfonilo; isocianato de 4--cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión de 153,8--156,7°C.

EJEMPLO 33

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-[3-(2-hidroxi-propil)-bencenosulfonil]-urea

3-(2-hidroxi-propil)-bencenosulfonamida; isocianato de 4--cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión de 148,7--149,9°C.

EJEMPLO 34

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-[3-(2-oxo-propil)-bencenosulfonil]-urea

3-(2-oxo-propil)-bencenosulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 154,8-156,6°C.

EJEMPLO 35

1-(2,6-diisopropil-fenil)-3-(3-propionil-bencenosulfonil)-urea

3-propionil-bencenosulfonamida; isocianato de 2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 151,7-152,8°C.

EJEMPLO 36

1-(3-acetil-4-metoxi-bencenosulfonil)-3-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-urea

3-acetil-4-metoxi-bencenosulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 214,2-215,1°C.

EJEMPLO 37

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-[3-(1-hidroxi-etil)-4-metoxi-bencenosulfonil]-urea

3-(1-hidroxi-etil)-4-metoxi-bencenosulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión de 164,9-166,1°C.

EJEMPLO 38

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-[3-(1-hidroxi-propil)-bencenosulfonil]-urea

3-(1-hidroxi-propil)-bencenosulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 218,4-220,3°C.

EJEMPLO 39

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-(3-propionil-bencenosulfonil)-urea

3-propionil-bencenosulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 149,1-152,2°C.

EJEMPLO 40

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-[3-(1-hidroxi-etil)-bencenosulfonil]-urea

3-(1-hidroxi-etil)-bencenosulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 151,8-154,3°C.

EJEMPLO 41

1-(5-acetil-2-metoxi-bencenosulfonil)-3-(4-bromo-2,6-diisopropil-fenil)-urea

5-acetil-2-metoxi-bencenosulfonamida; isocianato de 4-bromo-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 185,1-186,5°C.

EJEMPLO 42

1-(5-acetil-2-metoxi-bencenosulfonil)-3-(2,6-diisopropil-fenil)-urea

5-acetil-2-metoxi-bencenosulfonamida; isocianato de 2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 199,7-201,3°C.

EJEMPLO 43

1-(3-acetil-bencenosulfonil)-3-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-urea

3-acetil-bencenosulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 163,1-165,6°C.

EJEMPLO 44

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-[3-(1-hidroxiimino-etil)--bencenosulfonil]-urea

3-(1-hidroxiimino-etil)-bencenosulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión de 158,4--160,0°C.

EJEMPLO 45

1-(4-bromo-2,6-diisopropil-fenil)-3-(6-metil-1,1-dioxo-1-tiocroman-7-sulfonil)-urea

6-metil-1,1-dioxo-1-tiocroman-7-sulfonamida; isocianato de 4-bromo-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión de 250,4--251,9°C.

EJEMPLO 46

1-(2,6-diisopropil-fenil)-3-(6-metil-1,1-dioxo-1-tiocroman-7-sulfonil)-urea

6-metil-1,1-dioxo-1-tiocroman-7-sulfonamida; isocianato de 2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 242,7-245,2°C.

EJEMPLO 47

1-(2,6-diisopropil-fenil)-3-[3-(1-hidroxi-etil)-bencenosulfonil]-urea

3-(1-hidroxi-etil)-bencenosulfonamida; isocianato de 2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión de 122,6-124,0°C.

EJEMPLO 48

1-(4-bromo-2,6-diisopropil-fenil)-3-[3-(1-hidroxi-etil)-bencenosulfonil]-urea

3-(1-hidroxi-etil)-bencenosulfonamida; isocianato de 4-bromo-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 142,5-144,8°C.

EJEMPLO 49

1-(3-acetil-bencenosulfonil)-3-(4-bromo-2,6-diisopropil-fenil)-urea

3-acetil-bencenosulfonamida; isocianato de 4-bromo-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 231,4-233,6°C.

EJEMPLO 50

1-(3-acetil-4-hidroxi-bencenosulfonil)-3-(2,6-diisopropil-fenil)-urea

3-acetil-4-hidroxi-bencenosulfonamida; isocianato de 2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 196,6-198,9°C.

EJEMPLO 51

1-(3-acetil-4-metoxi-bencenosulfonil)-3-(2,6-diisopropil-fenil)-urea

3-acetil-4-metoxi-bencenosulfonamida; isocianato de 2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 203,4-205,7°C.

EJEMPLO 52

1-(3-acetil-bencenosulfonil)-3-(2-sec-butil-6-etil-fenil)--urea

3-acetil-bencenosulfonamida; isocianato de 2-sec-butil-6--etil-fenilo; punto de fusión: 136,3-138,9°C.

EJEMPLO 53

1-(3-acetil-bencenosulfonil)-3-(2-isopropil-6-metil-fenil)--urea

3-acetil-bencenosulfonamida; isocianato de 2-isopropil-6-metil-fenilo; punto de fusión: 136,8-138,9°C.

EJEMPLO 54

1-(3-acetil-bencenosulfonil)-3-(2-terc-butil-6-metil-fenil)--urea

3-acetil-bencenosulfonamida; isocianato de 2-terc-butil-6--metil-fenilo; punto de fusión: 155,4-157,7°C.

EJEMPLO 55

1-(3-acetil-bencenosulfonil)-3-(2-etil-6-isopropil-fenil)--urea

3-acetil-bencenosulfonamida; isocianato de 2-etil-6-isopropil-fenilo; punto de fusión: 127,1-128,5°C.

EJEMPLO 56

1-(3-acetil-bencenosulfonil)-3-(2,6-diisopropil-fenil)-urea

3-acetil-bencenosulfonamida; isocianato de 2,6-diisopropil--fenilo; punto de fusión: 151,6-153,5°C.

EJEMPLO 57

1-(4-acetil-2,6-diisopropil-fenil)-3-(3,5-diacetil-bencenosulfonil)-urea

3,5-diacetil-bencenosulfonamida; isocianato de 4-acetil-2,6--diisopropil-fenilo; punto de fusión: 154,0-156,4°C.

EJEMPLO 58

4-[3-(3,5-diacetil-bencenosulfonil)-ureido]-3,5-diisopropil--benzamida

3,5-diacetil-bencenosulfonamida; 4-isocianato-3,5-diisopropil-benzamida; punto de fusión: 198,5-199,8°C.

EJEMPLO 59

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-[3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-bencenosulfonil]-urea

3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-bencenosulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 129,6-131,5°C.

EJEMPLO 60

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-(3-trifluoroacetil-bencenosulfonil)-urea

3-trifluoroacetil-bencenosulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 88,4-89,1°C.

EJEMPLO 61

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-[3-(1-hidroxi-2-metoxi-etil)-bencenosulfonil]-urea

3-(1-hidroxi-2-metoxi-etil)-bencenosulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 108,7-109,2°C.

EJEMPLO 62

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-(3-metoxiacetil-bencenosulfonil)-urea

3-metoxiacetil-bencenosulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 121,2-122,1°C.

EJEMPLO 63

4-{3-[3-(1-hidroxi-etil)-bencenosulfonil]-ureido}-3,5-diisopropil-benzamida

3-(1-hidroxi-etil)-bencenosulfonamida; 4-isocianato-3,5-diisopropil-benzamida; punto de fusión: 204,6-205,9°C.

EJEMPLO 64

1-(4-ciano-2,6-diisopropil-fenil)-3-[3-(1-hidroxi-etil)-bencenosulfonil]-urea

3-(1-hidroxi-etil)-bencenosulfonamida; isocianato de 4-ciano-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 191,3-194,0°C.

EJEMPLO 65

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-[3-(1-hidroxi-2-metil--propil)-bencenosulfonil]-urea

3-(1-hidroxi-2-metil-propil)-bencenosulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 152,3--153,0°C.

EJEMPLO 66

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-(3-isobutiril-bencenosulfonil)-urea

3-isobutiril-bencenosulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6--diisopropil-fenilo; punto de fusión: 170,2-171,4°C.

EJEMPLO 67

1-(2,6-diisopropil-4-tiofen-3-il-fenil)-3-[3-(1-hidroxietil)--bencenosulfonil]-urea

3-(1-hidroxi-etil)-bencenosulfonamida; isocianato de 2,6-diisopropil-4-tiofen-3-il-fenilo; punto de fusión de 137,0--139,4°C.

EJEMPLO 68

1-(2,6-diisopropil-4-tiofen-2-il-fenil)-3-[3-(1-hidroxietil)--bencenosulfonil]-urea

3-(1-hidroxi-etil)-bencenosulfonamida; isocianato de 2,6-diisopropil-4-tiofen-2-il-fenilo; punto de fusión: 98,4-99,9°C.

EJEMPLO 69

1-(3,5-diisopropil-bifenil-4-il)-3-[3-(1-hidroxi-etil)-bencenosulfonil]-urea

3-(1-hidroxi-etil)-bencenosulfonamida; 4-isocianato-3,5-diisopropil-bifenilo; punto de fusión: 127,4-128,6°C.

EJEMPLO 70

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-(8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-sulfonil)-urea

8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-sulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 136,8-138,2°C.

EJEMPLO 71

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-(8-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-sulfonil)-urea

8-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-sulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 180,0--182,4°C.

EJEMPLO 72

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-(8-hidroxiimino-5,6,7,8--tetrahidro-naftaleno-2-sulfonil)-urea

8-hidroxiimino-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-sulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 162,5-164,2°C.

EJEMPLO 73

1-(4-bromo-2,6-diisopropil-fenil)-3-(8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-sulfonil)-urea

8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-sulfonamida; isocianato de 4-bromo-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 164,0-165,8°C.

EJEMPLO 74

1-(2,6-diisopropil-fenil)-3-(8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro--naftaleno-2-sulfonil)-urea

8-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-sulfonamida; isocianato de 2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión de 120,0--122,6°C.

EJEMPLO 75

1-(2,6-diisopropil-fenil)-3-(8-hidroxiimino-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-sulfonil)-urea

8-hidroxiimino-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-sulfonamida; isocianato de 2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión de 139,2-140,0°C.

EJEMPLO 76

1-(4-bromo-2,6-diisopropil-fenil)-3-(8-hidroxiimino-5,6,7,8--tetrahidro-naftaleno-2-sulfonil)-urea

8-hidroxiimino-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-sulfonamida; isocianato de 4-bromo-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 168,6-169,2°C.

EJEMPLO 77

1-(4-bromo-2,6-diisopropil-fenil)-3-(8-oxo-5,6,7,8- tetrahidro-naftaleno-2-sulfonil)-urea

8-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-sulfonamida; isocianato de 4-bromo-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 208,0--208,8°C.

EJEMPLO 78

1-(2,6-diisopropil-fenil)-3-(8-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-sulfonil)-urea

8-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-sulfonamida; isocianato de 2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 197,4-198,0°C.

EJEMPLO 79

3-[3-(4-bromo-2,6-diisopropil-fenil)-ureidosulfonil]-benzamida

3-sulfonamido-benzamida; isocianato de 4-bromo-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 180,0-180,6°C.

EJEMPLO 80

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-[3-(1,2-dihidroxi-etil)--bencenosulfonil]-urea

3-(1,2-dihidroxi-etil)-bencenosulfonamida; isocianato de 4--cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión de 169,7--171,2°C.

EJEMPLO 81

3-[3-(2,6-diisopropil-fenil)-ureidosulfonil]-benzamida

3-sulfonamido-benzamida; isocianato de 2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 182,3-184,1°C.

EJEMPLO 82

3-[3-(4-bromo-2,6-diisopropil-fenil)-ureidosulfonil]-N-metil--benzamida

3-sulfonamido-N-metil-benzamida; isocianato de 4-bromo-2,6--diisopropil-fenilo; punto de fusión: 243,8-245,1°C.

EJEMPLO 83

3-[3-(2,6-diisopropil-fenil)-ureidosulfonil]-N-metil-benzamida

3-sulfonamido-N-metil-benzamida; isocianato de 2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 236,2-237,2°C.

EJEMPLO 84

1-(5-acetil-2-bromo-bencenosulfonil)-3-(4-bromo-2,6-diisopropil-fenil)-urea

5-acetil-2-bromo-bencenosulfonamida; isocianato de 4-bromo--2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 177,2-179,1°C.

EJEMPLO 85

1-[2-cloro-5-(1-hidroxi-etil)-bencenosulfonil]-3-(2,6-diisopropil-fenil)-urea

2-cloro-5-(1-hidroxi-etil)-bencenosulfonamida; isocianato de 2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 154,0-156,0°C.

EJEMPLO 86

1-[2-cloro-5-(1-hidroxi-etil)-bencenosulfonil]-3-(4-bromo--2,6-diisopropil-fenil)-urea

2-cloro-5-(1-hidroxi-etil)-bencenosulfonamida; isocianato de 4-bromo-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión de 144,3--146,2°C.

EJEMPLO 87

1-[2-cloro-5-(1-hidroxiimino-etil)-bencenosulfonil]-3-(2,6--diisopropil-fenil)-urea

2-cloro-5-(1-hidroxiimino-etil)-bencenosulfonamida; isocianato de 2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 156,6-158,0°C.

EJEMPLO 88

1-[2-cloro-5-(1-hidroxiimino-etil)-bencenosulfonil]-3-(4-bromo-2,6-diisopropil-fenil)-urea

2-cloro-5-(1-hidroxiimino-etil)-bencenosulfonamida; isocianato de 4-bromo-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 185,0--186,2°C.

EJEMPLO 89

1-(5-acetil-2-cloro-bencenosulfonil)-3-(2,6-diisopropil-fenil)-urea

5-acetil-2-cloro-bencenosulfonamida; isocianato de 2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 180,7-182,3°C.

