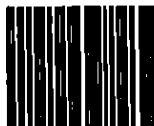


PETITORIO

Industria y Comercio
NACIONALMENTE PROTEGIDA



01 19886

Suplenente de la Ley de Patentes
Adiccion: 0.219555 (Código)
Fecha (UTC): 2001-03-12 13:30:56
Transito : 622 PATENTES D : REGISTRADO/ 411 EXAMINADO
Dependencia: 2020 DIVISION DE MARCAS Y DISEÑOS

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE 2000-3

①

SOLICITUD DE :

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION ✓

Dirección: Filadelfia, Pennsylvania, E.U.A. ✓

Teléfono:

Fax:

E-mail:

Domicilio: Filadelfia, Pennsylvania, E.U.A. ✓

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: GERMAN CASTILLO GRAU ✓

Dirección: Carrera 13 No.37-43, P.12

Teléfono: 2857460

Fax: 2859267

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número 17'017.671 TP 2978

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: Katherine Lousia WIDOWSON ✓
Q1 JIN

Dirección:

Teléfono:

Fax:

E-mail:

Domicilio: King of Prussia, Pennsylvania, E.U.A. ✓
King of Prussia, Pennsylvania, E.U.A.

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número

⑤ Título (54)

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE LA IL-8 ✓

⑥ Clasificación Internacional (51)

A61K 31/27

⑦ Prioridad

SI ☒

NO ☐

(33) País de Origen

E.U.A.

(32) Fecha

Marzo 10/2000 ✓

(31) Número de Solicitud

60/188.410

Fuente : Convención de París.

⑧ Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los:

6 meses ☐

12 meses ☐

18 meses ☐

Otro ☐

⑨ Comprobante de pago No. 16510/511

Fecha

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

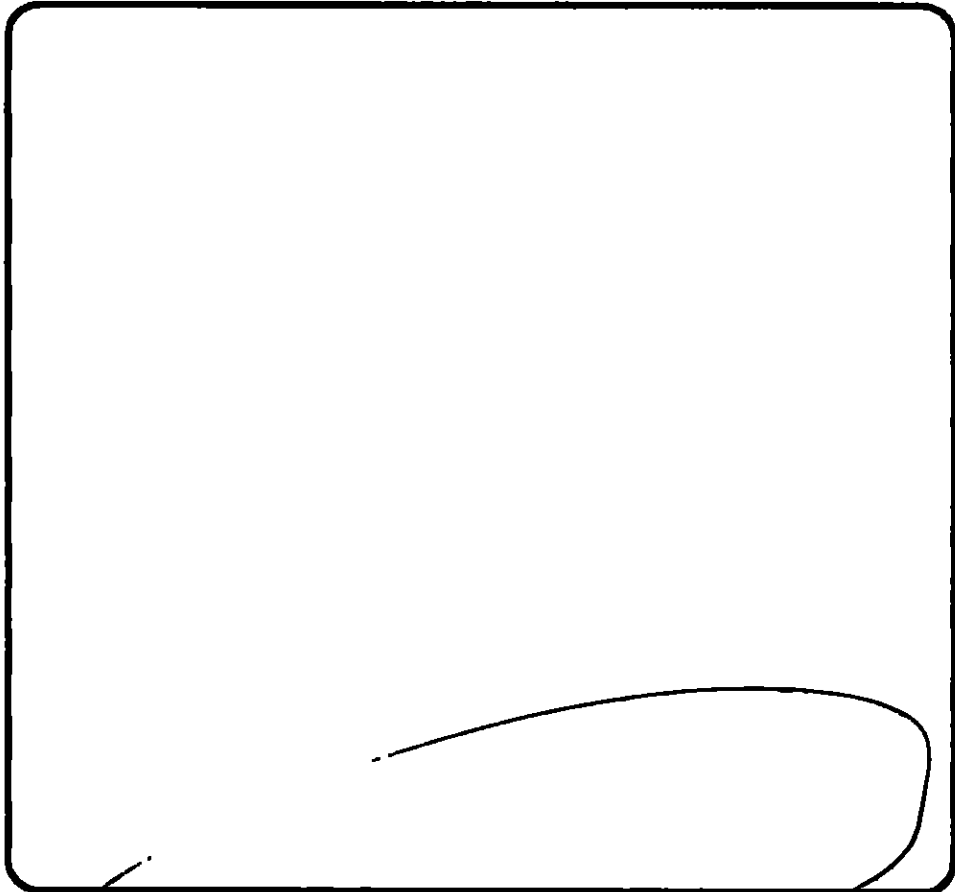
10

ANEXOS

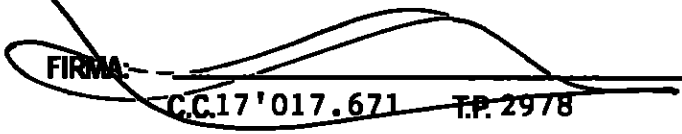
- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. PODER No. 15.479
- ☐ Copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Descripción de la invención.
- ☒ Una o más reivindicaciones.
- ☒ Dibujos y/o planos necesarios
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

NOMBRE: GERMAN CASTILLO GRAUFIRMA: 

C.C.17'017.671 T.P. 2978

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 16,510
FECHA : MARZO 12 DE 2001

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación : 01019606 20000000 Folios: 50
Fecha (VCD): 2001-03-12 15:36:50
Trámite : 032 PATENTES D 1 REGISTRO 411 PRESENCIA:
Dependencia: 2002 DIVISION DE ALEJOS CREDITICIOS

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

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CASTILLO GRAU Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	2544179	12/03/2001	456,640.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	356,640.00
	TOTAL :	\$ 356,640.00

SON: TRESCIENTOS CINCUENTA Y SEIS MIL SEISCIENTOS CUARENTA PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
e-mail: Info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia



4

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

Radicación : 63019606

Folios: 63

Fecha (G2): 25/03-03-12 15:36:58

Trámite : G22 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 16,511
FECHA : MARZO 12 DE 2001

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CASTILLO GRAU Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	2544179	12/03/2001	456,640.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU	100,000.00
		TOTAL :	\$ 1,000.00

SON: CIENTO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
e-mail: Info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE LA IL-8**CAMPO DE LA INVENCION**

Esta invención se refiere a nuevos compuestos de difenilurea sustituidos con sulfonamidas, a composiciones farmacéuticas, procedimientos para su preparación, y a su uso para tratar enfermedades mediadas por IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 y ENA-78.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Se han aplicado muchos nombres diferentes a la interleuquina-8 (IL-8), tal como atractor de neutrófilos/proteína de activación-1 (NAP-1), factor quimotáctico de neutrófilos derivado de monocitos (MDNCF), factor activante de neutrófilos (NAF) y factor quimotáctico de los linfocitos de las células T. La interleuquina-8 es un agente quemoatractor de neutrófilos, basófilos y una subserie de células T. Es producida por una mayoría de células nucleadas que incluyen macrófagos, fibroblastos, células endoteliales y epiteliales expuestas a TNF, IL-1 α , IL-1 β , o LPS, y por los neutrófilos en sí mismos cuando se exponen a LPS o factores quimotácticos tales como FMLP. M. Baggiolini et al., J. Clin. Invest., 84, 1045 (1989); J. Schroeder et al., J. Immunol., 139, 3474 (1987) y J. Immunol., 144, 2223 (1990); Strieter et al., Science, 243, 1467 (1989) y J. Biol. Chem., 264, 10621 (1989); Cassatella et al., J. Immunol., 148, 3216 (1992).

GRO α , GRO β , GRO γ y NAP-2 también pertenecen a la familia de la quemoquina. Como la IL-8 estas quemoquinas también han sido denominadas por diferentes nombres. Por ejemplo, a GRO α , β , y γ se las ha denominado MGS α , β y γ , respectivamente (actividad estimulante del crecimiento de los melanomas), véase Richmond et al., J. Cell Physiology, 129, 375 (1986) y Chang et al., J. Immunol. 148, 451 (1992). Todas las quemoquinas de la familia α que poseen el motivo ELR que precede directamente al motivo CXC se enlazan al receptor de la IL-8 B (CXCR2).

IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 y ENA-78 estimulan un número de funciones in vitro. Todas ellas han mostrado que tienen propiedades quemoattractoras de los neutrófilos, mientras que IL-8 y GRO α han demostrado actividad quemotáctica basófila y para los linfocitos T. Además, IL-8 puede inducir la liberación de la histamina de los basófilos tanto a partir de individuos normales como atópicos. Además, IL-8 y GRO α inducen la liberación de enzimas lisosomales y la aceleración del ritmo respiratorio de los neutrófilos. IL-8 también ha mostrado que aumenta la expresión superficial de Mac-1 (CD11b/CD18) en neutrófilos sin la síntesis de nuevas proteínas. Esto puede contribuir a acrecentar la adhesión de los neutrófilos a las células endoteliales vasculares. Muchas enfermedades conocidas se caracterizan por la infiltración masiva de neutrófilos. Ya que IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ y NAP-2 promueven la acumulación y activación de los neutrófilos, estas quemoquinas han estado implicadas en una amplia variedad de trastornos inflamatorios crónicos y agudos que incluyen la psoriasis y la artritis reumatoide, Baggiolini et al., FEBS Lett. 307, 97 (1992); Miller et al., Crit. Rev. Immunol., 12, 17 (1992); Oppenheim et al., Annu. Rev. Immunol., 9, 617 (1991); Seitz et al., J. Clin. Invest., 87, 463 (1991); Miller et al., Am. Rev. Respir. Dis., 146, 427 (1992); Donnelly et al., Lancet 341, 643 (1993). Además, las quemoquinas ELR (las que contienen el motivo ELR de aminoácidos justo antes del motivo CXC) también han estado implicadas en la angiostasis, Strieter et al., Science, 258, 1978 (1992).

In vitro, IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ y NAP-2 inducen cambios en la forma de los neutrófilos, quemotaxis, liberación de gránulos y aceleración del ritmo respiratorio, enlazándose a y activando los receptores de la transmembrana siete, familia ligada a la proteína G, en particular enlazándose a los receptores de la IL-8, más especialmente al receptor de la IL-8 β (CXCR2). Thomas et al., J. Biol. Chem. 266, 14839 (1991); y Holmes et al., Science 253, 1278

(1991). El desarrollo de pequeñas moléculas antagonistas no peptídicas para miembros de esta familia de receptores tiene precedentes. Para una revisión véase R. Freidinger en: Progress in Drug Research, vol. 40, pp. 33-98, Birkhauser Verlag, Basel 1993. Por lo tanto, el receptor de la IL-8 representa un objetivo prometedor para el desarrollo de nuevos agentes antiinflamatorios.

Se han caracterizado dos receptores de alta afinidad de la IL-8 de los seres humanos (77% de homología): IL-8R α , que sólo se enlaza a la IL-8 con alta afinidad, e IL-8R β , que tiene alta afinidad por IL-8 así como por GRO α , GRO β , GRO γ y NAP-2. Véase Holmes et al., anteriormente; Murphy et al., Science 253, 1280 (1991); Lee et al., J. Biol. Chem., 267, 16283 (1992); LaRosa et al., J. Biol. Chem., 267, 25402 (1992); y Gayle et al., J. Biol. Chem. 268, 7283 (1993).

En este campo existe necesidad de un tratamiento de compuestos que sean capaces de enlazarse al receptor IL-8 α o al receptor IL-8 β . Por lo tanto, Las condiciones asociadas con un aumento de la producción de IL-8 (que es responsable de la quimotaxis de los neutrófilos y de subseries de células T en el sitio antiinflamatorio) se verían beneficiadas por compuestos que sean inhibidores del enlace al receptor de la IL-8.

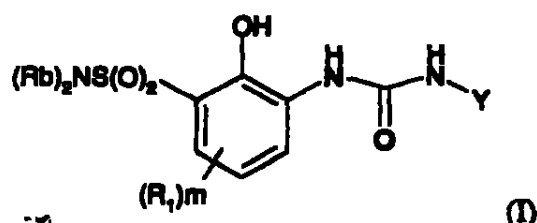
SUMARIO DE LA INVENCION

Esta invención proporciona un método para tratar una enfermedad mediada por una quemoquina, en el que la quemoquina es una que se enlaza a un receptor IL-8 α o β , método que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En particular, la quemoquina es IL-8.

Esta invención también se refiere a un método de inhibir el enlace de la IL-8 a sus receptores en un mamífero que lo necesite, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I).

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

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



en la que

- R_b se selecciona independientemente del grupo que consta de hidrógeno, NR_6R_7 , OH, OR_a , alquilo de C_{1-5} , arilo, aril-alquilo de C_{1-4} , aril-alquenilo de C_{2-4} , cicloalquilo, cicloalquilo-alquilo de C_{1-5} , heteroarilo, heteroaril-alquilo de C_{1-4} , heteroaril-alquenilo de C_{2-4} , heterocíclico, heterocíclico-alquilo de C_{1-4} y un resto heterocíclico-alquenilo de C_{2-4} , restos todos que pueden estar opcionalmente sustituidos de una a tres veces independientemente por un sustituyente seleccionado del grupo que consta de halógeno, nitro, alquilo de C_{1-4} halosustituido, alquilo de C_{1-4} , amino, amina mono- o di-alquilo de C_{1-4} sustituida, OR_a , $C(O)R_a$, $NR_aC(O)OR_a$, $OC(O)NR_6R_7$, hidroxilo, $NR_9C(O)R_a$, $S(O)_m \cdot R_a$, $C(O)NR_6R_7$, $C(O)OH$, $C(O)OR_a$, $S(O)_2NR_6R_7$ y $NHS(O)_2R_a$; o los dos sustituyentes R_b se unen para formar un anillo de 3-10 miembros, opcionalmente sustituido y que contiene, además de carbono, independientemente, de 1 a 3 restos opcionalmente sustituidos seleccionados del grupo que consta de NR_a , O, S, SO y SO_2 ; R_a se selecciona del grupo que consta de alquilo, arilo, aril-alquilo de C_{1-4} , heteroarilo, heteroaril-alquilo de C_{1-4} , heterocíclico, $COOR_a$, y un resto heterocíclico-alquilo de C_{2-4} , restos todos que pueden estar opcionalmente sustituidos;

- m es un número entero que tiene un valor de 1 a 3;
 m' es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 ó 2;
- n es un número entero que tiene un valor de 1 a 3;
- 5 q es 0, o un número entero que tiene un valor de 1 a 10;
- t es 0, o un número entero que tiene un valor de 1 ó 2;
- s es un número entero que tiene un valor de 1 a 3;
- 10 R₁ se selecciona independientemente del grupo que consta de hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo de C₁₋₁₀, alquilo de C₁₋₁₀ halosustituido, alquenilo de C₂₋₁₀, alcoxi de C₁₋₁₀, alcoxi de C₁₋₁₀ halosustituido, azida, S(O)_tR₄, (CR₈R₈)_qS(O)_tR₄, hidroxil, alquilo de C₁₋₄ hidroxil sustituido,
- 15 arilo, aril-alquilo de C₁₋₄, aril-alquenilo de C₂₋₁₀, ariloxil; aril-alquilo de C₁₋₄, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroaril-alquenilo de C₂₋₁₀, heteroaril-alquilo de C₁₋₄, heterocíclico, heterocíclico-alquilo de C₁₋₄, heterocíclico-alquilo de C₁₋₄, heterocíclico-alquenilo de C₂₋₁₀,
- 20 (CR₈R₈)_qNR₄R₅, (CR₈R₈)_qC(O)NR₄R₅, alquenilo de C₂₋₁₀C(O)NR₄R₅, (CR₈R₈)_qC(O)NR₄R₁₀, S(O)₃R₈, (CR₈R₈)_qC(O)R₁₁, alquenilo de C₂₋₁₀C(O)R₁₁, alquenilo de C₂₋₁₀C(O)OR₁₁, (CR₈R₈)_qC(O)OR₁₁, (CR₈R₈)_qOC(O)R₁₁, (CR₈R₈)_qNR₄C(O)R₁₁, (CR₈R₈)_qC(NR₄)NR₄R₅, (CR₈R₈)_qNR₄C(NR₅)R₁₁, (CR₈R₈)_qNHS(O)₂R₁₃, y (CR₈R₈)_qS(O)₂NR₄R₅;
- 25 o dos restos R₁ conjuntamente pueden formar O-(CH₂)_mO o un anillo saturado o insaturado de 5 a 6 miembros, tal que los restos alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heterocíclico pueden estar opcionalmente sustituidos;
- R₄ y R₅ se seleccionan independientemente del grupo
- 30 que consta de hidrógeno, alquilo de C₁₋₄ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo de C₁₋₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo de C₁₋₄ opcionalmente sustituido, heterocíclico; y heterocíclico-alquilo de C₁₋₄, o R₄
- 35 y R₅ junto con el nitrógeno al están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros que opcionalmente puede comprender un heteroátomo adicional seleccionado de O, N y S;

R₆ y R₇ se seleccionan independientemente del grupo que consta de hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, heteroarilo, arilo, alquilarilo y alquilo de C₁₋₄-heteroalquilo; o R₆ y R₇ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros, anillo que opcionalmente puede contener un heteroátomo adicional que se selecciona del grupo que consta de oxígeno, nitrógeno o azufre, y anillo que puede estar opcionalmente sustituido;

Y se selecciona del grupo que consta de furano, tiofeno, pirrol, oxazol, imidazol, tiazol, pirazol, isooxazol, isotiazol, 1,2,3- o 1,2,4-oxadiazol, 1,2,3- o 1,2,4-triazol, 1,2,3- o 1,2,4-tiadiazol, piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, 1,3,5- o 1,2,3- o 1,2,4-triazina, 1,2,4,5-tetrazina, indol, benzofurano, imidazol, benzimidazol, benzotiazol, quinolina, isoquinolina, cinolina, ftalazina, quinazolina y quinoxalina, restos todos que pueden estar 1-3 veces sustituidos con R₁;

R₈ es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄;

R₉ es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄;

R₁₀ es alquilo de C₁₋₁₀ C(O)₂R₈;

R₁₁ se selecciona del grupo que consta de hidrógeno, alquilo de C₁₋₄ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo de C₁₋₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo de C₁₋₄ opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido; y heterocíclico-alquilo de C₁₋₄ opcionalmente sustituido; y

R₁₂ se selecciona del grupo que consta de alquilo de C₁₋₄, arilo, aril-alquilo de C₁₋₄, heteroarilo, heteroaril-alquilo de C₁₋₄, heterocíclico y heterocíclico-alquilo de C₁₋₄;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Los compuestos de fórmula (I) también se pueden usar en asociación con el tratamiento veterinario de mamíferos, diferentes de los seres humanos, que necesitan de la inhi-

bición de la IL-8 o de otras quemoquinas que se enlazan a los receptores IL-8 α y β . Las enfermedades mediadas por la quemoquinas, terapéutica o profilácticamente, a tratar en animales incluyen las enfermedades tales como las especificadas en esta memoria en la sección de métodos de tratamiento.

Convenientemente, R_b se selecciona independientemente de hidrógeno, NR_6R_7 , OH, OR_a , alquilo de C_{1-4} , arilo, aril-alquilo de C_{1-4} , aril-alquenilo de C_{2-4} , heteroarilo, heteroaril-alquilo de C_{1-4} , heteroaril-alquenilo de C_{2-4} , heterocíclico, heterocíclico-alquilo de C_{1-4} , o un resto heterocíclico-alquenilo de C_{2-4} , restos todos que pueden estar opcionalmente sustituidos de una a tres veces independientemente por halógeno, nitro, alquilo de C_{1-4} halosustituido, alquilo de C_{1-4} , amino, amina mono- o di-alquilo de C_{1-4} sustituida, cicloalquilo, cicloalquilo-alquilo de C_{1-5} , OR_a , $C(O)R_a$, $NR_aC(O)OR_a$, $OC(O)NR_6R_7$, ariloxi, ariloxi de C_{1-4} , hidroxí, alcoxi de C_{1-4} , $NR_3C(O)R_a$, $S(O)_mR_a$, $C(O)NR_6R_7$, $C(O)OH$, $C(O)OR_a$, $S(O)_2NR_6R_7$ y $NHS(O)_2R_a$. Alternativamente, los dos sustituyentes R_b pueden unirse para formar un anillo de 3-10 miembros, opcionalmente sustituido y que contiene, además de carbono, independientemente, de 1 a 3 restos NR_a , O, S, SO y SO_2 que pueden estar opcionalmente sustituidos.

Convenientemente, R_a es un alquilo, arilo, aril-alquilo de C_{1-4} , heteroarilo, heteroaril-alquilo de C_{1-4} , heterocíclico, o un resto heterocíclico-alquilo de C_{2-4} , restos todos que pueden estar opcionalmente sustituidos.

Convenientemente, R_1 se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo de C_{1-10} halosustituido, tal como CF_3 , alquilo de C_{1-10} , tal como metilo, etilo, isopropilo o n-propilo, alquenilo de C_{2-10} , alcoxi de C_{1-10} , tal como metoxi o etoxi, alcoxi de C_{1-10} halosustituido, tal como trifluorometoxi, azida, $(CR_6R_8)_tS(O)_tR_4$, en el que t es 0, 1 ó 2, hidroxí, hidroxí-alquilo de C_{1-4} , tal como metanol o etanol, arilo, tal como fenilo o naftilo, aril-alquilo de C_{1-4} , tal como bencilo, arilo, tal como fenilo o naftilo, aril-alquilo de C_{1-4} , tal como bencilo, ari-

loxi, tal como fenoxi, aril-alquiloxi de C₁₋₄, tal como ben-
 ciloxi, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroaril-
 alquiloxi de C₁₋₄, aril-alquenilo de C₂₋₁₀, heteroaril-
 alquenilo de C₂₋₁₀, heterocíclico-alquenilo de C₂₋₁₀,
 5 (CR₈R₈)_qNR₄R₅, alquenilo de C₂₋₁₀C(O)NR₄R₅, (CR₈R₈)_qC(O)NR₄R₅,
 (CR₈R₈)_qC(O)NR₄R₁₀, S(O)₃H, S(O)₃R₈, (CR₈R₈)_qC(O)R₁₁, alquenilo
 de C₂₋₁₀C(O)R₁₁, alquenilo de C₂₋₁₀C(O)OR₁₁, (CR₈R₈)_qC(O)R₁₁,
 (CR₈R₈)_qC(O)OR₁₁, (CR₈R₈)_qOC(O)R₁₁, (CR₈R₈)_qC(O)NR₄C(O)R₁₁,
 (CR₈R₈)_qC(NR₄)NR₄R₅, (CR₈R₈)_qNR₄C(NR₅)R₁₁, (CR₈R₈)_qNHS(O)₂R₁₃, y
 10 (CR₈R₈)_qS(O)₂NR₄R₅. Todos los restos que contienen arilo,
 heteroarilo y heterocíclico pueden estar opcionalmente sus-
 tituidos como se define más adelante en esta memoria.

Para el uso de esta memoria, la expresión "restos que
 contienen arilo, heteroarilo y heterocíclico" se refiere
 15 tanto al anillo como a los anillos de alquilo, o si están
 incluidos, los anillos de alquenilo, tales como anillos de
 arilo, arilalquilo y arilalquenilo. Los términos "restos" y
 "anillos" se pueden usar intercambiabilmente a lo largo de
 toda la memoria.

20 Convenientemente, R₄ y R₅ son independientemente hi-
 drógeno, alquilo de C₁₋₄ opcionalmente sustituido, arilo op-
 cionalmente sustituido, aril-alquilo de C₁₋₄ opcionalmente
 sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroa-
 ril-alquilo de C₁₋₄ opcionalmente sustituido, heterocíclico,
 25 heterocíclico-alquilo de C₁₋₄, o R₄ y R₅ junto con el nitró-
 geno al están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros que
 opcionalmente puede comprender un heteroátomo adicional se-
 leccionado de O, N y S;

30 Convenientemente, R₈ es independientemente hidrógeno o
 alquilo de C₁₋₄.

Convenientemente, R₉ es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄.