EJEMPLO 90

1-(5-acetil-2-cloro-bencenosulfonil)-3-(4-bromo-2,6-diisopropil-fenil)-urea

5-acetil-2-cloro-bencenosulfonamida; isocianato de 4-bromo--2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 175,2-176,5°C.

EJEMPLO 91

3-[3-(2,6-diisopropil-fenil)-ureidosulfonil]-N,N-dimetil-benzamida

3-sulfonamido-N,N-dimetil-benzamida; isocianato de 2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 211,8-212,6°C.

EJEMPLO 92

3-[3-(4-bromo-2,6-diisopropil-fenil)-ureidosulfonil]-N,N-dimetil-benzamida

3-sulfonamido-N,N-dimetil-benzamida; isocianato de 4-bromo--2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 225,7-227,6°C.

EJEMPLO 93

1-(2,6-diisopropil-fenil)-3-(3-formil-bencenosulfonil)-urea

3-formil-bencenosulfonamida; isocianato de 2,6-diisopropil--fenilo; punto de fusión: 108,3-109,0°C.

EJEMPLO 94

1-[2,6-diisopropil(hidroxiimino-metil)-bencenosulfonil]-urea

3-(hidroxiimino-metil)-bencenosulfonamida; isocianato de 2,6--diisopropil-fenilo; punto de fusión: 107,0-108,1°C.

EJEMPLO 95

1-(2,6-diisopropil-fenil)-3-[3-(1-metoxiimino-etil)- bencenosulfonil]-urea

3-(1-metoxiimino-etil)-bencenosulfonamida; isocianato de 2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 164,9-165,9°C.

EJEMPLO 96

1-[3-(1-benciloxiimino-etil)-bencenosulfonil]-3-(2,6-diisopropil-fenil)-urea

3-(1-benciloxiimino-etil)-bencenosulfonamida; isocianato de 2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 136,5-139,0°C.

EJEMPLO 97

1-(2,6-diisopropil-fenil)-3-[3-(1-etoxiimino-etil)- bencenosulfonil]-urea

3-(1-etoxiimino-etil)-bencenosulfonamida; isocianato de 2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 156,9-158,4°C.

EJEMPLO 98

Ácido [1-{3-[3-(2,6-diisopropil-fenil)-ureidosulfonil]-fenil}-etilidenoaminooxi]-acético

ácido 3-sulfonamido-fenil-(1-etilidenoaminooxi)-acético; isocianato de 2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión de 107,1-107,7°C.

EJEMPLO 99

1-(2,6-diisopropil-fenil)-3-[3-(1-hidroxiimino-etil)- bencenosulfonil]-urea

3-(1-hidroxiimino-etil)-bencenosulfonamida; isocianato de 2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 131,0-132,6°C.

EJEMPLO 100

1-(2,6-diisopropil-fenil)-3-(3-metanosulfonil-bencenosulfonil)-urea

3-metanosulfonil-bencenosulfonamida; isocianato de 2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 99,5-100,6°C.

EJEMPLO 101

1-(2,6-diisopropil-fenil)-3-(3-metanosulfinil-bencenosulfonil)-urea

3-metanosulfinil-bencenosulfonamida; isocianato de 2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 217,4-221,0°C.

EJEMPLO 102

3-[3-(2,6-diisopropil-fenil)-ureidosulfonil]-bencenosulfonamida

3-sulfonamido-bencenosulfonamida; isocianato de 2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 131,4-133,5°C.

EJEMPLO 103

1-(4-bromo-2,6-diisopropil-fenil)-3-(3-formil-bencenosulfonil)-urea

3-formil-bencenosulfonamida; isocianato de 4-bromo-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 127,2-128,6°C.

EJEMPLO 104

1-[3-(2-acetil-fenoximetil)-bencenosulfonil]-3-(2,6-diisopropil-fenil)-urea

3-(2-acetil-fenoximetil)-bencenosulfonamida; isocianato de 2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 124,2-125°C.

EJEMPLO 105

Hidrocloruro de 1-[3-(1-amino-etil)-bencenosulfonil]-3-(2,6--diisopropil-fenil)-urea

Hidrocloruro de 3-(1-amino-etil)-bencenosulfonamida; isocianato de 2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión de 210,6--212,9°C.

EJEMPLO 106

1-(2,6-diisopropil-fenil)-3-(3-furan-2-il-bencenosulfonil)--urea

3-furan-2-il-bencenosulfonamida; isocianato de 2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 196,6-198,0°C.

EJEMPLO 107

1-(2,6-diisopropil-fenil)-3-(4-furan-2-il-bencenosulfonil)--urea

4-furan-2-il-bencenosulfonamida; isocianato de 2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 201,5-202,7°C.

EJEMPLO 108

1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-3-[4-(1-hidroxiimino-etil)-tiofeno-2-sulfonil]-urea

4-(1-hidroxiimino-etil)-tiofeno-2-sulfonamida; 4-isocianato--1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno; punto de fusión de 261,8--266,1°C.

EJEMPLO 109

1-(4-acetil-tiofeno-2-sulfonil)-3-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s--indacen-4-il)-urea

4-acetil-tiofeno-2-sulfonamida; 4-isocianato-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno; punto de fusión: 270,2-272,3°C.

EJEMPLO 110

1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-3-[5-(1-hidroxi-1--metil-etil)-tiofeno-3-sulfonil]-urea

5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-tiofeno-3-sulfonamida; 4-isocianato-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno; punto de fusión de 149,5-154,8°C.

EJEMPLO 111

1-(2,6-diisopropil-fenil)-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-tiofeno-2-sulfonil]-urea

4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-tiofeno-2-sulfonamida; isocianato de 2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 124,6-127,4°C.

EJEMPLO 112

1-(2,6-diisopropil-fenil)-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-furano-2-sulfonil]-urea

4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-furano-2-sulfonamida; isocianato de 2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 121,3-126,4°C.

EJEMPLO 113

1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-3-[4-(1-hidroxi-1--metil-etil)-tiofeno-2-sulfonil]-urea

4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-tiofeno-2-sulfonamida; 4-isocianato-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno; punto de fusión de 133,1-134,0°C.

EJEMPLO 114

1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-3-[4-(1-hidroxi-1--metil-etil)-furano-2-sulfonil]-urea

4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-furano-2-sulfonamida; 4-isocianato-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno; punto de fusión de 153,8-154,4°C.

EJEMPLO 115

1-(8-cloro-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-furano-2-sulfonil]-urea

4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-furano-2-sulfonamida; 4-cloro-8--isocianato-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno; punto de fusión: 163,7°C (descomposición).

EJEMPLO 116

1-(4-formil-furano-2-sulfonil)-3-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-urea

4-formil-furano-2-sulfonamida; 4-isocianato-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno; punto de fusión: 281,3-284,1°C.

EJEMPLO 117

1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-3-(4-hidroximetil--tiofeno-2-sulfonil)-urea

4-hidroximetil-tiofeno-2-sulfonamida; 4-isocianato-1,2,3,-5,6,7-hexahidro-s-indaceno; punto de fusión: 273,9-275,8°C.

EJEMPLO 118

1-(4-formil-tiofeno-2-sulfonil)-3-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s--indacen-4-il)-urea

4-formil-tiofeno-2-sulfonamida; 4-isocianato-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno; punto de fusión: 146,3-148,9°C.

EJEMPLO 119

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-[4-(1-hidroxiimino-etil)--tiofeno-2-sulfonil]-urea

4-(1-hidroxiimino-etil)-tiofeno-2-sulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión de 184,7--187,8°C.

EJEMPLO 120

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-[5-(1-hidroxi-1-metil--etil)-furano-2-sulfonil]-urea

5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-furano-2-sulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 116,0--117,9°C.

EJEMPLO 121

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-[4-(1-hidroxi-1-metil--etil)-furano-2-sulfonil]-urea

4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-furano-2-sulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 127,4--129,2°C.

EJEMPLO 122

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-[4-(1-hidroxi-1-metil--etil)-tiofeno-2-sulfonil]-urea

4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-tiofeno-2-sulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 131,2--133,6°C.

EJEMPLO 123

Sal sódica de 1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-[5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-tiofeno-2-sulfonil]-urea

5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-tiofeno-2-sulfonamida; isocianato de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilo; punto de fusión: 270,3--271,9°C.

EJEMPLO 124

1-(4-[1,3]dioxolan-2-il-tiofeno-2-sulfonil)-3-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-urea

4-[1,3]dioxolan-2-il-tiofeno-2-sulfonamida; 4-isocianato-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno; punto de fusión: 224,7-226,6°C.

EJEMPLO 125

1-(4-[1,3]dioxolan-2-il-furano-2-sulfonil)-3-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-urea

4-[1,3]dioxolan-2-il-furano-2-sulfonamida; 4-isocianato-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno; punto de fusión: 183,5°C (descomposición).

EJEMPLO 126

1-[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-bencenosulfonil]-3-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-urea

3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-bencenosulfonamida; 4-isocianato-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno; punto de fusión: 241,0°C (descomposición).

EJEMPLO 127

1-(1H-benzoimidazol-5-sulfonil)-3-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-urea

1H-benzoimidazol-5-sulfonamida; 4-isocianato-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno; punto de fusión: 239,0°C (descomposición).

EJEMPLO 128

1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-3-[3-(1-hidroxiimino-etil)-bencenosulfonil]-urea

3-(1-hidroxiimino-etil)-bencenosulfonamida; 4-isocianato-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno; punto de fusión: 249,8°C (descomposición).

EJEMPLO 129

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-(3-terc-butilsulfamoil--bencenosulfonil)-urea

Amida terc-butil-amida del ácido benceno-1,3-disulfónico; 5-cloro-2-isocianato-1,3-diisopropil-benceno.

EJEMPLO 130

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-(3-sulfamoil-bencenosulfonil)-urea

Utilizando un procedimiento similar al de la Preparación G, se obtuvieron 92 mg del compuesto del título en forma de sólido blanco, punto de fusión de 172-177°C, a partir de 200 mg (0,38 milimoles) de 1-(4-cloro-2,6-diisopropil--fenil)-3-(3-terc-butilsulfamoil-bencenosulfonil)-urea.

EJEMPLO 131

2-(clorosulfonil)-4-furoato de etilo

Se pusieron 3-furoato de etilo (50 g, 0,357 moles) y cloruro de metileno (500 ml) en un matraz de cuatro bocas y un litro de capacidad, con agitación mecánica y una atmósfera de nitrógeno. Se enfrió la mezcla a -10°C y se añadió ácido clorosulfónico (24,92 ml, 0,375 moles) gota a gota a lo largo de cinco minutos; la temperatura ascendió a -6°C. Se separó el baño refrigerante y se dejó que la mezcla de reacción se calentara lentamente a la temperatura ambiental. Se agitó la mezcla de reacción durante 72 horas, tras las cuales consistía en una disolución verde con un sólido blanco en suspensión. Se enfrió la mezcla a -10°C y se añadió piridina (31,7 ml, 0,393 moles) gota a gota; esto causó un proceso exotérmico que fue controlado mediante la velocidad de adición para que la temperatura fuera inferior a 0°C. Después de esta adición, la mezcla de reacción era una suspensión espesa. Después de enfriamiento a -8°C, se añadió pentacloruro de fósforo (PCl_5; 81,74 g, 0,393 moles) en porciones de 15 g a lo largo de un periodo de diez minutos. Tras 30 minutos de agitación en frío, se separó el baño y se dejó que la mezcla

de reacción se calentara a la temperatura ambiental. Se agitó la mezcla durante la noche.

La mezcla de reacción fue transferida a un embudo de adición y fue añadida gota a gota a agua (1 l) con agitación a temperatura ambiental. Durante la adición, la temperatura ascendió a 38°C a causa de la hidrólisis del $POCl_3$. La adición duró 1,5 horas, y la mezcla fue agitada durante 45 minutos para asegurar una hidrólisis completa. Se separaron las capas y se sometió la capa acuosa a extracción con cloruro de metileno (75 ml). Los compuestos orgánicos combinados fueron lavados con agua y fueron secados sobre sulfato sódico. La disolución fue filtrada y fue sometida a evaporación in vacuo para obtener el cloruro de sulfonilo en forma de aceite (67,8 g; 80 % de rendimiento). Éste era adecuado para uso en la reacción siguiente. ^{1}H-NMR del 2-(clorosulfonil)-4--furoato de etilo ($CDCl_3$, 400 MHz), δ: 8,21 (s, 1), 7,59 (s, 1), 4,35 (q, 2), 1,36 (t, 3); ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz), δ: 160,5, 151,4, 150,7, 121,6, 118,1, 61,7, 14,2.

EJEMPLO 132

Ácido 4-furoato-2-sulfónico de etilo

Se disolvió 3-furoato de etilo (13,5 ml, 0,1 moles) en cloruro de metileno (150 ml) y se agitó la disolución bajo nitrógeno mientras era enfriada a -10°C. Se añadió ácido clorosulfónico (8,3 ml, 0,125 moles) en cloruro de metileno (25 ml) gota a gota a lo largo de 15 minutos. La mezcla de reacción fue calentada a la temperatura ambiental y fue agitada durante la noche. El sólido blanco precipitado fue recogido bajo nitrógeno y fue lavado con cloruro de metileno fresco. Luego fue rápidamente transferido a un matraz de fondo redondo (el material era higroscópico) y fue secado bajo un vacío elevado. La producción del sólido blanco higroscópico fue 14,1 g (64 %).