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

35 Convenientemente, R₁₀ es alquilo de C₁₋₁₀C(O)₂R₈, tal
 como CH₂C(O)₂H o CH₂C(O)₂CH₃.

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

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

Convenientemente, R_{13} es alquilo de C_{1-4} , arilo, aril-alquilo, heteroarilo, heteroaril-alquilo de C_{1-4} , heterocíclico o heterocíclico-alquilo de C_{1-4} , en los que todos los
10 restos que contienen arilo, heteroarilo y heterocíclico pueden estar todos opcionalmente sustituidos.

Convenientemente, Y es furano, tiofeno, pirrol, oxazol, imidazol, tiazol, pirazol, isooxazol, isotiazol, 1,2,3- o 1,2,4-oxadiazol, 1,2,3- o 1,2,4-triazol, 1,2,3- o
15 1,2,4-tiadiazol, piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, 1,3,5- o 1,2,3- o 1,2,4-triazina, 1,2,4,5-tetrazina, indol, benzofurano, indazol, benzimidazol, benzotiazol, quinolina, isoquinolina, cinolina, ftalazina, quinazolina y quinoxalina, restos todos que pueden estar 1-3 veces susti-
20 tuidos con R_1 , alquenoilo de $C_{2-10}C(O)OR_{11}$, $(CR_8R_9)_qC(O)OR_{12}$, $(CR_8R_9)_qOC(O)R_{11}$, $(CR_8R_9)_qC(NR_4)NR_4R_5$, $(CR_8R_9)_qNR_4C(NR_5)R_{11}$, $(CR_8R_9)_qNR_4C(O)R_{11}$, $(CR_8R_9)_qNHS(O)_2R_{11}$, o $(CR_8R_9)_qS(O)_2NR_4R_5$; o dos restos Y conjuntamente pueden formar $O-(CH_2)_s-O$ o un anillo saturado o insaturado de 5 a 6 miembros. Los restos
25 que contienen arilo, heteroarilo o heterocíclico anteriormente indicados pueden estar todos opcionalmente sustituidos como se define en esta memoria.

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

Convenientemente, R_4 es un alquilo, arilo, aril-alquilo de C_{1-4} , heteroarilo, heteroaril-alquilo de C_{1-4} , heterocíclico, o un heterocíclico-alquilo de C_{1-4} , en el que todos estos restos pueden estar todos opcionalmente susti-
30 tuidos.

Tal y como se usa en esta memoria, "opcionalmente sustituido", a menos que se defina específicamente, quiere decir grupos tales como halógeno, tal como flúor, cloro, bro-
35

mo o yodo, hidroxí, alquilo de C₁₋₁₀ hidroxisustituido, alcoxi de C₁₋₁₀, tal como metoxi o etoxi, S(O)_m-alquilo de C₁₋₁₀, en el que m' es 0, 1 ó 2, tal como metiltio, metilsulfonilo o metilsulfonilo, amino, amino mono & di-sustituido, tal como el grupo NR₄R₅, NHC(O)R₄, C(O)NR₄R₅, C(O)OH, S(O)₂NR₄R₅, NHS(O)₂R₂₀, alquilo de C₁₋₁₀, tal como metilo, etilo, isopropilo o t-butilo, alquilo de C₁₋₁₀ halosustituido, tal como CF₃, un arilo opcionalmente sustituido, tal como fenilo, o un arilalquilo opcionalmente sustituido, tal como bencilo o fenetilo, heterocíclico opcionalmente sustituido, heterocíclico alquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo opcionalmente sustituido en los estos restos arilo, heteroarilo o heterocíclico pueden estar una o dos veces sustituidos por halógeno, hidroxí, alquilo hidroxí-sustituido, alcoxi de C₁₋₁₀, S(O)_m-alquilo de C₁₋₁₀, amino, alquilo mono & di-sustituido-amino, tal como el grupo NR₄R₅, alquilo de C₁₋₁₀, o alquilo de C₁₋₁₀ halosustituido, tal como CF₃.

Convenientemente R₂₀ es alquilo de C₁₋₄, arilo aril-alquilo de C₁₋₄, heteroarilo, heteroaril-alquilo de C₁₋₄, heterocíclico o heterocíclico-alquilo de C₁₋₄.

Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas son bien conocidas por los expertos en la técnica e incluyen sales básicas de ácidos orgánicos e inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido acético, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido fenilacético y ácido mandélico. Además, también se pueden formar sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) con un cation farmacéuticamente aceptable. Los cationes farmacéuticamente aceptables adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen cationes alcalinos y alcalinotérreos, amonio y amonio cuaternario.

Tal y como se usan en esta memoria, los siguientes términos se refieren a:

- "halo" - todos los halógenos, esto es, cloro, fluoro, bromo y yodo.
- 5 • "alquilo de C₁₋₁₀" a "alquilo" - restos tanto de cadena lineal como ramificada de 1 a 10 átomos de carbono, a menos que la longitud de cadena esté de otra manera limitada, que incluyen, pero no están limitados a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, 10 n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo y semejantes.
- "cicloalquilo" se usa en esta memoria para indicar un resto cíclico, preferiblemente de 3 a 8 átomos de carbono, que incluye pero no está limitado a, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo y semejantes.
- 15 • "alquenilo" se usa en esta memoria en todos los casos quiere decir un resto de cadena lineal o ramificada de 2-10 átomos de carbono, a menos que la longitud de cadena esté limitada, que incluye, pero no está limitado a, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo y semejantes.
- 20 • "arilo" - fenilo y naftilo;
- 25 • "heteroarilo" (por sí mismo o en cualquier combinación, tal como "heteroariloxi", o "heteroaril-alquilo") - un sistema de anillos aromáticos de 5-10 miembros en el que uno o más anillos contienen uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consta de N, O ó S, tal como, pero no limitándose a, pirrol, pirazol, furano, tiofeno, quinolina, 30 isoquinolina, quinazolinilo, piridina, pirimidina, oxazol, tetrazol, tiazol, tiadiazol, triazol, imidazol o benzimidazol.
- 35 • "heterocíclico" (por sí mismo o en cualquier combinación, tal como "heterociclicicalquilo") - un sis-

- tema de anillos saturados o parcialmente insaturados de 4-10 miembros en el que uno o más anillos contienen uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consta de N, O ó S; tal como, pero no limitándose a, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tetrahidropirano, tiomorfolina, o imidazolina. Además, el azufre puede estar opcionalmente oxidado a la sulfona o el sulfóxido.
- "aril-alquilo" o "heteroaril-alquilo" o "heterociclicalquilo" se usa en esta memoria para indicar, a menos que se indique lo contrario, alquilo de C₁₋₁₀, como se definió anteriormente, unido a un resto arilo, heteroarilo o heterocíclico, que también se definieron en esta memoria.
 - "sulfinilo" - el óxido S(O) del correspondiente sulfuro, el término "tio" se refiere al sulfuro, y el término "sulfonilo" se refiere al resto S(O)₂ completamente oxidado.
 - "en el que dos restos R₁ pueden formar conjuntamente un anillo saturado o insaturado de 5 ó 6 miembros" se usa en esta memoria para indicar la formación de un sistema de anillos aromáticos, tal como naftaleno, o es un resto fenilo que tiene unido un anillo parcialmente insaturado o saturado de 6 miembros tal como cicloalqueno de C₆, es decir hexeno, o un resto cicloalqueno de C₅, tal como ciclopenteno.

Compuestos ilustrativos de fórmula (I) incluyen:

- N-(3-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-(piridin-2-il)urea;
- N-(3-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-(2-cloro-piridin-3-il)urea;
- N-(3-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-5-il)urea;
- N-(3-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-(1,3-dimetilpirazol-5-il)urea;

N-(3-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-(1-metilpirazol-5-il)urea; y

N-(3-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-(2-metilpiridin-3-il)urea.

5 N-(3-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)urea;

N-(3-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-(1-N-óxido-piridin-3-il)urea;

10 N-(3-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-(2-cloro-1-N-óxido-piridin-3-il)urea;

N-(3-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-(3-benziloxitieno[2,3-b]piridin-2-il)urea;

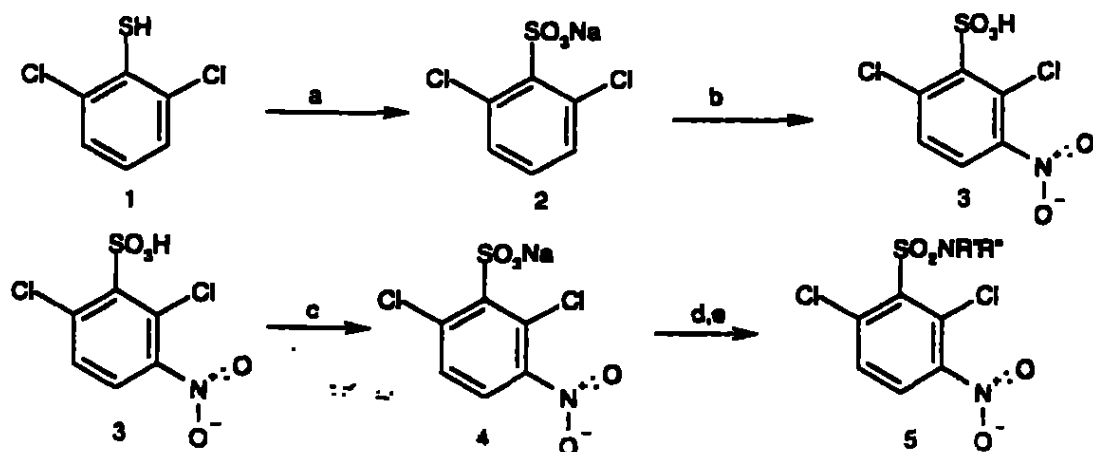
N-(3-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-(3-metilisoxazol-4-il)urea; y

15 N-(3-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-(5-metilisoxazol-4-il)urea.

METODOS DE PREPARACION

Los compuestos de fórmula (I) se pueden obtener aplicando procedimientos sintéticos, algunos de los cuales se ilustran en los esquemas de más adelante. La síntesis proporcionada en estos esquemas es aplicable para la producción de compuestos de fórmula (I) que tienen una variedad de grupos R, R₁ y Z diferentes que se hacen reaccionar, empleando sustituyentes opcionales que están adecuadamente protegidos, para lograr compatibilidad con las reacciones delineadas en los mismos. La desprotección subsiguiente, en esos casos, da entonces compuestos de la naturaleza generalmente descrita. Una vez se ha establecido el núcleo de urea se pueden preparar más compuestos de esta fórmula aplicando técnicas estándar para la interconversión de grupos funcionales, bien conocidas en la técnica

Esquema 1



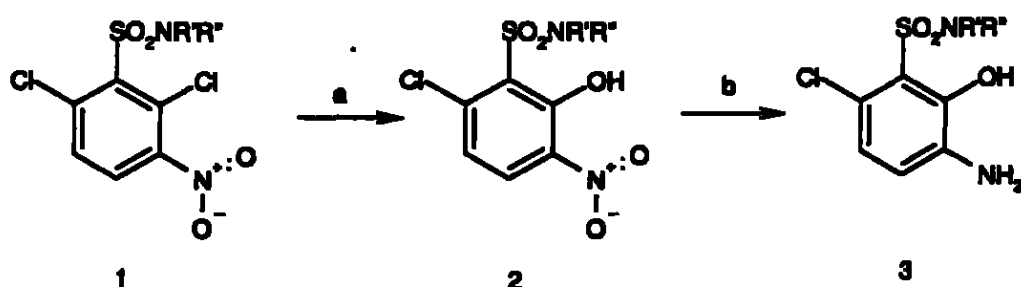
a) i) NCS, AcOH, H₂O ii) NaOH MeOH b) H₂SO₄, HNO₃ c) NaOH MeOH d) PCl₅, POCl₃ e) NHR'R'', Et₃N, CH₂Cl₂