Cuando se disolvió este material en acetato de etilo y se secó la disolución sobre sulfato sódico, se aisló

la sal sódica en forma de sólido blanco; punto de fusión: 220°C (aglomeración), 245-248°C (descomposición); IR (desplazamientos): 3.507, 3.459, 3.155, 3.127, 1.731, 1.712, 1.262, 1.231, 1.205 cm^{-1}; ^{1}H-NMR (D_2O, 300 MHz), δ: 8,19 (s, 1), 7,10 (s, 1), 4,27 (q, 2), 1,30 (t, 3); ^{13}C-NMR (D_2O, 300 MHz), δ: 164,4, 152,9, 149,8, 119,6, 110,5, 62,2, 13,4. Análisis calculado para $C_7H_7O_6SNa$ 0,5 H_2O: C, 33,46; H, 3,21; S, 12,76; Na, 9,15; hallado: C, 33,77; H, 3,00; S, 12,49; Na, 8,97.

EJEMPLO 133

Se añadió ácido 4-furoato-2-sulfónico de etilo (0,5 g, 2,77 milimoles) a piridina (4 ml) bajo nitrógeno. Se disolvió el ácido sulfónico y luego se formó un precipitado. La suspensión fue diluida con éter dietílico (18 ml) y fue agitada. La sal sólida fue recogida, lavada con éter dietílico y secada. La producción de la sal de piridinio fue 0,6 g (91 %); punto de fusión: 145-146°C; IR (desplazamientos): 1.726, 1.289, 1.259, 1.198, 1.170, 1.134, 1.028 cm^{-1}; ^{1}H-NMR (D_2O, 300 MHz), δ: 8,70 (d, 2), 8,54 (t, 1), 8,11 (s, 1), 7,99 (t, 2), 6,99 (s, 1), 4,20 (q, 2), 1,23 (t, 3); ^{13}C-NMR (D_2O, 400 MHz), δ: 167,0, 156,0, 152,4, 150,0, 143,9, 130,3, 122,3, 113,1, 64,9, 16,2. Análisis calculado para $C_{12}H_{13}NO_6S$: C, 48,15; H, 4,38; N, 4,68; S, 10,71; hallado: C, 48,07; H, 4,33; N, 4,70; S, 10,71.

EJEMPLO 134

2-(sulfonamida)-4-furoato de etilo

Se disolvió bicarbonato amónico (89,93 g, 1,137 moles) en agua (1,5 l). Esto causó que la temperatura descendiera a 17,5°C. Se agitó esta disolución mientras se añadía gota a gota, a lo largo de 16 minutos, una disolución de cloruro de sulfonilo (67,8 g, 0,284 moles) en acetona (500 ml). La temperatura ascendió a 25°C durante la adición. Después de 65 minutos, la cromatografía en capa fina (TLC; del inglés, thin layer chromatography) indicó que se había completado la reacción [gel de sílice, hexanos:acetato de etilo

(4:1)]. Se añadió acetato de etilo (500 ml) y se redujo el pH a 2,0 con ácido clorhídrico (HCl) concentrado, añadido gota a gota (aproximadamente 53 ml). Las capas fueron separadas, y la capa acuosa fue saturada con cloruro sódico (NaCl) y fue sometida a extracción con acetato de etilo. Los compuestos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera y fueron secados sobre sulfato sódico. El extracto fue concentrado hasta aproximadamente 175 ml y fue hecho pasar a través de un lecho de gel de sílice que fue lavado a fondo con acetato de etilo (volumen final de 650 ml). Se eliminó el acetato de etilo in vacuo, se recogió el residuo en acetato de etilo caliente (150 ml) y se filtró la mezcla para eliminar la turbiedad. Se concentró el producto de filtración hasta aproximadamente 100 ml y se añadió hexanos (250 ml) gota a gota. La suspensión resultante fue agitada durante 30 minutos, y el sólido fue luego recogido y fue lavado con hexanos/acetato de etilo (4:1). La sulfonamida fue dejada secar al aire (39,9 g; 64 % de rendimiento); punto de fusión de 131-132,5°C; IR (desplazamientos): 3.340, 3.261, 3.150, 1.697, 1.579, 1.561, 1.364, 1.219, 1.195 cm^{-1}. ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz), δ: 8,62 (s, 1), 7,94 (s, 2, NH_2), 4,25 (q, 2), 1,27 (t, 3); ^{13}C-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz), δ: 161,7, 153,9, 150,8, 120,0, 112,0, 61,2, 14,5. Análisis calculado para $C_7H_9NO_5S$: C, 38,35; H, 4,14; N, 6,39; S, 14,62; hallado: C, 38,42; H, 4,08; N, 6,31; S, 14,70.

EJEMPLO 135

4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-furano-2-sulfonamida

Se disolvió la sulfonamida-éster del Ejemplo IV (25 g, 0,114 moles) en tetrahidrofurano seco (1 l) bajo nitrógeno). La disolución fue enfriada a -10°C y fue agitada mientras se añadía cloruro de metilmagnesio (171 ml, 3 M en tetrahidrofurano) gota a gota a lo largo de 5 minutos, para obtener una disolución clara. Se retiró el baño refrigerante y se dejó que la mezcla de reacción se calentara a la tempe-

ratura ambiental. Durante el calentamiento, la mezcla de reacción se espesó y luego se volvió más fluida. Después de seis horas, la TLC mostró que se había completado la reacción. La mezcla de reacción fue enfriada a -5°C y fue tratada con una disolución de cloruro amónico (137,4 g en 700 ml de agua). La sofocación inicial causó cierto proceso exotérmico y cierta emisión gaseosa durante la adición de los primeros 50 ml; la disolución restante se añadió rápidamente. Una vez completada la sofocación, resultó una disolución clara. Se añadió acetato de etilo (500 ml) y se separaron las capas. La capa acuosa fue sometida a extracción con acetato de etilo (500 ml) por segunda vez. Los compuestos orgánicos combinados fueron lavados con salmuera y fueron secados sobre sulfato sódico. La disolución fue filtrada y fue concentrada hasta un volumen pequeño. Se añadió éter diisopropílico (IPE; del inglés, isopropyl ether) y se concentró de nuevo la disolución. Durante el proceso, el producto era un aceite que luego solidificó. Se añadió más IPE y se agitó la suspensión durante 3 horas. Se recogió el sólido y se sometió el producto de filtración a evaporación hasta obtener un sólido. El sólido procedente del producto de filtración fue triturado con cloruro de metileno para obtener más cantidad del producto deseado, el cual se combinó con el sólido del IPE. La mezcla de sólidos se trituró con cloruro de metileno para obtener la sulfonamida-alcohol 4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-furano-2-sulfonamida en forma de sólido (19,98 g, 85 % de rendimiento); punto de fusión: 92°C (aglomeración), 99,5-101,5°C; ^{13}C-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz), δ: 151,7, 140,3, 136,6, 112,1, 66,6, 31,0. Análisis calculado para $C_7H_{11}NO_4S$: C, 40,96; H, 5,40; N, 6,82; S, 15,62; hallado: C, 40,73; H, 5,14; N, 6,82; S, 15,53.

4-acetil-furano-2-sulfonamida

De los productos de filtración de esta reacción se aislaron pequeñas cantidades de 4-acetil-furano-2-sulfonamida

como un subproducto; punto de fusión de 135-6°C; IR (desplazamientos): 3.330, 3.228, 3.144, 1.671, 1.572, 1.355, 1.177, 1.129 cm^{-1}. ^1H-NMR (DMSO-d_6, 300 MHz), δ: 8,77 (s, 1), 7,93 (s, 2), 7,13 (s, 1), 2,44 (s, 3); ^{13}C-NMR (DMSO-d_6, 400 MHz), δ: 192,3, 151,5, 128,2, 110,8, 28,3. Análisis calculado para $C_6H_7NO_4S$: C, 38,09; H, 3,73; N, 7,40; S, 16,95; hallado: C, 38,30; H, 3,63; N, 7,36; S, 16,94.

EJEMPLO 136

Sal sódica de 1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-3--[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-furano-2-sulfonil]-urea

Se disolvió la sulfonamida (5 g, 0,0244 moles) en tetrahidrofurano (THF; 50 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió metóxido sódico sólido (1,32 g, 0,0244 moles) en una porción. Esto causó que se formara una suspensión y que el color pasara a ser marrón claro (al llegar a este punto, a veces se ve una pequeña cantidad de un sólido oleoso). Se agitó esta mezcla durante varias horas. Se añadió el isocianato (4,77 g, 0,0244 moles) en forma de aceite neto. La suspensión de la sal sódica pasó casi siempre a disolución cuando se añadió el isocianato, y se formó un nuevo precipitado. Después de treinta minutos, la mezcla de reacción aún contenía unos cuantos sólidos gomosos procedentes de la adición del metóxido sódico. La mezcla de reacción fue calentada a reflujo durante cuatro horas y fue enfriada a la temperatura ambiental, y la sal sódica cruda de los derivados de sulfonilurea sustituida de la Solicitud de Patente de EE.UU. nº 60/036.979 fue recogida y fue lavada con THF fresco. Los sólidos fueron secados bajo nitrógeno y luego bajo un vacío elevado. El peso del producto crudo fue 10,66 g (> 100 %). La NMR mostró que éste era el solvato de THF.

Se disolvió la sal sódica cruda (5 g, 0,0106 moles) en isopropanol caliente (100 ml). Se filtró la disolución a través de Celite y se lavó la torta de Celite con isopropanol caliente (2 x 40 ml). El producto de filtración fue concen-

trado hasta 30-35 ml, y los sólidos que precipitaron fueron granulados durante 30 minutos a temperatura ambiental y luego fueron enfriados en un baño de agua con hielo. Se recogieron los sólidos y se lavaron con isopropanol frío. Los sólidos pesaron 4,9 g tras ser secados in vacuo. La NMR en D_2O proporcionó una disolución clara y mostró la presencia del solvato de isopropanol.

EJEMPLO 137

Preparación alternativa de la sal sódica de 1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-furano-2-sulfonil]-urea

Se dispuso un matraz de tres bocas, de 500 ml de capacidad, con un agitador magnético, un termómetro y dos embudos de adición. Se añadieron acetonitrilo seco (100 ml) y dicarbonato de di-t-butilo (30,52 g, 0,14 moles) al matraz bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una disolución de dimetilaminopiridina (1,83 g, 0,015 moles) en acetonitrilo (25 ml) a lo largo de 3,5 minutos. Se vió un ligero proceso exotérmico de 2 grados. Después de dos minutos de agitación, se añadió una disolución de 4-amino-s-hidrindaceno (17,1 g, 0,0988 moles) en acetonitrilo (100 ml) a lo largo de seis minutos. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiental durante 25 minutos. Esta mezcla se añadió a una suspensión de la sal sódica preformada de 4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-furano-2-sulfonamida (23,3 g, 0,098 moles; preparada por adición de un equivalente de metóxido sódico a la sulfonamida en disolución metanólica, seguida de evaporación) en acetonitrilo (50 ml). El matraz de la reacción inicial fue lavado con 2 x 40 ml de acetonitrilo para facilitar la transferencia completa. La mezcla de reacción combinada fue agitada a temperatura ambiental durante la noche. La mezcla de reacción fue calentada a suave reflujo durante 1,5 horas para ayudar a asegurar una reacción completa. La suspensión de reacción fue enfriada a la temperatura

ambiental, y los sólidos fueron recogidos, lavados con acetonitrilo y secados in vacuo para obtener 30,4 g de sal sódica cruda. La sal sódica fue triturada con acetato de etilo y fue recuperada por filtración.

Se disolvió la sal sódica (10,25 g; 0,02213 moles, corregidos en cuanto al contenido de acetato de etilo) en agua (150 ml) y se trató la disolución con una pequeña cantidad de Darco. La disolución fue filtrada a través de un filtro Millipore. El producto de filtración acuoso fue acidificado con HCl 2 N para que precipitara la sulfonilurea libre. El producto fue recogido por filtración, lavado con agua y secado in vacuo. La producción fue 8,33 g (81 %).

EJEMPLO 138

Síntesis de [^{14}C]-1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-(2-fluoro-5-oxiranilbencenosulfonil)-urea y [^{14}C]-1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-3-(2-fluoro-5-oxiranilbencenosulfonil)-urea

Los derivados marcados con ^{14}C fueron preparados haciendo copular 2-fluoro-5-oxiranil-bencenosulfonamida con [^{14}C]-4-isocianato-1,2,3,5,6,7-hexahidro-5-indaceno y con [^{14}C]-5-cloro-2-isocianato-1,3-diisopropil-benceno, usando hidruro sódico en tetrahidrofurano. Los isocianatos marcados se prepararon por reacción de ^{14}C-fosgeno con 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilamina o 1,2,3,5,6,7-hexahidro-5-indacen-4-ilamina y trietilamina en tetrahidrofurano o tolueno, como se muestra en el Esquema 1.

La síntesis de 2-fluoro-5-oxiranil-bencenosulfonamida se llevó a cabo sometiendo una disolución toluénica de 1-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-etanona I comercialmente asequible, etilenglicol y una pequeña cantidad de ácido p-toluenosulfónico a destilación Dean-Stark, para obtener 2-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-2-metil-[1,3]dioxolano. Los tratamientos sucesivos del 2-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-2-metil-[1,3]dioxolano con n-butil-litio en tetrahidrofurano a -78°C, dióxido

de azufre, N-clorosuccinimida en diclorometano, e hidróxido amónico acuoso proporcionaron 2-fluoro-5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-bencenosulfonamida. La bromación de la 2-fluoro--5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-bencenosulfonamida con tribromuro de feniltrimetilamonio en acetonitrilo proporcionó 5-(2-bromometil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fluoro-bencenosulfonamida, la cual se trató con ácido clorhídrico acuoso en dioxano para obtener 5-bromoacetil-2-fluoro-bencenosulfonamida. La reducción de la 5-bromoacetil-2-fluoro-bencenosulfonamida con borohidruro sódico en metanol, seguida del tratamiento con disolución diluida de hidróxido sódico, proporcionaron el producto deseado.

EJEMPLO 139

2-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-2-metil-[1,3]dioxolano

Se calentó a reflujo durante 12 horas, con separación Dean-Stark del agua, una disolución de 25 g (0,115 moles) de 1-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-etanona (Fluorochem), 20 ml (0,345 moles) de etilenglicol y una pequeña cantidad de ácido p-toluenosulfónico en 200 ml de tolueno. La mezcla de reacción fue enfriada a la temperatura ambiental, lavada con una disolución diluida de bicarbonato sódico y secada sobre Na_2SO_4, y el disolvente fue evaporado para obtener 30 g del producto deseado (100 %) en forma de aceite (TLC: CH_2Cl_2; material en mancha única, R_f de 0,040). ^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 300 MHz), δ: 1,52 (s, 3H), 3,67 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,63 (m, 1H).

EJEMPLO 140

2-fluoro-5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-bencenosulfonamida

Se añadió n-BuLi [1,6 M en hexano, 50 ml (0,08 moles)] gota a gota a una disolución de 20,88 g (0,08 moles) de 2-(3-bromo-4-fluoro-fenil)-2-metil-[1,3]dioxolano en 200 ml de tetrahidrofurano a -78°C. Después de 2 horas de agitación a -78°C, se hizo burbujear SO_2 en la mezcla durante 15 minutos. Se dejó que la mezcla de reacción se calentara a la

temperatura ambiental y se agitó la misma durante la noche. Se añadió una disolución de 10,8 g (0,08 moles) de NCS en 150 ml de CH_2Cl_2 y se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora. Se evaporaron los compuestos volátiles in vacuo, se suspendió el residuo marrón en CH_2Cl_2 y se filtró la suspensión. El producto de filtración fue tratado con 200 ml de NH_4OH al 30 % y fue agitado durante 3 horas. La capa de CH_2Cl_2 fue separada, secada sobre Na_2SO_4 y sometida a evaporación. Se trituró el residuo con CH_2Cl_2 y se filtró la mezcla para obtener 8,1 g del producto deseado (77 %); punto de fusión de 149--150°C; TLC: CH_2Cl_2/MeOH (9/1), material en mancha única, R_f de 0,5). ^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 300 MHz), δ: 1,60 (s, 3H), 3,70 (m, 2H), 4,05 (m, 2H), 7,41 (t, 1H), 7,71 (s ancho, 3H), 7,84 (dd, 1H).

EJEMPLO 141

5-(2-bromometil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fluoro-bencenosulfonamida

Se añadió gota a gota una disolución de 8,4 g (0,0225 moles) de tribromuro de feniltrimetilamonio en 20 ml de CH_3CN a una disolución de 5,2 g (0,022 moles) de 2-fluoro--5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-bencenosulfonamida en 100 ml de CH_3CN. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiental durante 1 hora. El disolvente fue evaporado *in vacuo*. El residuo fue disuelto en EtOAc, y la disolución fue lavada con agua, secada sobre Na_2SO_4 y sometida a evaporación. El residuo fue purificado por cromatografía en una columna de gel de sílice, realizándose la elución con CH_2Cl_2/Et_2O (9:1), para obtener 4,6 g del producto deseado (62 %) en forma de aceite [TLC: CH_2Cl_2/Et_2O (9/1); material en mancha única, R_f de 0,30]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz), δ: 3,68 (s, 2H), 3,80 (m, 2H), 4,21 (m, 2H), 5,15 (s ancho, 2H), 7,26 (t, 1H), 7,75 (m, 1H), 8,15 (dd, 1H).

EJEMPLO 142

5-bromoacetil-2-fluoro-bencenosulfonamida

Una disolución de 1,5 g (4,4 milimoles) de 5-(2--bromometil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-fluoro-bencenosulfonamida en 50 ml de dioxano y 10 ml de HCl 2 N fue calentada a reflujo durante 5 horas y fue luego enfriada a la temperatura ambiental. Se evaporó el disolvente *in vacuo*, se disolvió el residuo en EtOAc, y la disolución se lavó con H_2O y se secó sobre Na_2SO_4. El residuo se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice, realizándose la elución con EtOAc, para obtener 900 mg de un material que fue recristalizado en MeOAc para obtener 700 mg del producto deseado (54 %); punto de fusión de 153-158°C; TLC: CH_2Cl_2/Et_2O (7/3), material en mancha única, R_f de 0,60. ^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 300 MHz), δ: 5,20 (s, 2H), 7,63 (t, 1H), 7,86 (s ancho, 2H), 8,32 (m, 2H).

EJEMPLO 143

2-fluoro-5-oxiranil-bencenosulfonamida

Se enfrió a 0°C una disolución de 0,5 g (1,7 milimoles) de 5-bromoacetil-2-fluoro-bencenosulfonamida en 20 ml de MeOH. Se añadieron 26 mg (0,67 milimoles) de $NaBH_4$ y se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 15 minutos. Se añadieron 4 ml de NaOH 1 N y se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 4 horas. Se ajustó el pH de la mezcla de reacción a 6 mediante la adición de HCl diluido. Se evaporaron los compuestos volátiles, se disolvió el residuo en EtOAc, y la disolución se lavó con H_2O, se secó sobre Na_2SO_4 y se sometió a evaporación. El producto se purificó por cromatografía en una columna de gel de sílice, realizándose la elución con CH_2Cl_2/MeOH (9:1), para obtener 180 mg del producto deseado (48 %); punto de fusión: 100-103°C; TLC: CH_2Cl_2/MeOH (9/1), material en mancha única, R_f de 0,65. ^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 300 MHz), δ: 2,82 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,66 (m, 3H).

EJEMPLO 144

4-cloro-2-isocianato-1,3-diisopropil-benceno (no marcado)

Se añadieron 23,8 ml (0,046 moles) de una disolución 1,93 M de fosgeno en tolueno a una disolución de 8,9 g (0,042 moles) de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilamina (que se prepara con rendimiento cuantitativo mediante el tratamiento de 2,6-diisopropilamina comercialmente asequible con N-cloro-succinimida y N,N-dimetilformamida) y 4,66 g (0,046 moles) de trietilamina en 125 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiental durante 15 minutos y luego a 70°C durante 15 minutos. Los disolventes fueron evaporados *in vacuo*. El residuo fue disuelto en hexano y fue purificado en un tapón de gel de sílice, realizándose la elución con CH_2Cl_2 al 10 %/hexano, para obtener 9,45 g del producto deseado (95 %) en forma de aceite [TLC: hexano/CH_2Cl_2 (2/1); material en mancha única, R_f de 0,70]. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz), δ: 1,20 (d, 12H), 3,19 (septete, 2H), 7,06 (s, 2H), 2,13 (t, 4H), 2,85 (m, 8H), 6,93 (s, 1H).

EJEMPLO 145

4-isocianato-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno (no marcado)

Se añadieron 5,7 ml (0,011 moles) de una disolución 1,93 M de fosgeno en tolueno a una disolución de 1,77 g (0,01 moles) de 1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-ilamina [Vejdelek et al., Coll. Czech Chem. Comm. 42: 3.094 (1.977)] y 1,11 g (0,011 moles) de trietilamina en 25 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiental durante 15 minutos y luego a 70°C durante 15 minutos. Los disolventes fueron evaporados *in vacuo*. El residuo fue disuelto en hexano y fue purificado en un tapón de gel de sílice, realizándose la elución con CH_2Cl_2 al 10 %/hexano, para obtener 1,79 g del producto deseado (90 %); punto de fusión de 40-41°C. TLC: hexano/CH_2Cl_2 (2/1), material en mancha única, R_f de 0,70. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 300 MHz), δ: 2,13 (t, 4H), 2,85 (m, 8H), 6,93 (s, 1H).

EJEMPLO 146

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-(2-fluoro-5-oxiranil-bencenosulfonil)-urea (no marcada)

Se añadió hidruro sódico [dispersión al 60 % en aceite mineral; 23 mg (0,57 milimoles)] a una disolución de 113 mg (0,52 milimoles) de 2-fluoro-5-oxiranil-bencenosulfonamida y 136 mg (0,57 milimoles) de 4-cloro-2-isocianato-1,3-diisopropil-benceno en 10 ml de tetrahidrofurano. Después de 3 horas de agitación a temperatura ambiental, el disolvente fue evaporado *in vacuo*. El residuo fue acidificado con HCl 2 N y fue luego sometido a extracción con EtOAc. La capa de EtOAc fue secada sobre Na_2SO_4 y fue sometida a evaporación *in vacuo*. El residuo fue purificado mediante cromatografía en una columna de gel de sílice, realizándose la elución con CH_2Cl_2/MeOH (9/1), para obtener 190 mg del producto deseado (81 %); punto de fusión de 126-130°C. TLC: CH_2Cl_2/MeOH (9/1), material en mancha única, R_f de 0,70. ^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 300 MHz), δ: 0,97 (m, 12H), 2,76 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 7,04 (s, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,77 (m, 2H).

EJEMPLO 147

1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-3-(2-fluoro-5-oxiranil-bencenosulfonil)-urea (no marcada)

Se añadió hidruro sódico [dispersión al 60 % en aceite mineral; 30 mg (0,75 milimoles)] a una disolución de 148 mg (0,68 milimoles) de 2-fluoro-5-oxiranil-bencenosulfonamida y 150 mg (0,75 milimoles) de 4-isocianato-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno. Después de 12 horas de agitación a temperatura ambiental, el disolvente fue evaporado *in vacuo*. El residuo fue acidificado con HCl 2 N y fue luego sometido a extracción con EtOAc. La capa de EtOAc fue secada sobre Na_2SO_4 y fue sometida a evaporación *in vacuo*. Se trituró el residuo con hexano y se filtró la mezcla para obtener 210 mg

del producto deseado (75 %); punto de fusión de 97-102°C. TLC: CH_2Cl_2/MeOH (9/1), material en mancha única, R_f de 0,65. ^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 300 MHz), δ: 1,96 (m, 4H), 2,47 (m, 4H), 2,74 (m, 5H), 3,11 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,78 (dd, 1H), 8,05 (s, 1H).

EJEMPLO 148

[^{14}C]-4-cloro-2-isocianato-1,3-diisopropil-benceno

Se dispersó hidrocloruro de 4-cloro-2,6-diisopropil-fenilamina (0,045 g, 0,18 milimoles, 2 equivalentes) en éter dietílico y se añadió trietilamina (57 ml, 0,41 milimoles, 4,5 equivalentes). Se filtró la disolución a través de un tapón de algodón y se evaporó la mayor parte del éter dietílico *in vacuo*. El aceite incoloro claro residual fue recogido en tolueno seco (3 ml), y la mezcla fue adaptada a un distribuidor de vacío. La disolución fue desgasificada y fue enfriada en un baño de nitrógeno líquido, y se hizo el vacío en el sistema. Se adaptó una ampolla que contenía [^{14}C]-fosgeno gaseoso (1,85x10^8 Bq a 20,35x10^8 Bq/milimol) al distribuidor y se hizo el vacío en el sistema. Luego se aisló el distribuidor de la bomba, se rompió la ampolla y se dejó que el [^{14}C]-fosgeno se transfiriera por vacío al recipiente de reacción enfriado. Después de 20 minutos, se retiró el baño frío y se calentó la mezcla de reacción a la temperatura ambiental. Luego se purgó con nitrógeno y se calentó a 80°C durante 1 hora, después de lo cual no quedó material de partida alguno (radio-TLC). La mezcla fue enfriada a la temperatura ambiental y fue concentrada *in vacuo*. El aceite amarillo fue filtrado a través de un pequeño tapón de gel de sílice (hexanos) para obtener 1,85x10^8 Bq de [^{14}C]-5-cloro-2-isocianato-1,3-diisopropilbenceno con una pureza radioquímica > 99 % por radio-TLC (hexanos).

EJEMPLO 149

[^{14}C]-4-isocianato-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indaceno

Se enfrió [^{14}C]-fosgeno (12,95x10^{8} Bq a 21,09x10^{8} Bq/milimol), en forma de disolución en tolueno (35 ml), a 0°C y se añadieron trietilamina (0,50 ml, 3,6 milimoles, 6 equivalentes) y 1,2,3,5,6,7-hexahidro-5-indacen-4-ilamina (0,17 g, 0,1 milimoles, 1,6 equivalentes) en forma de disolución en tolueno (2 ml). Después de 15 minutos, se retiró la mezcla de reacción del baño de hielo y se dejó que la misma se calentara a la temperatura ambiental a lo largo de 30 minutos, después de lo cual un análisis por radio-TLC indicó que el producto deseado estaba presente en un 93 %. La mezcla de reacción fue concentrada *in vacuo* y fue filtrada a través de un tapón de gel de sílice (hexanos). Se formó un significativo sólido radiactivo blanco que no se disolvió en los hexanos. La concentración del producto de filtración proporcionó 3,33x10^{8} Bq de [^{14}C]-4-isocianato-1,2,3,5,6,7-hexahidro-5--indaceno que tenía una pureza > 99 % por radio-TLC (hexanos).