La ruta a la 2,4-diclorosulfonamida 5 del esquema 1 se delinea anteriormente, en la que el 2,6-diclorotiol comercialmente disponible se puede oxidar al haluro de sulfonilo usando un agente halogenante tal como NCS, NBS, cloro o bromo en presencia de un disolvente prótico tal como un alcohol, ácido acético o agua. El haluro de sulfonilo se puede hidrolizar usando un hidróxido metálico tal como hidróxido de sodio o de potasio para formar la correspondiente sal del ácido sulfónico. La sal del ácido sulfónico se puede a continuación nitrar en condiciones de nitración tales como con ácido nítrico en un disolvente de un ácido fuerte tal como ácido sulfúrico para formar el ácido nitrofenilsulfónico 3 del esquema 1. El ácido nitrofenilsulfónico 3 del esquema 1 se puede convertir a la sulfonamida 5 del esquema 1 usando un procedimiento de tres etapas que supone la formación de la sal metálica usando una base tal como hidróxido de sodio, hidruro de sodio o carbonato de sodio para formar el compuesto 4 del esquema 1. La sal del ácido sulfónico se convierte a continuación en el cloruro de sulfonilo usando PCl₅ con POCl₃ como disolvente. El cloruro de sulfonilo se puede convertir a continuación en la corres-

10

20

Esquema 2



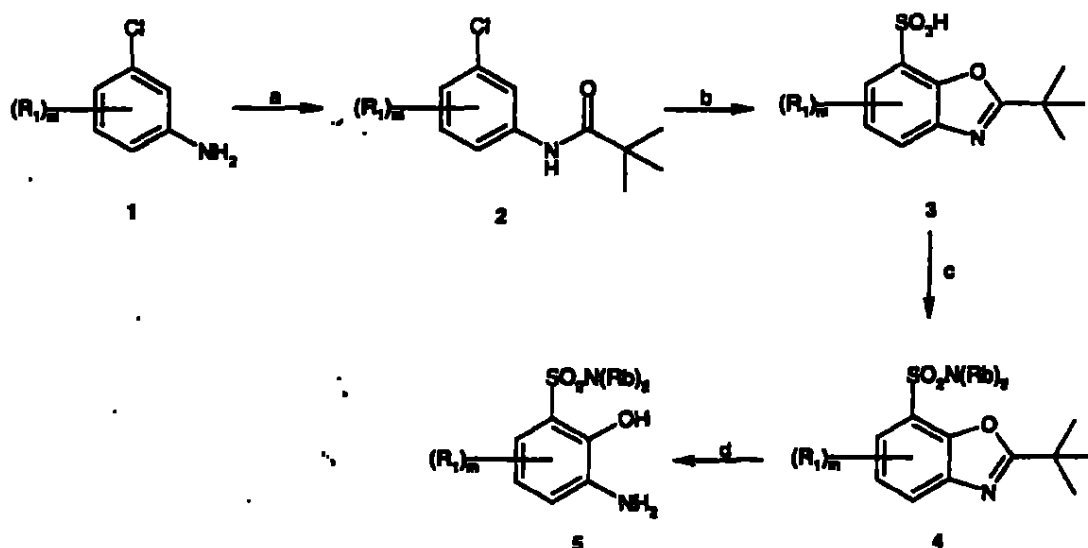
a) NaH, H₂O, THF b) Pd/C, H₂, EtOAc

Si la hidroxianilina deseada 3 del esquema 2 no está comercialmente disponible se puede preparar como se delinea en el esquema 3. Las 3-cloroanilinas 1 comercialmente disponibles se pueden convertir en la amida 2 usando condiciones estándar bien conocidas en la técnica tal como cloruro de pivaloilo y trietilamina en un disolvente orgánico adecuado tal como cloruro de metileno. La amida 2 se puede convertir en el benzoxazol 3 usando una cantidad en exceso de una base fuerte tal como butil-litio en un disolvente orgánico adecuado tal como THF a temperaturas de reacción reducidas (-20 a -40°C) seguido por una rápida parada de la reacción con gas dióxido de azufre. El ácido sulfónico 3 se puede convertir en la sulfonamida 4 usando el compuesto intermedio cloruro de sulfurilo. El cloruro de sulfonilo se puede obtener a partir del ácido sulfónico 3 usando condiciones estándar bien conocidas en la técnica, tales como cloruro de sulfurilo en un disolvente orgánico adecuado tal como cloruro de metileno. El cloruro de sulfonilo intermedio se puede transformar en la sulfonamida 4 usando condiciones estándar bien conocidas en la técnica haciéndolo reaccionar con la amina $\text{HN}(\text{R}_b)_2$ en presencia de una base tipo amina adecuada, tal como trietilamina, en un disolvente orgánico adecuado, tal como cloruro de metileno. La fenolanilina 5 deseada se puede obtener a partir del benzoxazol 4 usando condiciones estándar de hidrólisis bien conocidas en la técnica, tales como ácido sulfúrico en agua y calentamiento a 85°C.

30

35

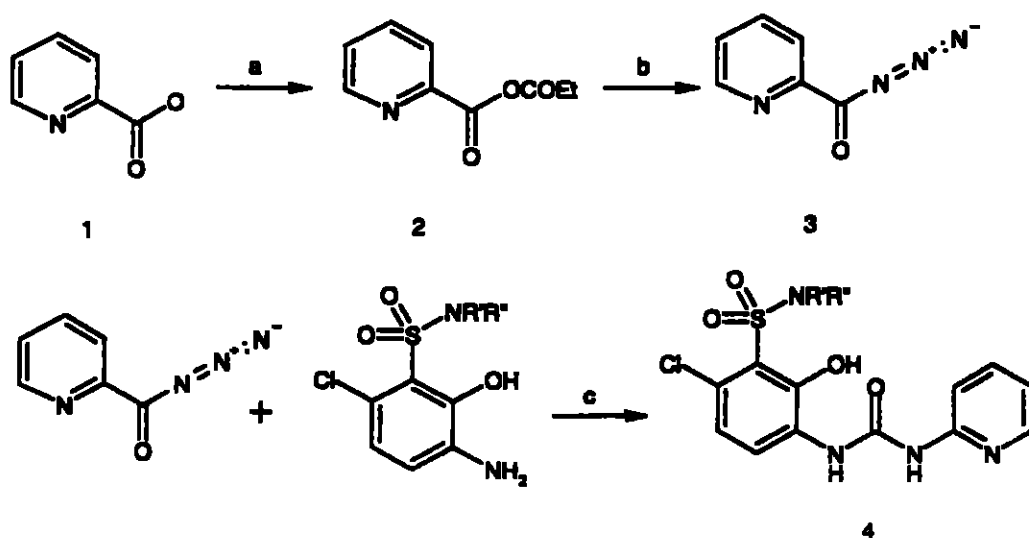
Esquema 3



a) PivCl, TEA; b) i. $n\text{-BuLi}$ (2 eq.), -40°C , THF, ii. SO_2 ; c) i. SO_2Cl_2 , ii. $\text{HN}(\text{R}_2)_2$, TEA; d) H_2SO_4 , H_2O

La urea se puede formar por acoplamiento del isocianato heterocíclico con la hidroxianilina deseada. Si el isocianato heterocíclico deseado es inestable como el 2-piridil-isocianato, el isocianato se genera en presencia de hidroanilina premezclando la acilazida con hidroxianilina y atrapando el isocianato heterocíclico in situ. La acilazida se puede generar tratando el carboxi heterocíclico con DPPA o mediante un procedimiento de dos etapas que supone la formación del haluro de ácido o del anhídrido mixto seguido por ataque con una sal de azida tal como azida de sodio. Si el isocianato es estable, entonces el isocianato se puede formar por reacción de la correspondiente amina heterocíclica con trifosgeno.

Esquema 4



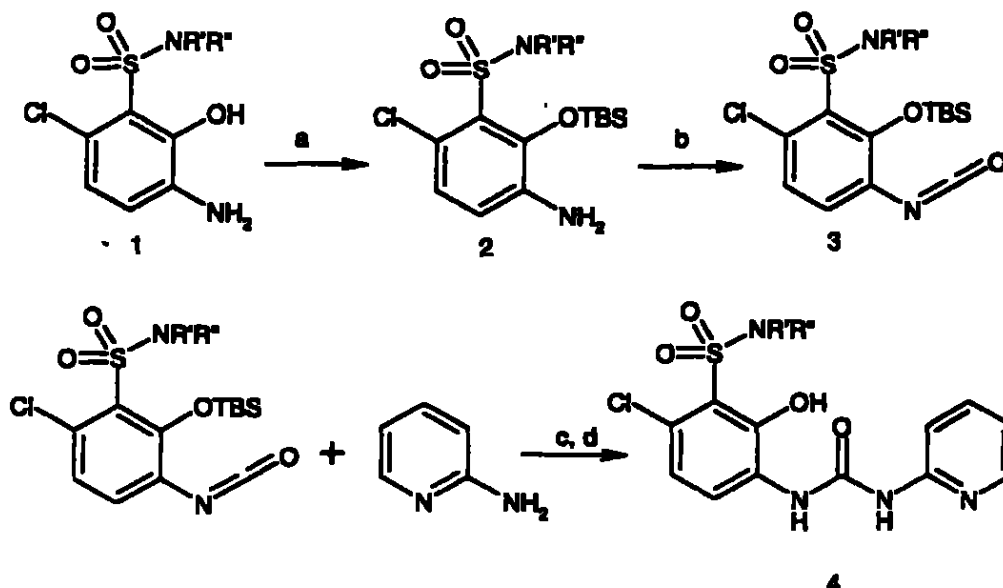
a) EtOCOC1, Et₃N, acetona/agua, b) NaN₃, c) DMF

5

Alternativamente, el isocianato se puede formar en el otro lado de la urea protegiendo en primer lugar el grupo hidroxilo usando un grupo protector estándar tal como TBS para formar el compuesto 2 del esquema 5. A continuación, la hidroxianilina protegida se convierte en el isocianato usando condiciones estándar tales como tratamiento con trifosgeno en presencia de una base tal como trietilamina o bicarbonato de sodio para formar el compuesto 3 del esquema 5. A continuación, el isocianato se acopla con una amina heterocíclica para formar la correspondiente urea seguida por desprotección del grupo fenol usando procedimientos estándar para formar el compuesto 4 deseado del esquema 5.

20

Esquema 5



a) TBSCl, imid, CH_2Cl_2 , b) trifosgeno, Et_3N , CH_2Cl_2 , c) DMF, d) TBAF, CH_2Cl_2

5

EJEMPLOS SINTETICOS

La invención se describirá ahora con referencia a los siguientes ejemplos que son meramente ilustrativos y no se pretende sean una limitación del alcance de la presente invención. Todas las temperaturas se dan en grados centígrados, todos los disolventes son de la pureza más alta disponible y todas las reacciones se realizaron en condiciones anhidras en atmósfera de argón, a menos que se indique lo contrario.

En los ejemplos, todas las temperaturas son en grados centígrados ($^{\circ}\text{C}$). A menos que se indique lo contrario, los espectros de masas se realizaron en un espectrofotómetro de masas VG Zab usando bombardeo rápido de átomos. Los espectros de ^1H -RMN (de aquí en adelante "RMN") se registraron a 250 MHz usando un espectrómetro Bruker AM 250 o un Am 400. Las multiplicidades indicadas son: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, m = multiplete y br

indica una señal ancha. Sat. indica una disolución saturada, eq indica la proporción de un equivalente molar de reactivo en relación al reaccionante principal.

5 Método General

Síntesis de 3-(aminosulfonil)-4-cloro-2-hidroxianilina

a) Cloruro de 2,6-diclorobencenosulfonilo

- 10 A una mezcla de 200 ml de ácido acético, agua y diclorometano (3/1/4, v/v/v) se añadieron 2,6-diclorobencenotiol (10,0 g, 55,8 mmoles), N-clorosuccinimida (37,28 g, 279 mmoles) y acetato de potasio (2,29 g, 27,9 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 0°C, y a continuación se calentó
- 15 a temperatura ambiente durante toda la noche. A continuación, la mezcla se diluyó con 200 ml de diclorometano, y se lavó con agua (3 x 100 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar el producto deseado (11 g, 80%). ¹H-RMN (CDCl₃): δ 7,57 (d, 2H), 7,47 (t, 1H). Ácido
- 20 2,6-dicloro-3-nitrobencenosulfónico. Se añadió hidróxido de litio hidrato (12,64 g, 0,301 moles) a una disolución de cloruro de 2,6-diclorobencenosulfonilo (35,53 g, 0,146 moles) en MeOH (600 ml) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró para
- 25 separar los sólidos suspendidos y a continuación se concentró. El sólido resultante se secó a vacío durante toda la noche para separar el MeOH residual. A continuación, el sólido se disolvió en H₂SO₄ (300 ml) y se enfrió en un baño de hielo. A continuación, se añadió lentamente durante 90
- 30 min a la anterior reacción una disolución de H₂SO₄ (35 ml) y HNO₃ (13,2 ml). Se permitió que la reacción se calentara hasta la temperatura ambiente durante toda la noche y a continuación se vertió lentamente en agua con hielo (1200 ml) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas
- 35 se secaron (MgSO₄) y se concentraron para dar ácido 2,6-dicloro-3-nitrobencenosulfónico (44,35 g, 99%) como el dihidrato. EI-MS (m/z) 270 (M-H)⁺.

b) Cloruro de 2,6-dicloro-3-nitrobencenosulfonilo.

Se añadió hidróxido de potasio (12,07 g, 0,215 moles) a una disolución de ácido 2,6-dicloro-3-nitrobencenosulfónico dihidrato (44,35 g, 0,144 moles) en MeOH (850 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se concentró y el sólido resultante se secó a vacío durante toda la noche. A éste se añadió PCl_5 (30,00 g, 0,144 moles) seguido por POCl_3 (475 ml) y la mezcla se mantuvo a reflujo durante toda la noche. A continuación, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. La mezcla resultante se absorbió en EtOAc y se enfrió en un baño de hielo. Se añadieron trozos de hielo lentamente a la mezcla de reacción para destruir cualquier residuo de PCl_5 . Cuando cesó el borboteo se añadió agua y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró para dar el cloruro de 2,6-dicloro-3-nitrobencenosulfonilo (40,42 g, 97%). ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7,88 (d, 1H), 7,75 (d, 1H).

c) 2,6-dicloro-3-nitrobencenosulfonamida

Se borboteó amoníaco gas, a -78°C , durante 6 horas, por una disolución de cloruro de 2,6-dicloro-3-nitrobencenosulfonilo (9,48 g, 32,6 μmoles) en 105 ml de diclorometano. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se acidificó a $\text{pH} > 1$ con HCl acuoso 6N, y a continuación se extrajo con acetato de etilo. A continuación, la capa orgánica combinada se concentró para dar el material bruto. La cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexano (50/50, v/v), dio el producto deseado (6,30 g, 71%). ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 8,26 (s, 2H), 8,20 (d, 1H), 7,92 (d, 1H).

d) 6-cloro-2-hidroxi-3-nitrobencenosulfonamida

Se calentó a 45°C mientras se mantenía en atmósfera de argón durante 3 días una mezcla de 2,6-dicloro-3-nitrobencenosulfonamida (2,61 g, 9,64 μmoles), 60% de hidruro de sodio (1,15 g, 28,9 μmoles) y agua (174 μl , 9,64

26
26

mmoles). La reacción se monitorizó por ^1H -RMN. Cuando la reacción no había finalizado se añadió a la mezcla 0,1 equivalentes de agua. El disolvente se evaporó cuando la reacción había casi finalizado, tal y como indicó la ^1H -RMN. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con HCl acuoso 1N. El disolvente se concentró para dar el material bruto. La cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexano/ácido acético (50/48/2, v/v/v) dio el producto deseado (1,87 g, 77%). EI-MS (m/z) 250,84, 252,89 (M^-).

e) 3-amino-6-cloro-2-hidroxibencenosulfonamida

Se añadió Pd10%/C (1,24 g) a una disolución de 6-cloro-2-hidroxi-3-nitrobencenosulfonamida (3 g, 11,9 mmoles) en acetato de etilo. La mezcla se borboteó con argón y a continuación se agitó en un aparato Parr a 2,7 atm durante 25 min a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de celite y el celite se lavó con metanol. El disolvente se evaporó para dar el producto deseado (2,51 g, 95%). EI-MS (m/z) 222,75, 224,74 (M^-).

f) N-(3,4-diclorofenil)-2,2-dimetil-propionamida

Se enfrió 3,4-dicloroanilina (150 g) en TBME (1 l) a 10-15°C. Se añadió NaOH acuosa al 30% (141 g, 1,14 eq.), y la disolución se agitó vigorosamente vía un agitador mecánico suspendido por la parte superior. Se añadió cloruro de trimetilacetilo ("PivCl", 126 ml) a un caudal tal que la temperatura interna se mantuviera por debajo de 30°C. Durante esta adición, la mezcla en disolución se espesa con un producto sólido blanco. Cuando se finalizó la adición (10-15 min), la mezcla se calentó a 30-35°C durante 1 h, y a continuación se la dejó enfriar. La mezcla de reacción se mantuvo a -5°C (toda la noche) y a continuación se filtró, lavando primero con agua/MeOH 90:10 (600 ml) y luego con agua (900 ml). El secado a vacío dio 195 g (86%) de producto, como cristales blancos apagados, LCMS m/z 246 (M-H) $^+$.

27
27

g) Cloruro de 2-tercbutil-6-cloro-benzooxazol-7-sulfonilo

La disolución de N-(3,4-diclorofenil)-2,2-dimetilpropionamida (10 g, 41 mmoles) en THF seco (100 ml) se enfrió a -72°C en argón. Se añadió gota a gota n-butil-litio (1,6M en hexano, 64 ml, 102 mmoles). La disolución se calentó hasta aproximadamente -50°C durante 45 min, y a continuación se mantuvo en el intervalo de -25 a -10°C durante 2 h. A continuación, la disolución se volvió a enfriar a -78°C y se borboteó dióxido de azufre a través de la disolución durante 30 min. A continuación, se permitió que la disolución se calentara a temperatura ambiente durante 2 h, y se borboteó una corriente de Ar a través de la disolución, con una salida de gas para que cualquier exceso de dióxido de azufre pudiera escapar durante el calentamiento. La disolución de THF se enfrió en un baño de hielo, y se añadió cloruro de sulfurilo (3,58 ml, 44,9 mmoles) gota a gota. Después de unos pocos minutos, la disolución se calentó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se concentró, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. Se añadió carbono decolorante y la mezcla se filtró. La disolución resultante se secó (sulfato de sodio), se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (12,4 g, 98%). ¹H-RMN (CDCl₃): δ 7,92 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,57 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 1,57 (s, 9H).

Procedimiento general de hidrólisis del benzoaxazol a la anilina deseada.

Se trató con agua (4 ml) y H₂SO₄ (4 ml) concentrado una disolución de 2-tercbutil-6-cloro-7-(aminosulfonil)-benzoaxazol en 1,4-dioxano (20 ml). La mezcla se calentó a 85°C durante 14 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación se basificó a pH = 14 con NaOH acuosa al 25%. Se lavó. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 veces), se secó con MgSO₄, se filtró, y se concentró para dar el compuesto del título.

Ejemplo 1**Preparación de N-(3-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-(piridin-2-il)urea**

5 a) 2-(azidocarbonil)-piridina

Se añadió trietilamina (1,7 ml, 12,2 mmoles) a una disolución de ácido picolínico (1,0 g, 8,12 mmoles) en una mezcla de acetona (10 ml) y agua (3 ml). La mezcla se enfrió a 0°C en un baño de hielo. A continuación se añadió cloroformiato de etilo (1,32 g, 12,2 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante 1,5 h a 0°C. Se añadió azida de sodio (0,844 g, 13,0 mmoles) a la mezcla, y la mezcla se agitó durante otras 1,5 horas. La mezcla se concentró, el residuo se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La

10

15

capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar el producto deseado (817 mg, 68%). ¹H-RMN (CDCl₃): δ 8,74 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,55 (m, 1H).

20 b) N-(3-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-(piridin-2-il)urea

Se calentó, en argón, a 80°C durante 2 horas una disolución de 3-amino-6-cloro-2-hidroxibencenosulfonamida (300 mg, 1,35 mmoles) y 2-(azidocarbonil)-piridina (400 mg, 2,70 mmoles) en 5 ml de N,N-dimetilformamida. La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante otras 20 horas. La purificación usando un HPLC Gilson, eluyendo con acetonitrilo/agua (10/90, v/v a 90/10, v/v, durante 10 min) dio el producto deseado (287 mg, 62%). LC-MS (m/z) 343,0 (M⁺).

25

30 **Ejemplo 2****Preparación de N-(3-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-(2-cloro-piridin-3-il)urea**

35 a) 3-(azidocarbonil)-2-cloropiridina

Se añadió trietilamina (0,97 ml, 6,98 mmoles) a una disolución de ácido 2-cloronicotínico (1,0 g, 6,35 mmoles) en una mezcla de acetona (14 ml) y agua (6 ml). La mezcla

se enfrió a 0°C en un baño de hielo. A continuación se añadió cloroformiato de etilo (1,03 g, 9,5 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante 1,0 h a 0°C. Se añadió azida de sodio (0,70 g, 10,8 mmoles) a la mezcla, y la mezcla se
5 agitó durante otras 3 horas. La mezcla se concentró, el residuo se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar el producto deseado (550 mg, 48%). ¹H-RMN (CDCl₃): δ 8,57 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,37 (t, 1H).

10

b) N-(3-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-(2-cloro-piridin-3-il)urea

Se agitó en argón a temperatura ambiente durante 3 días . una disolución de 3-amino-6-cloro-2-
15 hidroxibencenosulfonamida (50 mg, 0,22 mmoles) y 3-(azidocarbonil)-2-cloropiridina (123 mg, 0,67 mmoles) en 1 ml de N,N-dimetilformamida. La purificación usando un HPLC Gilson, eluyendo con acetonitrilo/agua (10/90, v/v a 90/10, v/v, durante 10 min) dio el producto deseado (15 mg, 18%).
20 LC-MS (m/z) 377,0 (M⁺).

Ejemplo 3

Preparación de N-(3-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-5-il)urea

25

a) 5-(azidocarbonil)-1-fenil-1H-1,2,3-triazol

Se añadió trietilamina (0,55 ml, 3,96 mmoles) a una disolución de ácido 1-fenil-1H-1,2,3-triazol-5-carboxílico (500 mg, 2,64 mmoles) en una mezcla de acetona (10 ml) y
30 agua (5 ml). La mezcla se enfrió a 0°C en un baño de hielo. A continuación se añadió cloroformiato de etilo (573 mg, 5,28 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante 1,5 h a 0°C. Se añadió azida de sodio (0,844 g, 13,0 mmoles) a la mezcla, y la mezcla se agitó durante otras 1,5 horas. La
35 mezcla se concentró, el residuo se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y

se concentró para dar el producto deseado (100 mg, 18%).
 ^1H -RMN (CDCl_3): δ 8,30 (s, 1H), 7,57 (t, 3H), 7,51 (d, 2H).

b) N-(3-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-(1-
5 fenil-1H-1,2,3-triazol-5-il)urea

Se agitó en argón durante 3 días a temperatura ambiente una disolución de 3-amino-6-cloro-2-hidroxibencenosulfonamida (104 mg, 0,46 mmoles) y 5-(azidocarbonil)-1H-1,2,3-triazol (100 mg, 0,46 mmoles) en 5
10 ml de N,N-dimetilformamida. La purificación usando un HPLC Gilson, eluyendo con acetonitrilo/agua (10/90, v/v a 90/10, v/v, durante 10 min) dio el producto deseado (2,7 mg, 1,4%). LC-MS (m/z) 409,9 (M^+).