EJEMPLO 150

[^{14}C]-1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-(2-fluoro-5-oxiranilbencenosulfonil)-urea

Se disolvieron [^{14}C]-5-cloro-2-isocianato-1,3-diisopropilbenceno (39,96x10^{6} Bq a 20,35x10^{8} Bq/milimol) y 2--fluoro-5-oxiranilbencenosulfonamida (95 mg, 0,022 milimoles, 1,1 equivalentes) en tetrahidrofurano recién destilado y se añadió hidruro sódico (2 mg). Después de 5 minutos, la radio--TLC indicó que se había completado la reacción. Se concentró la mezcla de reacción *in vacuo*, se disolvió el residuo en agua (5 ml) y se sometió la disolución a extracción con éter dietílico. La fase acuosa fue luego acidificada con HCl 2 N y fue sometida a extracción con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo combinadas fueron secadas, filtradas y concentradas, y el residuo fue sometido a cromatografía (gel

de sílice, EtOAc) para obtener $31,08x10^6$ Bq del compuesto deseado (pureza > 99 % por radio-TLC, EtOAc).

EJEMPLO 151

[^{14}C]-1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-3-(2-fluoro-5--oxiranilbencenosulfonil)-urea

Se disolvió [^{14}C]-4-isocianato-1,2,3,5,6,7-hexahidro-5-indaceno ($3,33x10^7$ Bq a $21,09x10^8$ Bq/milimol) en tetrahidrofurano (5 ml) y se añadió 2-fluoro-5-oxiranilbencenosulfonamida (4,2 mg, 0,19 milimoles, 1,2 equivalentes) seguida de hidruro sódico (2 mg). Después de 15 minutos no quedó material de partida alguno, según indicó la radio-TLC. Se concentró la mezcla de reacción *in vacuo*, se dispersó el residuo en HCl 0,2 M (5 ml) y se sometió la dispersión a extracción con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas, filtradas y concentradas, y el residuo fue sometido a cromatografía (EtOAc) para obtener $21,46x10^6$ Bq del compuesto deseado (pureza > 99 % por radio--TLC, EtOAc).

Inhibidores de ICE útiles en el invento

En las Patentes de EE.UU. n°s 5.656.627, 5.847.135, 5.756.466, 5.716.929 y 5.874.424 se describen diversas clases de compuestos inhibidores de ICE caracterizados por grupos enlazantes de hidrogeno, hidrófobos y electronegativos configurados para unirse al sitio receptor de ICE. En estas patentes se describen combinaciones genéricas de los inhibidores de ICE particulares con inhibidores y antagonistas de citoquinas pero no se describe ni sugiere la combinación de un Il-1ra y un inhibidor de ICE, combinación que proporciona la inesperada sinergia de las composiciones y los métodos del presente invento. Una realización del presente invento proporciona composiciones y métodos de tratamiento en que se usan composiciones que comprenden Il-1ra y uno o más de los compuestos inhibidores de ICE de las Patentes de EE.UU. n^{os}

5.656.627, 5.847.135, 5.756.466, 5.716.929 y 5.874.424. Las Patentes de EE.UU. números 5.656.627, 5.847.135, 5.756.466, 5.716.929 y 5.874.424 se incorporan aquí por referencia en sus totalidades a todos los efectos, como si aquí se expusieran completamente.

En la Patente de EE.UU. nº 5.585.357 se describe una clase de inhibidores de ICE, de pirazol sustituido. Una realización del presente invento proporciona composiciones y métodos de tratamiento en que se usan composiciones que comprenden un Il-1ra y uno o más de los compuestos inhibidores de ICE de la Patente de EE.UU. nº 5.585.357. La Patente de EE.UU. nº 5.585.357 se incorpora aquí por referencia en su totalidad a todos los efectos, como si aquí se expusiera completamente.

En la Patente de EE.UU. nº 5.434.248 se describe una clase de inhibidores de ICE, de peptidil-aldehído. Una realización del presente invento proporciona composiciones y métodos de tratamiento en que se usan composiciones que comprenden un Il-1ra y uno o más de los compuestos inhibidores de ICE de la Patente de EE.UU. nº 5.434.248. La Patente de EE.UU. nº 5.434.248 se incorpora aquí por referencia en su totalidad a todos los efectos, como si aquí se expusiera completamente.

En las Patentes de EE.UU. nºs 5.462.939 y 5.585.486 se describe una clase de inhibidores de ICE, de cetona peptídica. Una realización del presente invento proporciona composiciones y métodos de tratamiento en que se usan composiciones que comprenden un Il-1ra y uno o más de los compuestos inhibidores de ICE de las Patentes de EE.UU. nºs 5.462.939 y 5.585.486. Las Patentes de EE.UU. nºs 5.462.939 y 5.585.486 se incorporan aquí por referencia en sus totalidades a todos los efectos, como si aquí se expusieran completamente.

En la Patente de EE.UU. nº 5.411.985 se describe el ácido gamma-pirona-3-acético como un inhibidor de ICE. Una

realización del presente invento proporciona composiciones y métodos de tratamiento en que se usan composiciones que comprenden un Il-1ra y ácido gamma-pirona-3-acético. La Patente de EE.UU. nº 5.411.985 se incorpora aquí por referencia en su totalidad a todos los efectos, como si aquí se expusiera completamente.

En la Patente de EE.UU. nº 5.834.514 se describe una clase de halometil-amidas como inhibidores de ICE. Una realización del presente invento proporciona composiciones y métodos de tratamiento en que se usan composiciones que comprenden un Il-1ra y uno o más de los compuestos inhibidores de ICE de la Patente de EE.UU. nº 5.834.514. La Patente de EE.UU. nº 5.834.514 se incorpora aquí por referencia en su totalidad a todos los efectos, como si aquí se expusiera completamente.

En la Patente de EE.UU. nº 5.739.279 se describe una clase de derivados peptidílicos del ácido 4-amino-2,2-difluoro-8-oxo-1,6-hexanodioico como inhibidores de ICE. Una realización del presente invento proporciona composiciones y métodos de tratamiento en que se usan composiciones que comprenden un Il-1ra y uno o más de los compuestos inhibidores de ICE de la Patente de EE.UU. nº 5.739.279. La Patente de EE.UU. nº 5.739.279 se incorpora aquí por referencia en su totalidad a todos los efectos, como si aquí se expusiera completamente.

En la Patente de EE.UU. nº 5.843.904 se describe una clase de inhibidores peptidílicos de ICE. Una realización del presente invento proporciona composiciones y métodos de tratamiento en que se usan composiciones que comprenden un Il-1ra y uno o más de los compuestos inhibidores de ICE de la Patente de EE.UU. nº 5.843.904. La Patente de EE.UU. nº 5.843.904 se incorpora aquí por referencia en su totalidad a todos los efectos, como si aquí se expusiera completamente.

En la Patente de EE.UU. nº 5.670.494 se describe una clase de inhibidores de ICE, de pirimidina sustituida. Una realización del presente invento proporciona composiciones y métodos de tratamiento en que se usan composiciones que comprenden un Il-1ra y uno o más de los compuestos inhibidores de ICE de la Patente de EE.UU. nº 5.670.494. La Patente de EE.UU. nº 5.670.494 se incorpora aquí por referencia en su totalidad a todos los efectos, como si aquí se expusiera completamente.

En la Patente de EE.UU. nº 5.744.451 se describe una clase de inhibidores de ICE, de ácido glutámico sustituido. Una realización del presente invento proporciona composiciones y métodos de tratamiento en que se usan composiciones que comprenden un Il-1ra y uno o más de los compuestos inhibidores de ICE de la Patente de EE.UU. nº 5.744.451. La Patente de EE.UU. nº 5.744.451 se incorpora aquí por referencia en su totalidad a todos los efectos, como si aquí se expusiera completamente.

En la Patente de EE.UU. nº 5.843.905 se describe una clase de inhibidores de ICE, de ácido glutámico sustituido. Una realización del presente invento proporciona composiciones y métodos de tratamiento en que se usan composiciones que comprenden un Il-1ra y uno o más de los compuestos inhibidores de ICE de la Patente de EE.UU. nº 5.843.905. La Patente de EE.UU. nº 5.843.905 se incorpora aquí por referencia en su totalidad a todos los efectos, como si aquí se expusiera completamente.

En la Patente de EE.UU. nº 5.565.430 se describe una clase de compuestos análogos del ácido azaaspártico como inhibidores de ICE. Una realización del presente invento proporciona composiciones y métodos de tratamiento en que se usan composiciones que comprenden un Il-1ra y uno o más de los compuestos inhibidores de ICE de la Patente de EE.UU. nº 5.565.430. La Patente de EE.UU. nº 5.565.430 se incorpora

aquí por referencia en su totalidad a todos los efectos, como si aquí se expusiera completamente.

En las Patentes de EE.UU. n°s 5.552.400 y 5.639.745 se describe una clase de inhibidores de ICE, de lactama biciclica-fusionada. Una realización del presente invento proporciona composiciones y métodos de tratamiento en que se usan composiciones que comprenden un Il-1ra y uno o más de los compuestos inhibidores de ICE de las Patentes de EE.UU. números 5.552.400 y 5.639.745. Las Patentes de EE.UU. números 5.552.400 y 5.639.745 se incorporan aquí por referencia en sus totalidades a todos los efectos, como si aquí se expusieran completamente.

Pueden formularse polipéptidos Il-1, tales como la forma soluble de polipéptidos Il-1ra beta, y péptidos agonistas y antagonistas, en combinación con un agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1 y un vehículo farmacéutico adecuado. Dichas formulaciones comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz del polipéptido y el agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Dichos vehículos incluyen, pero no se limitan a, disolución salina, disolución salina tamponada, dextrosa, agua, glicerol, etanol, y combinaciones de los mismos. La formulación debería ajustarse al modo de administración, y esto está dentro de la experiencia de la técnica. El invento se refiere además a envases y conjuntos farmacéuticos que comprenden uno o más recipientes llenos de uno o más de los ingredientes de las susodichas composiciones del invento.

Las formas preferidas de administración sistémica de las composiciones farmacéuticas incluyen inyecciones, típicamente la inyección subcutánea. Pueden usarse otras vías de inyección, tales como las vías intravenosa, intramuscular e intraperitoneal. Los medios alternativos para administración sistémica incluyen las administraciones transmucosa y

transdérmica usando agentes penetrantes tales como sales biliares o ácidos fusídicos, u otros detergentes. Además, la administración oral puede ser también posible si es apropiadamente formulada en formulaciones entéricas o encapsuladas. La administración de estos compuestos puede ser también tópica y/o localizada, en forma de pomadas, pastas, geles y similares. Preferiblemente, el Il-1ra es administrado por inyección subcutánea mientras el agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1 es administrado oralmente.

Para inyección subcutánea, una composición farmacéutica preferida consiste en Il-1ra en agua estéril con un pH de 6,5 y que contiene cloruro sódico, citrato sódico, polisorbato 80, EDTA disódico y ácido cítrico. Para inyección intravenosa, el Il-1ra está preferiblemente en un tampón de citrato 10 mM, con EDTA y cloruro sódico.

El intervalo de dosificación requerido depende de la elección del polipéptido Il-1ra y el inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1, la vía de administración, la naturaleza de la formulación, la naturaleza del estado del paciente, y el juicio del médico que le atiende. Sin embargo, las dosificaciones adecuadas de los polipéptidos Il-1ra en una o dos veces al día están en el intervalo de 1-1.000 µg/kg de paciente, en combinación con 50-1.200 mg de un agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1. Sin embargo, a la vista de la variedad de compuestos disponibles y las diferentes eficacias de las diversas vías de administración, han de esperarse grandes variaciones en la dosificación necesaria. La administración conjunta del agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1 reducirá la cantidad del polipéptido Il-1ra necesaria, en una cantidad en el intervalo de 50-90 %, con respecto a la requerida en ausencia del agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1.

Ha de esperarse que la administración oral requiera mayores dosificaciones que la administración mediante inyección intravenosa. Pueden hacerse variaciones de estos niveles de dosificación usando prácticas empíricas estándares para optimización, como se conoce bien en la técnica.

Las composiciones que comprenden polipéptidos Il--1ra y agentes inhibidores del procesamiento y la liberación de Il-1 pueden ser administradas en un gran variedad de formas de dosificación. En general, los compuestos terapéuticamente eficaces de este invento están presentes en dichas formas de dosificación en niveles de concentración que van de aproximadamente 5,0 % a aproximadamente 70 % en peso.

Para administración oral, pueden emplearse tabletas que contengan diversos excipientes, tales como celulosa microcristalina, citrato sódico, carbonato cálcico, fosfato dicálcico y glicocola, junto con diversos agentes disgregativos, tales como almidón (y preferiblemente almidón de maíz, patata o tapioca), ácido algínico y ciertos silicatos complejos, junto con agentes aglutinantes para granulación, tales como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y goma arábiga. Además, agentes lubricantes tales como estearato magnésico, laurilsulfato sódico y talco son a menudo muy útiles con fines de formación de tabletas. Pueden emplearse también composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en las cápsulas de gelatina. A este respecto, los materiales preferidos incluyen también lactosa o azúcar lácteo así como polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones y/o elixires acuosos para administración oral, el ingrediente activo puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o saboreadores, colorantes y, si así se desea, agentes emulsivos y/o suspendedores, junto con agentes diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerol y diversas combinaciones equivalentes de los mismos.

Para administración parenteral (usos intramuscular, intraperitoneal, subcutáneo e intravenoso) se prepara normalmente una disolución inyectable estéril del ingrediente activo. Pueden emplearse disoluciones de un compuesto terapéutico del presente invento en aceite de ajonjolí o de cacahuete o en propilenglicol acuoso. Las disoluciones acuosas deberían ser adecuadamente ajustadas y tamponadas, preferiblemente a un pH superior a 8, si fuera necesario, y, en primer lugar, el agente diluyente líquido debería ser hecho isotónico. Estas disoluciones acuosas son adecuadas con fines de inyección intravenosa. Las disoluciones oleosas son adecuadas con fines de inyecciones intraarticular, intramuscular y subcutánea. La preparación de todas estas disoluciones bajo condiciones estériles es llevada fácilmente a cabo mediante técnicas farmacéuticas estándares bien conocidas por los expertos en la técnica.

Por consiguiente, una realización preferida del invento proporciona una composición farmacéutica que comprende un polipéptido Il-1ra o una variante del mismo, un agente no esteroide que inhibe el procesamiento y la liberación de Il-1, y uno o más ingredientes seleccionados del grupo que consiste en un vehículo farmacéuticamente aceptable, un excipiente farmacéuticamente aceptable, un agente humectante, un agente tampón, un agente emulsivo y un agente aglutinante.

En otra realización preferida, se proporciona un conjunto que comprende un polipéptido Il-1ra o una variante del mismo, y un agente no esteroide que inhibe el procesamiento y la liberación de Il-1, en uno o más recipientes.

(1) INFORMACIÓN SOBRE LA ID. SEQ. N° 2 de la Patente de EE.UU. n° 5.863.769:

(i) CARACTERÍSTICAS DE LA SECUENCIA:

(A) LONGITUD: 169 aminoácidos

(B) TIPO: aminoácido

(C) CLASE DE CADENA: sencilla

(D) TOPOLOGÍA: lineal

(ii) TIPO DE MOLÉCULA: proteína

(xi) DESCRIPCIÓN DE LA SECUENCIA: ID. SEQ. N° 2 de la Patente de EE.UU. n° 5.863.769:

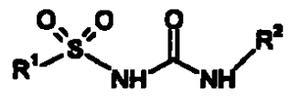
```
MetArgGlyThrProGlyAspAlaAspGlyGlyGlyArgAlaValTyr
1               5                  10                  15
GlnSerMetCysLysProIleThrGlyThrIleAsnAspLeuAsnGln
            20                  25                  30
GlnValTrpThrLeuGlnGlyGlnAsnLeuValAlaValProArgSer
        35                  40                  45
AspSerValThrProValThrValAlaValIleThrCysLysTyrPro
    50                  55                  60
GluAlaLeuGluGlnGlyArgGlyAspProIleTyrLeuGlyIleGln
65                  70                  75                  80
AsnProGluMetCysLeuTyrCysGluLysValGlyGluGlnProThr
                85                  90                  95
LeuGlnLeuLysGluGlnLysIleMetAspLeuTyrGlyGlnProGlu
            100                 105                 110
ProValLysProPheLeuPheTyrArgAlaLysThrGlyArgThrSer
        115                 120                 125
ThrLeuGluSerValAlaPheProAspTrpPheIleAlaSerSerLys
    130                 135                 140
ArgAspGlnProIleIleLeuThrSerGluLeuGlyLysSerTyrAsn
145                 150                 155                 160
ThrAlaPheGluLeuAsnIleAsnAsp
                165
```

REIVINDICACIONES

1. Un método para tratar o prevenir estados morbosos mediados por Il-1, que comprende administrar conjuntamente, a un animal mamífero que necesite dicho tratamiento, cantidades eficaces de un polipéptido Il-1ra o de una variante del mismo, y de un agente no esteroide que inhibibe el procesamiento y la liberación de Il-1.

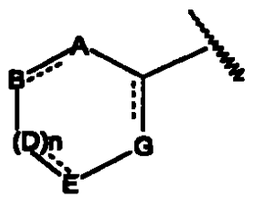
2. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1 es una diarilsulfonilurea.

3. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1 es una diarilsulfonilurea de fórmula I



I

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, fórmula en la que cada uno de R^1 y R^2 es independientemente un grupo de fórmula II



II

en la que

las líneas discontinuas (---) representan dobles enlaces opcionales;

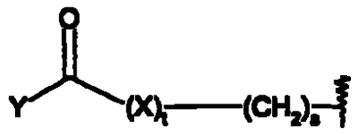
n es 0, 1, 2 ó 3; y

cada uno de A, B, D, E y G es independientemente oxígeno, azufre, nitrógeno o CR^5R^6 en el que cada uno de R^5 y R^6 es independientemente seleccionado entre (1) hidrógeno; (2) alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre alquil(C_1-C_6)amino, alquil(C_1-C_6)tio,

alcoxilo(C_1-C_6), hidroxilo, ciano, perfluoroalquilo(C_1-C_6), arilo(C_6-C_{10}), heteroarilo(C_5-C_9), aril(C_6-C_{10})amino, aril-(C_6-C_{10})tio, aril(C_6-C_{10})oxilo en que el grupo arilo está opcionalmente sustituido con alcoxilo(C_1-C_6), acilo(C_1-C_6), carboxilo, hidroxilo o halógeno; heteroaril(C_5-C_9)amino, heteroaril(C_5-C_9)tio, heteroaril(C_5-C_9)oxilo, aril(C_6-C_{10})-arilo(C_6-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_6), hidroxilo, piperazinilo, aril(C_6-C_{10})alcoxilo(C_1-C_6), heteroaril(C_5-C_9)alcoxilo(C_1-C_6), acil(C_1-C_6)amino, acil(C_1-C_6)tio, acil(C_1-C_6)oxilo, alquil-(C_1-C_6)sulfinilo, aril(C_6-C_{10})sulfinilo, alquil(C_1-C_6)sulfonilo, aril(C_6-C_{10})sulfonilo, amino, alquil(C_1-C_6)amino y [alquil(C_1-C_6)]$_2$amino; (3) halógeno; (4) ciano; (5) amino; (6) hidroxilo; (7) perfluoroalquilo(C_1-C_6); (8) perfluoroal-coxilo(C_1-C_6); (9) alquenilo(C_2-C_6); (10) carboxi-alquenilo-(C_2-C_6); (11) alquinilo(C_2-C_6); (12) alquil(C_1-C_6)amino; (13) [alquil(C_1-C_6)]$_2$amino; (14) alquil(C_1-C_6)sulfonilamido; (15) alquil(C_1-C_6)sulfinilo; (16) alquil(C_1-C_6)sulfonilo; (17) aminosulfonilo; (18) alquil(C_1-C_6)aminosulfonilo; (19) [alquil(C_1-C_6)]$_2$aminosulfonilo; (20) alquil(C_1-C_6)tio; (21) alcoxilo(C_1-C_6); (22) perfluoroalquilo(C_1-C_6); (23) arilo-(C_6-C_{10}); (24) heteroarilo(C_5-C_9); (25) aril(C_6-C_{10})amino; (26) aril(C_6-C_{10})tio; (27) aril(C_6-C_{10})alcoxilo(C_1-C_6); (28) heteroaril(C_5-C_9)amino; (29) heteroaril(C_5-C_9)tio; (30) hete-roaril(C_5-C_9)oxilo; (31) cicloalquilo(C_3-C_6); (32) alquil-(C_1-C_6)hidroximetileno; (33) piperidilo; (34) piridinilo; (35) tienilo; (36) furanilo; (37) alquil(C_1-C_6)piperidilo; (38) acil(C_1-C_6)amino; (39) acil(C_1-C_6)tio; (40) acil(C_1-C_6)-oxilo; (41) R^7alquilo(C_1-C_6) en que R^7 es acil(C_1-C_6)pipe-razino, aril(C_6-C_{10})piperazino, heteroaril(C_5-C_9)piperazino, alquil(C_1-C_6)piperazino, aril(C_6-C_{10})alquil(C_1-C_6)piperazino, heteroaril(C_5-C_9)alquil(C_1-C_6)piperazino, morfolino, tiomor-folino, piperidino, pirrolidino, piperidilo, alquil(C_1-C_6)-piperidilo, aril(C_6-C_{10})piperidilo, heteroaril(C_5-C_9)piperi-dilo, alquil(C_1-C_6)piperidil-alquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})pi-

peridil-alquilo(C_1-C_6), heteroaril(C_5-C_9)piperidil-alquilo-(C_1-C_6) o acil(C_1-C_6)piperidilo;

(42) un grupo de fórmula III



III

en la que

s es de 0 a 6;

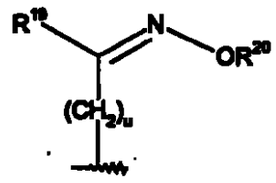
t es 0 ó 1;

X es oxígeno o NR^8 en que R^8 es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) o cicloalquil(C_3-C_7)alquilo(C_1-C_6); e

Y es hidrógeno, hidroxilo, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo o ciano; alcoxilo(C_1-C_6), ciano, alquinilo(C_2-C_6), arilo(C_6-C_{10}) en el que el grupo arilo está opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, carboxilo, alquilo(C_1-C_6), alcoxilo(C_1-C_6), perfluoroalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)alquilo(C_1-C_6) o NR^9R^{10} en el que cada uno de R^9 y R^{10} es independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con alquil(C_1-C_6)piperidilo, aril(C_6-C_{10})piperidilo, heteroaril(C_5-C_9)piperidilo, arilo(C_6-C_{10}), heteroarilo(C_5-C_9) o cicloalquilo(C_3-C_6); piperidilo, alquil(C_1-C_6)piperidilo, aril(C_6-C_{10})piperidilo, heteroaril(C_5-C_9)piperidilo, acil(C_1-C_6)piperidilo, arilo(C_6-C_{10}), heteroarilo(C_5-C_9), cicloalquilo(C_3-C_6), R^{11}alquilo(C_2-C_6), alquil(C_1-C_5)-(CHR^{11})-alquilo(C_1-C_6) en que R^{11} es hidroxilo, acil(C_1-C_6)oxilo, alcoxilo(C_1-C_6), piperazino, acil(C_1-C_6)amino, alquil(C_1-C_6)-tio, aril(C_6-C_{10})tio, alquil(C_1-C_6)sulfinilo, aril(C_6-C_{10})-sulfinilo, alquil(C_1-C_6)sulfoxilo, aril(C_6-C_{10})sulfoxilo, amino, alquil(C_1-C_6)amino, [alquil(C_1-C_6)]$_2$amino, acil(C_1-C_6)-piperazino, alquil(C_1-C_6)piperazino, aril(C_6-C_{10})alquil-(C_1-C_6)piperazino, heteroaril(C_5-C_9)alquil(C_1-C_6)piperazino, morfolino, tiomorfolino, piperidino o pirrolidino; R^{12}alqui-

lo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_5)-(CHR^{12})alquilo(C_1-C_6) en que R^{12} es piperidilo o alquil(C_1-C_6)piperidilo; y CH(R^{13})COR^{14} en que R^{14} es como se define más adelante y R^{13} es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})alquilo(C_1-C_6), heteroaril(C_5-C_9)alquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)tioalquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})tioalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)sulfinil-alquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})sulfinil-alquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)sulfonil-alquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})sulfonil-alquilo(C_1-C_6), hidroxialquilo(C_1-C_6), aminoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)aminoalquilo(C_1-C_6), [alquil(C_1-C_6)amino]$_2$alquilo(C_1-C_6), $R^{15}R^{16}$NCOalquilo(C_1-C_6) o R^{15}OCOalquilo(C_1-C_6), en los que cada uno de R^{15} y R^{16} es independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})alquilo(C_1-C_6) y heteroaril(C_5-C_9)alquilo(C_1-C_6); y R^{14} es R^{17}O o $R^{17}R^{18}$N, en los que cada uno de R^{17} y R^{18} es independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})alquilo(C_1-C_6) y heteroaril(C_5-C_9)alquilo(C_1-C_6);

(43) un grupo de fórmula IV



IV

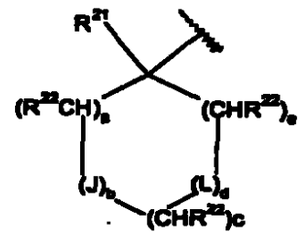
en la que

u es 0, 1 ó 2;

R^{19} es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) o perfluoroalquilo(C_1-C_6); y

R^{20} es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6), carboxialquilo(C_1-C_6) o aril(C_6-C_{10})alquilo(C_1-C_6); y

(44) un grupo de fórmula V



V

en la que

a es 0, 1 ó 2;

b es 0 ó 1;

c es 1, 2 ó 3;

d es 0 ó 1;

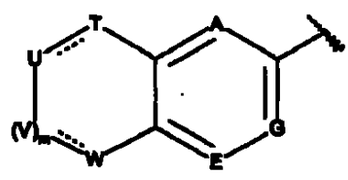
e es 0, 1 ó 2;

cada uno de J y L es independientemente oxígeno o azufre;

R^{21} es hidrógeno, hidroxilo, flúor, alquilo(C_1-C_6), alcoxilo(C_1-C_6), haloalquilo(C_1-C_6), amino, acil(C_1-C_6)amino o $NR^{26}R^{27}$ en que cada uno de R^{26} y R^{27} es independientemente seleccionado entre hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) y arilo(C_6-C_{10}); y

R^{22} es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno, alquil(C_1-C_6)tio, alquil(C_1-C_6)sulfinilo o alquil(C_1-C_6)sulfonilo;

o, en la fórmula II, cuando n es 1 y tanto B como D son CR^5, los dos grupos R^5 pueden ser considerados junto con los carbonos a los que están unidos, para formar un grupo de fórmula VI



VI

en la que

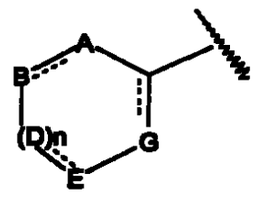
las líneas discontinuas representan dobles enlaces opcionales;

m es 0 ó 1; y

cada uno de T, U, V y W es independientemente oxígeno, azufre, CO, nitrógeno o CR^5R^6 en el que R^5 y R^6 son como se definieron anteriormente;

o, cuando tanto A como B son CR^5, o cuando n es 1 y tanto B como D son CR^5, o cuando tanto D como E son CR^5, o cuando tanto E como G son CR^5, los dos grupos R^5 pueden ser considerados junto con los carbonos adyacentes a los que están unidos, para formar un grupo cicloalquilo(C_5-C_6) opcionalmente sustituido con hidroxilo, o un grupo benzo.