15 **Ejemplo 4**

Preparación de N-(3-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-(1,3-dimetilpirazol-5-il)urea

a) 5-(azidocarbonil)-1,3-dimetilpirazol

20 Se añadió trietilamina (0,75 ml, 7,13 mmoles) a una disolución de ácido 1,3-dimetilpirazol-5-carboxílico (500 mg, 3,57 mmoles) en una mezcla de acetona (10 ml) y agua (5 ml). La mezcla se enfrió a 0°C en un baño de hielo. A continuación se añadió cloroformiato de etilo (774 mg, 7,13
25 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante 1,5 h a 0°C. Se añadió azida de sodio (0,844 g, 13,0 mmoles) a la mezcla, y la mezcla se agitó durante otras 1,5 horas. La mezcla se concentró, el residuo se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y
30 se concentró para dar el producto deseado (203 mg, 34%).
 ^1H -RMN (CDCl_3): δ 6,60 (s, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

b) N-(3-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-(1,3-dimetilpirazol-5-il)urea

35 Se agitó en argón a temperatura ambiente durante 3 días una disolución de 3-amino-6-cloro-2-hidroxibencenosulfonamida (137 mg, 0,61 mmoles) y 5-

31
31

(azidocarbonil)-1,3-dimetilpirazol (203 mg, 1,23 mmoles) en 2 ml de N,N-dimetilformamida. La purificación usando un HPLC Gilson, eluyendo con acetonitrilo/agua (10/90, v/v a 90/10, v/v, durante 10 min) dio el producto deseado (17 mg, 7,7%). LC-MS (m/z) 360,2 (M⁺).

Ejemplo 5

Preparación de N-(3-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-(1-metilpirazol-5-il)urea

10

a) 5-(azidocarbonil)-1-metilpirazol

Se añadió trietilamina (0,83 ml, 5,94 mmoles) a una disolución de ácido 1-metilpirazol-5-carboxílico (500 mg, 3,96 mmoles) en una mezcla de acetona (6,6 ml) y agua (3,3 ml). La mezcla se enfrió a 0°C en un baño de hielo. A continuación se añadió cloroformiato de etilo (774 mg, 7,13 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante 1,5 h a 0°C. Se añadió azida de sodio (0,52 g, 7,92 mmoles) a la mezcla, y la mezcla se agitó durante otras 2 horas. La mezcla se concentró, el residuo se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar el producto deseado (280 mg, 47%). ¹H-RMN (CDCl₃): δ 7,48 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,21 (s, 3H).

25

b) N-(3-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-(1-metilpirazol-5-il)urea

Se agitó, en argón, a temperatura ambiente durante 3 días una disolución de 3-amino-6-cloro-2-hidroxibencenosulfonamida (100 mg, 0,45 mmoles) y 5-(azidocarbonil)-1-metilpirazol (280 mg, 1,85 mmoles) en 2 ml de N,N-dimetilformamida. La purificación usando un HPLC Gilson, eluyendo con acetonitrilo/agua (10/90, v/v a 90/10, v/v, durante 10 min) dio el producto deseado (12 mg, 7,7%). LC-MS (m/z) 346,0 (M⁺).

35

Ejemplo 6

Preparación de N-(3-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-(2-metilpiridin-3-il)urea

5 a) 3-(azidocarbonil)-2-metilpiridina

Se añadió trietilamina (1,02 ml, 7,3 mmoles) a una disolución de ácido 2-metilnicotínico (500 mg, 3,65 mmoles) en una mezcla de acetona (6,6 ml) y agua (3,3 ml). La mezcla se enfrió a 0°C en un baño de hielo. A continuación, se añadió cloroformiato de etilo (0,79 g, 7,3 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante 1,5 h a 0°C. Se añadió azida de sodio (0,47 g, 7,3 mmoles) a la mezcla, y la mezcla se agitó durante otras 1,5 horas. La mezcla se concentró, el residuo se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar el producto deseado (390 mg, 62%). ¹H-RMN (CDCl₃): δ 8,67 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,24 (t, 1H), 2,88 (s, 3H).

b) N-(3-aminoaminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)-
20 N'-(2-metilpiridin-3-il)urea

Se agitó en argón a temperatura ambiente durante 20 horas una disolución de 3-amino-6-cloro-2-hidroxibencenosulfonamida (64 mg, 0,29 mmoles) y 3-(azidocarbonil)-2-metilpiridina (390 mg, 2,41 mmoles) en 1 ml de N,N-dimetilformamida. La purificación usando un HPLC Gilson, eluyendo con acetonitrilo/agua (10/90, v/v a 90/10, v/v, durante 10 min) dio el producto deseado (32 mg, 31%). LC-MS (m/z) 357,0 (M⁺).

30 Ejemplo 7

Preparación de N-(3-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)-
N'-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)urea

a) N-(3-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxiifenil)-N'-
35 (3,5-dimetilisoxazol-4-il)urea

Se agitó en atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 20 horas una disolución de 3-amino-6-cloro-2-

hidroxibencenosulfonamida (50 mg, 0,23 mmoles) y 3,5-dimetilisoxazol-4-il isocianato (31 mg, 0,23 mmoles) en 1,0 ml de N,N-dimetilformamida. La purificación usando un HPLC Gilson, eluyendo con acetonitrilo/agua (10/90, v/v a 90/10, 5 v/v, durante 10 min) dio el producto deseado (40 mg, 49%). LC-MS (m/z) 361,0 (M⁺).

Ejemplo 8

10 Preparación de N-(3-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-(5-metilisoxazol-4-il)urea

a) 4-(azidocarbonil)-5-metilisooxazol

Se añadió trietilamina (0,83 ml, 5,91 mmoles) a una disolución de ácido 5-metilisoxazol-4-carboxílico (500 mg, 15 3,94 mmoles) en una mezcla de acetona (10 ml) y agua (3 ml). La mezcla se enfrió a 0°C en un baño de hielo. A continuación, se añadió cloroformiato de etilo (640 mg, 5,91 mmoles) y la mezcla resultante se agitó durante 1,5 h a 0°C. Se añadió azida de sodio (410 mg, 6,30 mmoles) a la 20 mezcla, y la mezcla se agitó durante otras 2 horas. La mezcla se concentró, el residuo se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar el material bruto que se usó en el acoplamiento sin más purificación.

25

b) N-(3-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-(5-metilisooxazol-4-il)urea

Se agitó en argón durante 18 horas a temperatura ambiente una disolución de 3-amino-6-cloro-2-30 hidroxibencenosulfonamida (238 mg, 1,07 mmoles) y el material bruto de 4-(azidocarbonil)-5-metilisooxazol en 5 ml de N,N-dimetilformamida. La purificación usando un HPLC Gilson, eluyendo con acetonitrilo/agua (10/90, v/v a 90/10, v/v, durante 10 min) dio el producto deseado (86 mg, 23%). 35 LC-MS (m/z) 347,0 (M⁺).

24
34

Ejemplo 9

Preparación de N-(3-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-(3-metilisoxazol-4-il)urea

5 a) N-(3-aminoaminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-(3-metilisoxazol-4-il)urea

Se calentó en argón a 80°C la mezcla de ácido 3-metilisoxazol-4-carboxílico (100 mg, 0,79 mmoles) en 2 ml de N,N-dimetilformamida. Se añadieron difenilfosforilazida
10 (216 mg, 0,79 mmoles) y trietilamina (0,11 ml, 0,79 mmoles). La mezcla resultante se calentó durante otras 2 horas manteniendo la temperatura a 80°C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se añadió una disolución de 3-amino-6-cloro-2-hidroxibencenosulfonamida (176
15 mg, 0,79 mmoles) en 1 ml de N,N-dimetilformamida. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La purificación usando un HPLC Gilson, eluyendo con acetonitrilo/agua (10/90, v/v a 90/10, v/v, durante 10 min) dio el producto deseado (43 mg, 16%). LC-MS (m/z) 347,0 (M⁺).

20

Ejemplo 10

Preparación de N-(3-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-(3-benciloxitieno[2,3-b]piridin-2-il)urea

25 a) N-(3-aminoaminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-(3-benciloxitieno[2,3-b]piridin-2-il)urea

Se calentó en argón a 80°C la mezcla de ácido 3-(benciloxi)tieno[2,3-b]piridina-2-carboxílico (150 mg, 0,53 mmoles) en 2 ml de N,N-dimetilformamida. Se añadieron difenilfosforilazida (146 mg, 0,53 mmoles), 3-amino-6-cloro-2-hidroxibencenosulfonamida (117 mg, 0,53 mmoles) y trietilamina (0,054 ml, 0,53 mmoles). La mezcla resultante se calentó durante otras 18 horas manteniendo la temperatura a 70°C. La purificación usando un HPLC Gilson, eluyendo con
30 acetonitrilo/agua (10/90, v/v a 90/10, v/v, durante 10 min) dio el producto deseado (70 mg, 26%). LC-MS (m/z) 505,2 (M⁺).

35

38
35**Ejemplo 11****Preparación de N-(3-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-(2-cloro-1-N-óxido-piridin-3-il)urea**

5 a) N-(3-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-(2-cloro-1-N-óxido-piridin-3-il)urea

 La mezcla de N-(3-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-(2-cloro-piridin-3-il)urea (50 mg, 0,13 mmoles) y peróxido de hidrógeno (1,5 ml, disolución al 33%
10 en peso en agua) en 5 ml de ácido acético se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La purificación usando un HPLC Gilson, eluyendo con acetonitrilo/agua (10/90, v/v a 90/10, v/v, durante 10 min) dio el producto deseado (1,7 mg, 3%). LC-MS (m/z) 393,0 (M⁺).

15

Ejemplo 12**Preparación de N-(3-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-(1-N-óxido-piridin-2-il)urea**

20 La mezcla de N-(3-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-(piridin-2-il)urea (50 mg, 0,13 mmoles) y ácido 3-cloroperoxibenzoico (189 mg, 0,62 mmoles) en 5 ml de acetona se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La purificación usando un HPLC Gilson, eluyendo con aceto-
25 nitrilo/agua (10/90, v/v a 90/10, v/v, durante 10 min) dio el producto deseado (11 mg, 7%). LC-MS (m/z) 359,0 (M⁺).

METODO DE TRATAMIENTO

30 Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuti-
camente aceptables se pueden usar en la fabricación de una medicina para el tratameinto profilático o terapéutico de cualquier enfermedad en un ser humano, u otro mamífero, que ha sido exarcebada o provocada por una producción excesiva o no regulada de la citoquina IL-8 por tales células de ma-
35 míferos tales como, pero no limitadas a, monocitos y/o macrofagos, u otras quemoquinas que se enlazan al receptor IL-8 α o β , también denominados receptores del tipo I o II.

Por consiguiente, la presente invención proporciona un método para tratar una enfermedad mediada por una quemoquina, en la que la quemoquina es una que se enlaza a un receptor IL-8 α o β , y cuyo método comprende administrar una
5 cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En particular, las quemoquinas son IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 o ENA-78.

Los compuestos de fórmula (I) se administran en una cantidad suficiente para inhibir la función de las citoqui-
10 nas, en particular IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 o ENA-78, tal que sean biológicamente reguladas hacia los valores normales de la función fisiológica, o en algún caso a valores por debajo de los normales, para mejorar la enfermedad. Por ejemplo, en el contexto de la invención valores anorma-
15 les de IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 o ENA-78 constituyen: (i) valores de IL-8 libre mayores o iguales que 1 picogramo por ml; (ii) cualquier célula asociada con IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 o ENA-78 por encima de las concentraciones fisiológicas normales; o (iii) la presencia de IL-8,
20 GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 o ENA-78 por encima de los valores basales en células o tejidos en los que se producen, respectivamente, IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 o ENA-78.

Los compuestos de fórmula (I) han mostrado generalmente tener un $t_{1/2}$ más largo y una biodisponibilidad oral me-
25 jorada que otros compuestos descritos en los documentos WO 96/25157 y WO 97/29743, cuyas descripciones se incorporan a esta memoria por referencia.