4. Un método de acuerdo con la reivindicación 3, en el que R^2 es un grupo de fórmula II



II

en la que

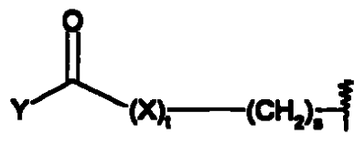
las líneas discontinuas representan dobles enlaces opcionales;

n es 1;

A es CR^5, en el que R^5 es halógeno o alquilo(C_1-C_6);

B es CR^5, en el que R^5 es hidrógeno o halógeno;

D es CR^5, en el que R^5 es hidrógeno, halógeno, ciano o un grupo de fórmula III



III

en la que

s es 0;

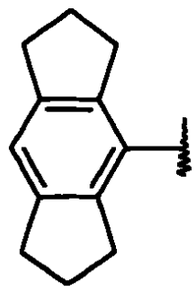
t es 0; e

Y es NH_2;

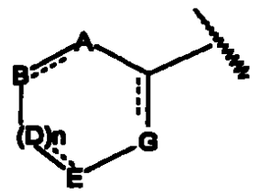
E es CR^5, en el que R^5 es hidrógeno o halógeno; y

G es CR^5, en el que R^5 es halógeno o alquilo(C_1-C_6).

5. Un método de acuerdo con la reivindicación 3, en el que R^2 es un grupo de fórmula



6. Un método de acuerdo con la reivindicación 3, en el que R^1 es un grupo de fórmula II



II

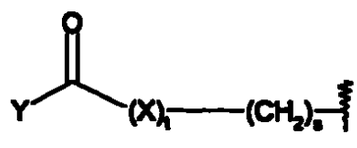
en la que

las líneas discontinuas representan dobles enlaces;

n es 0;

A es oxígeno; y

cada uno de B, E y G es independientemente CR^5, en el que R^5 es hidrógeno; ciano; halógeno; alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno o dos hidroxilos; cicloalquil-(C_3-C_7)aminosulfonilo; alquil(C_1-C_6)aminosulfonilo; un grupo de fórmula III



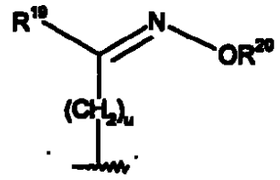
III

en la que

s es 0; y

t es 0;

o un grupo de fórmula IV



IV

en la que

u es 0 ó 1;

R^{19} es alquilo(C_1-C_6) o trifluorometilo; y

R^{20} es hidrógeno.

7. Un método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el agente inhibidor del procesamiento y la liberación de Il-1 es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-furano-2-sulfonil]-urea;

1-(2,6-diisopropil-fenil)-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)--furano-2-sulfonil]-urea;

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-[3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-bencenosulfonil]-urea;

1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-4-aza-s-indacen-8-il)-3-[4-(1--hidroxi-1-metil-etil)-furano-2-sulfonil]-urea;

1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-tiofeno-2-sulfonil]-urea;

1-(4-[1,3]dioxolan-2-il-furano-2-sulfonil)-3-(1,2,3,5,-6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-urea;

1-(2,6-diisopropil-fenil)-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)--tiofeno-2-sulfonil]-urea;

1-(4-acetil-tiofeno-2-sulfonil)-3-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-urea;

1-(1H-benzoimidazol-5-sulfonil)-3-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-urea;

1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-tiofeno-2-sulfonil]-urea;

1-(8-cloro-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-3-[4--(1-hidroxi-1-metil-etil)-furano-2-sulfonil]-urea;

1-(4-acetil-furano-2-sulfonil)-3-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-urea;

1-(8-fluoro-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-3-[4--(1-hidroxi-1-metil-etil)-furano-2-sulfonil]-urea;

1-(4-fluoro-2,6-diisopropil-fenil)-3-[3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-bencenosulfonil]-urea;

1-(6-fluoro-1H-benzoimidazol-5-sulfonil)-3-(1,2,3,5,6,7--hexahidro-s-indacen-4-il)-urea;

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-(1H-indol-6-sulfonil)-urea;

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-(5-fluoro-1H-indol--6-sulfonil)-urea;

1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-3-(1H-indol-6--sulfonil)-urea;

1-(5-fluoro-1H-indol-6-sulfonil)-3-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-5-indacen-4-il)-urea;

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-{2-fluoro-5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-bencenosulfonil}-urea;

3-[3-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-ureidosulfonil]-N--metil-bencenosulfonamida;

1-{2-fluoro-5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)benceno-sulfonil}-3-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-indacen-4-il)-urea;

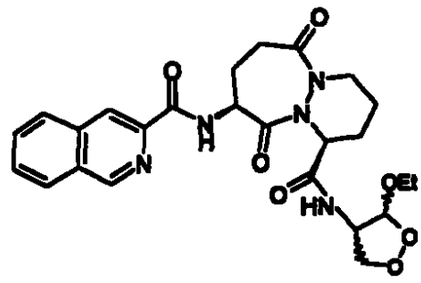
1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-(2-fluoro-5-oxiranilbencenosulfonil)-urea;

1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-3-(2-fluoro-5--oxiranilbencenosulfonil)-urea; y

3-[3-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-ureidosulfonil]-N-metil-bencenosulfonamida.

8. Un método de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el polipéptido Il-1ra es Il-1ra recombinante humano que corresponde a la ID. SEQ. N° 2 de la Patente de EE.UU. n° 5.863.769.

9. Un método de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el inhibidor de ICE es Vertex VX740, que tiene la fórmula

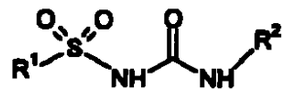


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Una composición que comprende un polipéptido Il-1ra o una variante del mismo, y un agente no esteroide que inhibibe el procesamiento y la liberación de Il-1.

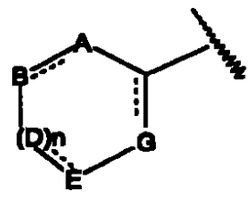
11. Una composición de acuerdo con la reivindicación 10, en la que el agente no esteroide que inhibe el procesamiento y la liberación de Il-1 es una diarilsulfonilurea.

12. Una composición de acuerdo con la reivindicación 11, en la que la diarilsulfonilurea tiene una estructura de fórmula I



I

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que cada uno de R^1 y R^2 es independientemente un grupo de fórmula II



II

en la que

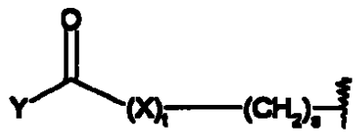
las líneas discontinuas (---) representan dobles enlaces opcionales;

n es 0, 1, 2 ó 3; y

cada uno de A, B, D, E y G es independientemente oxígeno, azufre, nitrógeno o CR^5R^6 en el que cada uno de R^5 y R^6 es independientemente seleccionado entre (1) hidrógeno; (2) alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados entre alquil(C_1-C_6)amino, alquil(C_1-C_6)tio, alcoxilo(C_1-C_6), hidroxilo, ciano, perfluoroalquilo(C_1-C_6), arilo(C_6-C_{10}), heteroarilo(C_5-C_9), aril(C_6-C_{10})amino, aril(C_6-C_{10})tio, aril(C_6-C_{10})oxilo en que el grupo arilo está opcionalmente sustituido con alcoxilo(C_1-C_6), acilo(C_1-C_6), carboxilo, hidroxilo o halógeno; heteroaril(C_5-C_9)amino, heteroaril(C_5-C_9)tio, heteroaril(C_5-C_9)oxilo, aril(C_6-C_{10})-arilo(C_6-C_{10}), cicloalquilo(C_3-C_6), hidroxilo, piperazinilo, aril(C_6-C_{10})alcoxilo(C_1-C_6), heteroaril(C_5-C_9)alcoxilo(C_1-C_6), acil(C_1-C_6)amino, acil(C_1-C_6)tio, acil(C_1-C_6)oxilo, alquil-(C_1-C_6)sulfinilo, aril(C_6-C_{10})sulfinilo, alquil(C_1-C_6)sulfonilo, aril(C_6-C_{10})sulfonilo, amino, alquil(C_1-C_6)amino y [alquil(C_1-C_6)]$_2$amino; (3) halógeno; (4) ciano; (5) amino; (6) hidroxilo; (7) perfluoroalquilo(C_1-C_6); (8) perfluoroalcoxilo(C_1-C_6); (9) alquenilo(C_2-C_6); (10) carboxi-alquenilo-(C_2-C_6); (11) alquinilo(C_2-C_6); (12) alquil(C_1-C_6)amino; (13) [alquil(C_1-C_6)]$_2$amino; (14) alquil(C_1-C_6)sulfonilamido; (15) alquil(C_1-C_6)sulfinilo; (16) alquil(C_1-C_6)sulfonilo; (17) aminosulfonilo; (18) alquil(C_1-C_6)aminosulfonilo; (19) [alquil(C_1-C_6)]$_2$aminosulfonilo; (20) alquil(C_1-C_6)tio; (21) alcoxilo(C_1-C_6); (22) perfluoroalquilo(C_1-C_6); (23) arilo-(C_6-C_{10}); (24) heteroarilo(C_5-C_9); (25) aril(C_6-C_{10})amino; (26) aril(C_6-C_{10})tio; (27) aril(C_6-C_{10})alcoxilo(C_1-C_6); (28) heteroaril(C_5-C_9)amino; (29) heteroaril(C_5-C_9)tio; (30) heteroaril(C_5-C_9)oxilo; (31) cicloalquilo(C_3-C_6); (32) alquil-(C_1-C_6)hidroximetileno; (33) piperidilo; (34) piridinilo; (35) tienilo; (36) furanilo; (37) alquil(C_1-C_6)piperidilo;

(38) acil(C_1-C_6)amino; (39) acil(C_1-C_6)tio; (40) acil(C_1-C_6)-oxilo; (41) R^7alquilo(C_1-C_6) en que R^7 es acil(C_1-C_6)piperazino, aril(C_6-C_{10})piperazino, heteroaril(C_5-C_9)piperazino, alquil(C_1-C_6)piperazino, aril(C_6-C_{10})alquil(C_1-C_6)piperazino, heteroaril(C_5-C_9)alquil(C_1-C_6)piperazino, morfolino, tiomorfolino, piperidino, pirrolidino, piperidilo, alquil(C_1-C_6)-piperidilo, aril(C_6-C_{10})piperidilo, heteroaril(C_5-C_9)piperidilo, alquil(C_1-C_6)piperidil-alquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})piperidil-alquilo(C_1-C_6), heteroaril(C_5-C_9)piperidil-alquilo-(C_1-C_6) o acil(C_1-C_6)piperidilo;

(42) un grupo de fórmula III



III

en la que

s es de 0 a 6;

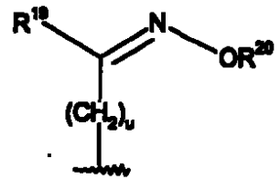
t es 0 ó 1;

X es oxígeno o NR^8 en que R^8 es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) o cicloalquil(C_3-C_7)alquilo(C_1-C_6); e

Y es hidrógeno, hidroxilo, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo o ciano; alcoxilo(C_1-C_6), ciano, alquinilo(C_2-C_6), arilo(C_6-C_{10}) en el que el grupo arilo está opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, carboxilo, alquilo(C_1-C_6), alcoxilo(C_1-C_6), perfluoroalquilo(C_1-C_6), alcoxi(C_1-C_6)alquilo(C_1-C_6) o NR^9R^{10} en el que cada uno de R^9 y R^{10} es independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con alquil(C_1-C_6)piperidilo, aril(C_6-C_{10})piperidilo, heteroaril(C_5-C_9)piperidilo, arilo(C_6-C_{10}), heteroarilo(C_5-C_9) o cicloalquilo(C_3-C_6); piperidilo, alquil(C_1-C_6)piperidilo, aril(C_6-C_{10})piperidilo, heteroaril(C_5-C_9)piperidilo, acil(C_1-C_6)piperidilo, arilo(C_6-C_{10}), heteroarilo(C_5-C_9), cicloalquilo(C_3-C_6), R^{11}alquilo(C_2-C_6), alquil(C_1-C_5)-(CHR^{11})-

alquilo(C_1-C_6) en que R^{11} es hidroxilo, acil(C_1-C_6)oxilo, alcoxilo(C_1-C_6), piperazino, acil(C_1-C_6)amino, alquil(C_1-C_6)-tio, aril(C_6-C_{10})tio, alquil(C_1-C_6)sulfinilo, aril(C_6-C_{10})-sulfinilo, alquil(C_1-C_6)sulfoxilo, aril(C_6-C_{10})sulfoxilo, amino, alquil(C_1-C_6)amino, [alquil(C_1-C_6)]$_2$amino, acil(C_1-C_6)-piperazino, alquil(C_1-C_6)piperazino, aril(C_6-C_{10})alquil-(C_1-C_6)piperazino, heteroaril(C_5-C_9)alquil(C_1-C_6)piperazino, morfolino, tiomorfolino, piperidino o pirrolidino; R^{12}alquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_5)-(CHR^{12})alquilo(C_1-C_6) en que R^{12} es piperidilo o alquil(C_1-C_6)piperidilo; y $CH(R^{13})COR^{14}$ en que R^{14} es como se define más adelante y R^{13} es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})alquilo(C_1-C_6), heteroaril(C_5-C_9)alquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)tioalquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})tioalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)sulfinil-alquilo(C_1-C_6), aril-(C_6-C_{10})sulfinil-alquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)sulfonil-alquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})sulfonil-alquilo(C_1-C_6), hidroxialquilo(C_1-C_6), aminoalquilo(C_1-C_6), alquil(C_1-C_6)aminoalquilo-(C_1-C_6), [alquil(C_1-C_6)amino]$_2$alquilo(C_1-C_6), $R^{15}R^{16}NCO$alquilo(C_1-C_6) o $R^{15}OCO$alquilo(C_1-C_6), en los que cada uno de R^{15} y R^{16} es independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})alquilo(C_1-C_6) y heteroaril(C_5-C_9)alquilo(C_1-C_6); y R^{14} es $R^{17}O$ o $R^{17}R^{18}N$, en los que cada uno de R^{17} y R^{18} es independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo(C_1-C_6), aril(C_6-C_{10})alquilo(C_1-C_6) y heteroaril(C_5-C_9)alquilo(C_1-C_6);