Existen muchas enfermedades en las cuales una producción excesiva o no regulada de la IL-8 está implicada en la exarcebación y/o en la causa de la enfermedad. Las enferme-
30 dades mediadas por las quemoquinas incluyen la psoriasis, dermatitis atópica, osteoartritis, artritis reumatoide, asma, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, síndrome de angustia respiratoria en adultos, enfermedades inflamatorias de los intestinos, enfermedad de Crohn's, colitis
35 ulcerosa, apoplejía, choque séptico, esclerosis múltiples,

- choque endotóxico, sepsis gram negativa, síndrome de choques tóxicos, heridas de reperfusión cardíaca y renal, glomerulonefritis, trombosis, reacción injerto vs huésped, enfermedad de Alzheimer, rechazos de aloinjertos, malaria,
- 5 restenosis, angiogenesis, aterosclerosis, osteoporosis, gingivitis y liberación no deseada de células del tronco hematopéyico y enfermedades provocadas por virus respiratorios, virus del herpes y virus de la hepatitis, meningitis, fibrosis quística, parto pretérmino, tos, prurito, disfunciones multiórgano,
- 10 traumas, esguinces, torceduras, contusiones, artritis psoriática, herpes, encefalitis, vasculitis CNS, heridas traumáticas del cerebro, tumores CNS, hemorragia subaracnoide, trauma posquirúrgico, neumonitis intersticial, hipersensibilidad, artritis inducida por cristales,
- 15 pancreatitis aguda y crónica, hepatitis alcohólica aguda, enterocolitis necrotizante, sinusitis crónica, uveítis, polimiositis, vasculitis, acné, úlceras gástricas y duodenales, enfermedad celíaca, esofagitis, glositis, obstrucción del flujo de aire, hipersensibilidad de los conductos de ventilación, bronquiolitis obliterans que organiza
- 20 neumonía, bronquiectasis, bronquiolitis, bronquiolitis obliterans, bronquitis crónica, pulmones córneos, dispnea, enfisema, hipercapnea, hiperinflación, hipoxemia, inflamaciones inducidas por la hiperoxia, hipoxia, reducción quirúrgica del volumen de los pulmones, fibrosis pulmonar,
- 25 hipertensión pulmonar, hipertropía del ventrículo derecho, sarcoidosis, enfermedades pequeñas de los conductos de ventilación, descompensación ventilación-perfusión, resuellos, resfriados y lupus.
- 30 Estas enfermedades se caracterizan primariamente por una infiltración masiva de neutrófilos, infiltración de células T o crecimiento neovascular y están asociadas con una producción incrementada de IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 o ENA-78 que es responsable de la quimotaxis de los neutrófilos en el lugar inflamatorio o en el crecimiento
- 35 direccional de las células endoteliales. En contraste con otras citoquinas inflamatorias (IL-1, TNF e IL-6), IL-8,

GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 o ENA-78 tienen la propiedad única de promover la quemotaxis de los neutrófilos, la liberación de enzimas que incluye, pero no está limitada a, la liberación de la elastasa así como la producción y activación del ion superóxido. Las α -quemoquinas, pero particularmente GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 o ENA-78, que trabajan a través del receptor IL-8 del tipo I o II pueden promover la neovascularización de tumores promoviendo el crecimiento direccional de células endoteliales. Por lo tanto, la inhibición de la activación o de la quemotaxis inducida por IL-8 conduciría a una reducción directa de la infiltración de neutrófilos.

Una evidencia reciente también implica el papel de las quemoquinas en el tratamiento de las infecciones HIV, Littleman et al., Nature, 381, pp. 661 (1996) y Koup et al., Nature, 381, pp. 667 (1996).

Una evidencia actual también indica el uso de inhibidores de la IL-8 en el tratamiento de la aterosclerosis. La primera referencia, Boisvert et al., J. Clin. Invest., 1998, 101:353-363 muestra, por medio de un trasplante de médula ósea, que la ausencia de receptores de la IL-8 en células madre (y, por lo tanto, en monocitos/macrófagos) conduce a una reducción del desarrollo de placas ateroscleróticas en ratones deficientes en el receptor LDL. Referencias soporte adicionales son: Apostolopoulos et al., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1996, 16:1007-1012; Liu et al., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1997, 17:317-323; Rus et al., Atherosclerosis, 1996, 127:263-271; Wang et al., J. Biol. Chem. 1996, 271:8837-8842; Yue et al., Eur. J. Pharmacol. 1993, 240:81-84; Koch et al., Am. J. Pathol. 1993, 142:1423-1431; Lee et al., Immunol. Lett., 1996, 53, 109-113; y Terkeltaub et al., Arterioscler. Thromb., 1994, 14:47-53.

La presente invención también proporciona un medio para tratar, en un cuadro agudo, así como para prevenir, en los individuos susceptibles a, las heridas CNS mediante los

compuestos de fórmula (I) antagonistas de los receptores de las quemoquinas.

Las heridas CNS como se definen en esta memoria incluyen tanto los traumas de cabeza penetrantes como abiertos, tales como por cirugía, o una herida cerrada de trauma de cabeza, tal como mediante una herida en la región de la cabeza. También se incluyen dentro de esta definición la apoplejía isquémica, particularmente en el área del cerebro.

La apoplejía isquémica se puede definir como un trastorno neurológico focal que resulta de un suministro insuficiente de sangre a un área particular del cerebro, usualmente como consecuencia de una embolia, trombo, o cierre ateromatoso del vaso sanguíneo. El papel de las citoquinas inflamatorias en esta área ha estado emergiendo y la presente invención proporciona un medio para el tratamiento potencial de estas heridas. Para heridas agudas, tal como éstas, han estado disponibles tratamientos relativamente escasos.

La TNF- α es una citoquina con acciones proinflamatorias, que incluyen la expresión de moléculas para la adhesión endotelial de los leucocitos. Los leucocitos se infiltran en las lesiones isquémicas del cerebro y por lo tanto los compuestos que inhiben o disminuyen las concentraciones de TNF serían útiles para el tratamiento de heridas isquémicas del cerebro. Véase Liu et al, Stroke, vol. 25, n° 7, pp. 1481-88 (1994) cuya descripción se incorpora a esta memoria por referencia.

En Shohami et al., J. Of Vasc & Clinical Physiology and Pharmacology, vol. 3, n° 2, pp. 99-107 (1992) se discuten modelos de heridas cerradas de cabeza y su tratamiento con agentes mixtos 5-LO/CO, cuya descripción se incorpora a esta memoria por referencia. Se encontró que el tratamiento, que reduce la formación de edema, mejoraba la respuesta funcional en los animales tratados.

Los compuestos de fórmula (I) se administran en una cantidad suficiente para inhibir la IL-8, que se enlaza a los receptores IL-8 alfa o beta, a partir del enlace de es-

tos receptores, tal como se pone en evidencia mediante una reducción de la activación y quimotaxis de los neutrófilos. El descubrimiento de que los compuestos de fórmula (I) son inhibidores del enlace de la IL-8 se basa en los efectos de los compuestos de fórmula (I) en los ensayos in vitro de enlace a receptores que se describen en esta memoria. Se ha mostrado que los compuestos de fórmula (I) son inhibidores de los receptores de la IL-8 del tipo II.

Tal y como se usa en esta memoria, la expresión "enfermedad o estado enfermizo mediado por la IL-8" se refiere a cualquier y todas las enfermedades en las que IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 o ENA-78 juegan un papel, bien mediante la producción de IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 o ENA-78 en sí misma, o mediante IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 o ENA-78 que provocan que se libere otra monoquina, tal como, pero no limitándose a, IL-1, IL-6 o TNF. Una enfermedad en la que, por ejemplo, IL-1 sea el componente principal y cuya producción o acción es exacerbada o secretada en respuesta a IL-8 se consideraría por lo tanto como una enfermedad mediada por IL-8.

Tal y como se usa en esta memoria, la expresión "enfermedad o estado enfermizo mediado por una quemoquina" se refiere a cualquier y todas las enfermedades en las que juega un papel una quemoquina que se enlaza a un receptor IL-8 α o β , tal como, pero no limitadas a, IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 o ENA-78. Esto incluiría una enfermedad en la que la IL-8 juega un papel bien mediante la producción de IL-8 en sí misma o mediante IL-8 que provoca que se libere otra monoquina, tal como, pero no limitándose a, IL-1, IL-6 o TNF. Una enfermedad en la que, por ejemplo, IL-1 sea el componente principal y cuya producción o acción es exacerbada o secretada en respuesta a IL-8 se consideraría por lo tanto como una enfermedad mediada por IL-8.

Tal y como se usa en esta memoria, el término "citoquina" se refiere a cualquier polipéptido secretado que afecte a las funciones de las células y es una molécula que

modula las interacciones entre células en la respuesta inmune, inflamatoria o hematopoyética. Las citoquinas incluyen, pero no están limitadas a, monoquinas y linfoquinas, independientemente de que células las producen. Por ejemplo, generalmente se considera que una monoquina es producida y secretada por una célula mononuclear, tal como un macrófago y/o un monocito. Sin embargo, muchas otras células producen monoquinas, tales como células asesinas naturales, fibroblastos, basófilos, neutrófilos, células endoteliales, astrocitos del cerebro, células estromales de la médula ósea, queratinocitos epidermales y linfocitos B. Generalmente se considera que las linfoquinas son producidas por las células linfocíticas. Ejemplos de citoquinas incluyen, pero no están limitadas a, interleuquina-1 (IL-1), interleuquina-6 (IL-6), interleuquina-8 (IL-8), factor alfa de la necrosis tumoral (TNF- α) y factor beta de la necrosis tumoral (TNF- β).

Tal y como se usa en esta memoria, el término "quemoquina" se refiere a cualquier polipéptido secretado que afecte a las funciones de las células y es una molécula que modula las interacciones entre las células en la respuesta inmune, inflamatoria o hematopoyética, similar al término "citoquina" anterior. Una quemoquina es primariamente secretada a través de las transmembranas celulares y provoca quemotaxis y activación de leucocitos y células sanguíneas blancas específicas, neutrófilos, monocitos, macrófagos, células T, células B, células endoteliales y células del músculo liso. Ejemplos de quemoquinas incluyen, pero no están limitadas a, IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2, ENA-78, IP-10, MIP-1 α , MIP- β , PF4 y MCP 1, 2 y 3.

Con el fin de usar un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en una terapia, normalmente se formulará en una composición farmacéutica según la práctica farmacéutica estándar. Por lo tanto, esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva y no tóxica de un compuesto

42
42

de fórmula (I) o un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de fórmula (I), sus sales farmacéuticamente aceptables y las composiciones farmacéuticas que los incorporan se pueden administrar convenientemente por cualquiera de las rutas convencionalmente usadas para la administración de fármacos, por ejemplo, oral, tópica o parenteralmente o por inhalación. Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar en formas de dosificación convencional preparadas combinando un compuesto de fórmula (I) con vehículos farmacéuticos estándar según procedimientos convencionales. Los compuestos de fórmula (I) también se pueden administrar en dosificaciones convencionales en combinación con un segundo compuesto conocido terapéuticamente activo. Estos procedimientos pueden suponer mezclado, granulación y compresión o disolución de los ingredientes como sea apropiado para la preparación deseada. Se apreciará que la forma y carácter del diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable está dictada por la cantidad de ingrediente activo con la cual se tiene que combinar, la ruta de administración y otras variables bien conocidas. El(los) vehículo(s) tiene(n) que ser "aceptable(s)" en el sentido de ser compatible(s) con los otros ingredientes de la formulación y no dañino(s) para su recipiente.

El vehículo farmacéutico empleado puede ser, por ejemplo, un sólido o un líquido. Ejemplos de vehículos sólidos son lactosa, tierra alba, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, estearato de magnesio, ácido esteárico y semejantes. Ejemplos de vehículos líquidos son el jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, agua y semejantes. Similarmente, el vehículo o diluyente puede incluir un material que retrase el tiempo de liberación bien conocido en la técnica, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera.

Se pueden emplear una gran variedad de formas farmacéuticas. Así, si se utiliza un vehículo sólido, la preparación se puede transformar en comprimidos, colocar en una

cápsula de gelatina dura en forma de polvo o de pelets o en forma de grageas o pastillas. La cantidad de vehículo sólido variará ampliamente, pero preferiblemente será desde aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g. Cuando se use un vehículo líquido, la preparación estará en forma de jara-
5 rabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda, líquido inyectable estéril tal como una ampolla a una suspensión líquida no acuosa.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar tópicamente, esto es mediante administración no sistémica. Esto incluye la aplicación de un compuesto de fórmula (I) externamente a la epidermis o la cavidad bucal y la instilación de tal compuesto en el oído, ojos y nariz, tal que el compuesto no entre significativamente en la corriente
10 sanguínea. En contraste, la administración sistémica se refiere a la administración oral, intravenosa, intraperitoneal e intramuscular.

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas adecuadas para la penetración a través de la piel hasta el lugar de la inflamación, tales como linimentos, lociones, cremas, ungüentos o pastas, y gotas adecuadas para administración a los ojos, oídos o nariz. El ingrediente activo puede comprender, para la administración tópica, de 0,001%
20 a 10% en peso/peso, por ejemplo de 1% a 2% en peso de la formulación. Sin embargo, comprenderá tanto como 10% en peso/peso, pero preferiblemente comprenderá menos que 5% en peso/peso, más preferiblemente de 0,1% a 1% en peso/peso de la formulación.

Las lociones según la presente invención incluyen aquéllas adecuadas para la aplicación a la piel o a los ojos. Una loción para los ojos puede comprender una disolución acuosa estéril que opcionalmente contiene un agente bactericida y que se puede preparar mediante métodos similares a los utilizados para la preparación de gotas. Las lociones o linimentos para la aplicación a la piel también
30 pueden incluir un agente para acelerar el secado y para en-
35

friar la piel, tal como un alcohol o acetona, y/o un agente humectante tal como glicerina o un aceite tal como aceite de ricino o aceite de araquis.

Las cremas, ungüentos o pastas según la presente invención son formulaciones semisólidas del ingrediente activo para aplicación externa. Se pueden fabricar mezclando el ingrediente activo en forma finamente dividida o en polvo, sólo o en disolución o en suspensión en un fluido acuoso o no acuoso, con la ayuda de maquinaria adecuada, con una base grasa o no grasa. La base puede comprender hidrocarburos tales como parafina dura, blanda o líquida, glicerina, cera de abejas, un jabón metálico; un mucílago; un aceite de origen natural tal como aceite de almendra, de maíz, de araquis, de ricino o de oliva; grasa de lana o sus derivados o un ácido graso tal como ácido esteárico o ácido oleico junto con un alcohol tal como propilenglicol o un macrogel. La formulación puede incorporar cualquier agente tensioactivo adecuado tal como un tensioactivo aniónico, catiónico o no iónico tal como un éster de sorbitán o uno de sus derivados polioxietilenados. También se pueden incluir agentes de suspensión tales como gomas naturales, derivados de celulosa o materiales inorgánicos tales como sílices silíceas, y otros ingredientes tales como lanolina.

Las gotas según la presente invención pueden comprender disoluciones o suspensiones acuosas u oleosas estériles y se pueden preparar disolviendo el ingrediente activo en una disolución acuosa adecuada de un agente bactericidas y/o fungicidas y/o cualquier otro agente conservante adecuado, y preferiblemente incluyen un agente tensioactivo. La disolución resultante se puede clarificar a continuación por filtración, transferirse a un recipiente adecuado, que a continuación se sella y se esteriliza en un autoclave, o se mantiene a 98-100°C durante media hora. Alternativamente, la disolución se puede esterilizar por filtración y transferirse al recipiente mediante una técnica aséptica. Ejemplos de agentes bactericidas y fungicidas adecuados para incluir en las gotas son el nitrato o el acetato fenilmer-

cúrico (0,002%) cloruro de benzalconio (0,01%) y acetato de clorhexidina (0,01%). Los disolventes adecuados para la preparación de una disolución oleosa incluyen glicerina, alcohol diluido y propilenglicol.

5 Los compuestos de la fórmula (I) se pueden administrar y parenteralmente, esto es por administración intravenosa, intramuscular, subcutánea, intranasal, intrarectal, intravaginal o intraperitoneal. Generalmente, se prefieren las formas subcutánea e intramuscular de administraciones
10 parenteral. Las formas de dosificación apropiadas para tal administración se pueden preparar mediante técnicas convencionales. Los compuestos de fórmula (I) también se pueden administrar por inhalación, esto es por administración de inhalación intranasal u oral. Las formas de dosificación
15 apropiadas para tal administración, tales como una formulación de aerosol o un inhalador para dosis cuantificadas, se pueden preparar mediante técnicas convencionales.

Para todos los métodos de uso descritos en esta memoria para los compuestos de fórmula (I) el régimen de dosi-
20 ficación diario será preferiblemente desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 80 mg/kg de peso total corporal. El régimen de dosificación diaria parenteral será aproximadamente a 0,001 a aproximadamente 80 mg/kg de peso total corporal. El régimen de dosificación tópica diario será prefe-
25 riblemente de 0,1 mg a 150 mg, administrados de una a cuatro, preferiblemente de dos a tres veces diarias. El régimen de dosificación diaria por inhalación será preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg por día. Un experto en la técnica también reconocerá
30 que la cantidad y el espaciado óptimos de las dosificaciones individuales de un compuesto de fórmula (I) o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables estarán determinadas por la naturaleza y extensión del estado que se esté tratando, la forma, ruta y lugar de la administración y el pa-
35 ciente particular que se esté tratando, y que tales óptimos se pueden determinar mediante técnicas convencionales. Un experto en la técnica también apreciará que el curso óptimo

46
46

del tratamiento, es decir, el número de dosis dadas por día de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se puede encontrar por los expertos en la técnica usando procedimientos convencionales de ensayos de determinación de tratamientos.

La invención se describirá ahora con referencia a los siguientes ejemplos biológicos, que son meramente ilustrativos y no se pretende que limiten el alcance de la presente invención.

EJEMPLOS BIOLOGICOS

Los efectos inhibidores de los compuestos de la presente invención sobre las quemoquinas IL-8 y GRO- α se determinaron mediante los siguientes ensayos in vitro.

Ensayos de enlace a receptores:

Se obtuvo [125 I]IL-8 (recombinante humana) de Amersham Corp., Arlington Heights, IL, con una actividad específica de 2000 Ci/mmol. Se obtuvo GRO- α de NEN-New England Nuclear. Todos los demás compuestos químicos son de calidad analítica. Se expresaron individualmente altas concentraciones de receptores IL-8 tipo α y β recombinantes de seres humanos en células de ovarios de hámsters chinos como se describió previamente (Holmes et al., Science, 1991, 253, 1278). Las membranas de ovarios de hámster chinos se homogeneizaron según un protocolo previamente descrito (Haour et al., J. Biol. Chem., 249 pp 2195-2205 (1974), excepto que la disolución amortiguadora de homogeneización se cambió a Tris-HCl 10 mM, MgSO₄ 1 mM, EDTA (ácido etilendiaminotetraacético) 0,5 mM, PMSF (fluoruro de α -toluensulfonilo) 1 mM, Leupeptina 0,5 mg/l, pH 7,5. La concentración de proteínas de la membrana se determinó usando un kit de microanálisis Pierce Co. Usando albúmina de suero bovino como patrón. Todos los ensayos se realizaron en un formato de plato de 96 micropocillos. Cada mezcla de reacción contenía 125 I-IL-8 (0,25 nM) o 125 I-GRO- α y 0,5 μ g/ml de

47
47

membranas IL-8R α ó 1 μ g/ml de membranas de IL-8R β en disoluciones amortiguadoras bis-trispropano 20 mM y Tris HCl 0,4 mM, pH 8,0, que contenían MgSO $_4$ 1,2 mM, EDTA 0,1 mM, Na 25 mM y CHAPS 0,03%. Además, se añadió un fármaco o compuesto de interés que se había predisoluto en DMSO hasta alcanzar una concentración final de entre 0,01 nM y 100 μ M. El ensayo se inició por adición de 125 I-IL-8. Después de 1 hora a temperatura ambiente se cosechó el plato usando un cosechador Tomtec de 96 pocillos sobre una estera filtrante de fibra de vidrio bloqueado con polietilenimina 1%/BSA 0,5% y se lavó 3 veces con NaCl 25 mM, TrisHCl 10 mM, MgSO $_4$ 1 mM, EDTA 0,5 mM, CHAPS 0,03%, pH 7,4. A continuación, el filtro se secó y se realizó el recuento en el contador de centelleo de líquidos Betaplate. En esta memoria al receptor IL-8R α recombinante, o de tipo I, también se le denomina receptor no permisivo y al receptor IL-8R β recombinante, o de tipo II, se le denomina receptor permisivo.

Los compuestos representativos de fórmula (I), ejemplos 1 a 106, exhibieron en este ensayo una actividad inhibidora positiva a concentraciones IC $_{50}$ < 30 μ M.

Ensayo de quimotaxis:

Las propiedades inhibidoras in vitro de estos compuestos se determinan en el ensayo de quimotaxis de neutrófilos que se describe en Current Protocols in Immunology, vol. I, Suppl 1, Unidad 6.12.3, cuya descripción se incorpora en su totalidad a esta memoria por referencia. Se aislaron neutrófilos de sangre de seres humanos como se describe en Current Protocols in Immunology, vol. I, Suppl 1, Unidad 7.23.1, cuya descripción se incorpora en su totalidad a esta memoria por referencia. Las quemoattractoras IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ y NAP-2 se colocan en la cámara del fondo de una cámara de 48 multipocillos (Neuro Probe, Cabin John, MD) a una concentración entre 0,1 y 100 nM. Las dos cámaras están separadas por un filtro de policarbonato 5 μ M. Cuando se ensayan los compuestos de esta invención, se mezclan con

las células (0,001-1000 nM) justo antes de la adición de las células a la cámara superior. Se permite que transcurra la incubación entre aproximadamente 45 y 90 min a aproximadamente 37°C en un incubador humidificado con 5% de CO₂. Al final de período de incubación, se separa la membrana de policarbonato y se lava el lado superior, tiñéndose a continuación la membrana usando el protocolo de teñido Diff Quick (Baxter Products, McGaw Park, IL, EE.UU.). Las células que se habían quemotaxado a la quemoquina se contaron visualmente usando un microscopio. Generalmente, se contaron cuatro campos para cada muestra, estos números se promedian para dar el número medio de células que habían migrado. Cada muestra se ensayó por triplicado y cada compuesto se repitió al menos cuatro veces. No se añadió ningún compuesto a ciertas células (células testigo positivas). Estas células representan la máxima respuesta quemotáctica de las células. En los casos en los que se deseaba un testigo negativo (no estimulado) no se añadió ninguna quemoquina a la cámara del fondo. La diferencia entre el testigo positivo y el testigo negativo representa la actividad quemotáctica de las células.

Ensayo de liberación de la elastasa:

Los compuestos de esta invención se ensayaron respecto a su capacidad para impedir la liberación de la elastasa por neutrófilos de seres humanos. Los neutrófilos se aislaron de sangre de seres humanos como se describe en Current Protocols in Immunology, vol. I, Suppl 1, Unidad 7.23.1. Se colocaron $0,88 \times 10^6$ células PMNs suspendidas en una disolución de Ringer (NaCl 118, KCl 4,56, NaHCO₃ 25, KH₂PO₄ 1,03, Glucosa 11,1, HEPES 5 mM, pH 7,4) en cada pocillo de un plato de 96 pocillos en un volumen de 50 µl. A este plato se añadió el compuesto a ensayar (0,001-1000 nM) en un volumen de 50 µl, citocalasina B en un volumen de 50 µl (20 µg/ml) y disolución amortiguadora de Ringers en un volumen de 50 µl. Se permitió que estas células se calentaran (37°C, 5% de CO₂, 95% de HR) durante 5 min antes de que se

añadieran IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ y NAP-2 en una concentración final de 0,01-1000 nM. Se permitió que la reacción transcurriera durante 45 min antes de centrifugar (800 x g, 5 min) el plato de 96 pocillos y se separaron 100 μ l de sobrenadante. El sobrenadante se añadió a un segundo plato de 96 pocillos seguido por un sustrato artificial de elastasa (MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMC, Nova Biochem, La Jolla, CA) hasta una concentración final de 6 μ g/ml disueltos en una disolución salina tamponada con fosfatos. Inmediatamente el plato se colocó en un lector fluorescente de platos de 96 pocillos (Cytofluor 2350, Millipore, Bedford, MA) y los datos se recogieron a intervalos de 3 min según el método de Nakajima et al J. Biol. Chem. 254, 4027 (1979). La cantidad de elastasa