(43) un grupo de fórmula IV



IV

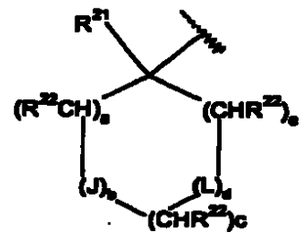
en la que

u es 0, 1 ó 2;

R^{19} es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) o perfluoroalquilo(C_1-C_6); y

R^{20} es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6), carboxialquilo(C_1-C_6) o aril(C_6-C_{10})alquilo(C_1-C_6); y

(44) un grupo de fórmula V



V

en la que

a es 0, 1 ó 2;

b es 0 ó 1;

c es 1, 2 ó 3;

d es 0 ó 1;

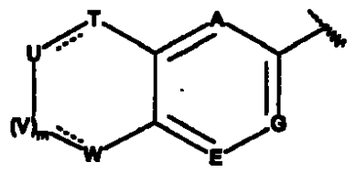
e es 0, 1 ó 2;

cada uno de J y L es independientemente oxígeno o azufre;

R^{21} es hidrógeno, hidroxilo, flúor, alquilo(C_1-C_6), alcoxilo(C_1-C_6), haloalquilo(C_1-C_6), amino, acil(C_1-C_6)amino o $NR^{26}R^{27}$ en que cada uno de R^{26} y R^{27} es independientemente seleccionado entre hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) y arilo(C_6-C_{10}); y

R^{22} es hidrógeno, alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno, alquil(C_1-C_6)tio, alquil(C_1-C_6)sulfinilo o alquil(C_1-C_6)sulfonilo;

o, en la fórmula II, cuando n es 1 y tanto B como D son CR^5, los dos grupos R^5 pueden ser considerados junto con los carbonos a los que están unidos, para formar un grupo de fórmula VI



VI

en la que

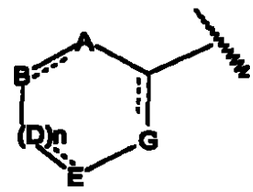
las líneas discontinuas representan dobles enlaces opcionales;

m es 0 ó 1; y

cada uno de T, U, V y W es independientemente oxígeno, azufre, CO, nitrógeno o CR^5R^6 en el que R^5 y R^6 son como se definieron anteriormente;

o, cuando tanto A como B, o cuando n es 1 y tanto B como D, o tanto D como E, o tanto E como G, son CR^5, los dos grupos R^5 pueden ser considerados junto con los carbonos adyacentes a los que están unidos, para formar un grupo cicloalquilo(C_5-C_6) opcionalmente sustituido con hidroxilo, o un grupo benzo.

13. Una composición de acuerdo con la reivindicación 12, en la que R^2 es un grupo de fórmula II



II

en la que

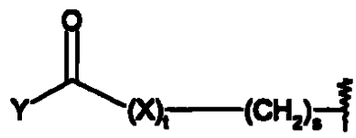
las líneas discontinuas representan dobles enlaces opcionales;

n es 1;

A es CR^5, en el que R^5 es halógeno o alquilo(C_1-C_6);

B es CR^5, en el que R^5 es hidrógeno o halógeno;

D es CR^5, en el que R^5 es hidrógeno, halógeno, ciano o un grupo de fórmula III



III

en la que

s es 0;

t es 0; e

Y es NH_2;

E es CR^5, en el que R^5 es hidrógeno o halógeno; y

G es CR^5, en el que R^5 es halógeno o alquilo(C_1-C_6).

14. Una composición de acuerdo con la reivindicación 12, en la que la diarilsulfonilurea es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-furano-2-sulfonil]-urea;

1-(2,6-diisopropil-fenil)-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)--furano-2-sulfonil]-urea;

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-[3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-bencenosulfonil]-urea;

1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-4-aza-s-indacen-8-il)-3-[4-(1--hidroxi-1-metil-etil)-furano-2-sulfonil]-urea;

1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-tiofeno-2-sulfonil]-urea;

1-(4-[1,3]dioxolan-2-il-furano-2-sulfonil)-3-(1,2,3,5,-6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-urea;

1-(2,6-diisopropil-fenil)-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)--tiofeno-2-sulfonil]-urea;

1-(4-acetil-tiofeno-2-sulfonil)-3-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-urea;

1-(1H-benzoimidazol-5-sulfonil)-3-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-urea;

1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-tiofeno-2-sulfonil]-urea;

1-(8-cloro-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-3-[4--(1-hidroxi-1-metil-etil)-furano-2-sulfonil]-urea;

1-(4-acetil-furano-2-sulfonil)-3-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-urea;

1-(8-fluoro-1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-3-[4--(1-hidroxi-1-metil-etil)-furano-2-sulfonil]-urea;

1-(4-fluoro-2,6-diisopropil-fenil)-3-[3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-bencenosulfonil]-urea;

1-(6-fluoro-1H-benzoimidazol-5-sulfonil)-3-(1,2,3,5,6,7--hexahidro-s-indacen-4-il)-urea;

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-(1H-indol-6-sulfonil)-urea;

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-(5-fluoro-1H-indol--6-sulfonil)-urea;

1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-3-(1H-indol-6--sulfonil)-urea;

1-(5-fluoro-1H-indol-6-sulfonil)-3-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-5-indacen-4-il)-urea;

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-{2-fluoro-5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-bencenosulfonil}-urea;

3-[3-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-ureidosulfonil]-N--metil-bencenosulfonamida;

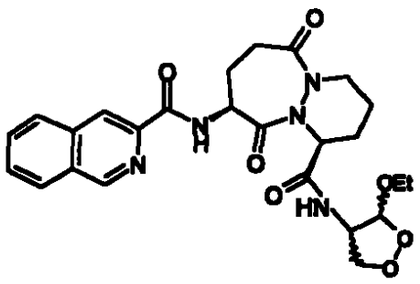
1-{2-fluoro-5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)bencenosulfonil}-3-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-indacen-4-il)-urea;

1-(4-cloro-2,6-diisopropil-fenil)-3-(2-fluoro-5-oxiranilbencenosulfonil)-urea;

1-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-3-(2-fluoro-5--oxiranilbencenosulfonil)-urea; y

3-[3-(1,2,3,5,6,7-hexahidro-s-indacen-4-il)-ureidosulfonil]-N-metil-bencenosulfonamida.

15. Una composición de acuerdo con la reivindicación 10, en la que el inhibidor de ICE es Vertex VX740, que tiene la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

RESUMEN

El invento se refiere a métodos y composiciones para tratar y prevenir estados morbosos mediados por la interleuquina 1 (Il-1). En los métodos y las composiciones se usa un polipéptido antagonista del receptor de la interleuquina 1 (Il-1ra), o una variante del mismo, en combinación con un agente no esteroide que inhibe el procesamiento y la liberación de Il-1.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Littman et al..

<120> TRATAMIENTO DE COMBINACION CON I1-1RA Y COMPUESTOS QUE INHIBEN EL PROCESAMIENTO Y LA LIBERACIÓN DE I1-1

<130> PC10502A

<140> 06/154,010

<141 > 2000-09-14 >

<160> 1

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 169

<212> PRT

<213> Humano

<400> 1

Met Arg Gly Thr Pro Gly Asp Ala Asp Gly Gly Gly Arg Ala Val Tyr
5 10 15

Gln Ser Met Cys Lys Pro Ile Thr Gly Thr Ile Asn Asp Leu Asn Gln
20 25 30

Gln Val Trp Thr Leu Gln Gly Gln Asn Leu Val Ala Val Pro Arg Ser
35 40 45

Asp Ser Val Thr Pro Val Thr Val Ala Val Ile Thr Cys Lys Tyr Pro
50 55 60

Glu Ala Leu Glu Gln Gly Arg Gly Asp Pro Ile Tyr Leu Gly Ile Gln
65 70 75 80

Asn Pr Glu Met Cys Leu Tyr Cys Glu Lys Val Gly Glu Gln Pro Thr

85 90 95

Leu Gln Leu Lys Glu Gln Lys Ile Met Asp Leu Tyr Gly Gln Pro Glu

100 105 110

Pro Val Lys Pro Phe Leu Phe Tyr Arg Ala Lys Thr Gly Arg Thr Ser

115 120 125

Thr Leu Glu Ser Val Ala Phe Pro Asp Trp Phe Ile Ala Ser Ser Lys

130 135 140

Arg Asp Gln Pro Ile Ile Leu Thr Ser Glu Leu Gly Lys Ser Tyr Asn

145 150 155 160

Thr Ala Phe Glu Leu Asn Ile Asn Asp

165

Nota
los folios

490 Tarjeta archivo propietarios
491 " " temático
fueron retirados para archivar.
Noviembre 20, 2000

488

EXTRACTO PARA PUBLICACION

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

(21) No. SOLICITUD:

(22) FECHA DE PRESENTACION:

(30) PRIORIDAD:

(31) No. DE SOLICITUD: 60/154,010

(32) FECHA DE PRESENTACION: 14-09-99

(33) PAIS: US

(51) INT. CL.

(71) SOLICITANTE : PFIZER PRODUCTS INC.

(72) INVENTOR/ES : BRUCE HENRY LITTMAN, THASIA LOUISE GOODWIN WOODWORTH, MARK ANTHONY DOMBROSKI.

(74) APODERADO: CARLOS R. OLARTE

(54) TITULO : TRATAMIENTO DE COMBINACION CON Il-1ra Y COMPUESTOS QUE INHIBEN EL PROCESAMIENTO Y LA LIBERACION DE Il-1.

(57) RESUMEN :

El invento se refiere a métodos y composiciones para tratar y prevenir estados morbosos mediados por la interleuquina 1 (Il-1). En los métodos y las composiciones se usa un polipéptido antagonista del receptor de la interleuquina 1 (Il-1era), o una variante del mismo, en combinación con un agente no esteroide que inhibe el procesamiento y la liberación de Il-1.

493

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00066043 00000000 Folios: 492
Fecha (AMD): 2000-09-05 18:59:56
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA

489

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCIÓN X **MODELO DE UTILIDAD** [ ]

- Nombre e identificación del Solicitante 1 [ ]
- Nombre e identificación del Inventor 1 [ ]
- Título o nombre de la Invención 1 [ ]
- Descripción 61 [ ]
- Reivindicaciones 469 [ ]
- Resumen 487 [ ]
- Comprobante de Pago 3 [ ]
- Poder, cuado proceda 4 [ ]
- Copia de la primera solicitud de patente, si reivindica prioridad, señalándola expresamente [ ]
- Firma del solicitante o apoderado 2 [ ]

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, cuado proceda [ ]
- Firma del solicitante o apoderado [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha:_____.

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

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-66883
Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

SI [ ] NO [x] **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 [x] NO [ ] **NO APLICABLE [ ] Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.**

SI [x] NO [ ] **NO APLICABLE [ ] Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).**

SI [ ] NO [x] **CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

BSERVACIONES : * Con el fin de reconocer personería al abogado que presenta la solicitud, es necesario que se allegue la sustitución del poder, otorgada por quien aparece como apoderado principal. Lo anterior de conformidad con el artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

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., 6 de septiembre del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.
202022

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES
1er EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE Nº 00 066.883
CONCEPTO TÉCNICO Nº 1869 **IPC:** A61K 31/18 // 31/17

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

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

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

Santa Fe de Bogotá, D.C.,
Noviembre 20, 2000

202007
EXAMINADOR TÉCNICO

492

Folio 496

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO	1869
EXPEDIENTE	00 066.883
IPC	A 61 K 31/18 // 31/17

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 compuestos inventados. Hacer la aclaración necesaria.

2. Debe adjuntarse el extracto para publicación con el resumen de lo *más característico de los compuestos inventados.*

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 debido resumen.

5. Y de acuerdo conb la modificación hecha en el título, adjuntar la tarjeta del archivo de propietarios debidamente diligenciada.

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES 202007	JEFE DIVISIÓN *NUEVAS CREACIONES*	Santa Fe de Bogotá, D.C. *Noviembre 21 del 2000*

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

497
193

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-66883

AUTO 3181

DISPONE

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

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

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE
Dado en Bogotá D.C., a los 21 NOV. 2000

EL JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Bogotá D.C. 23 NOV 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI____ NO____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

202022

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia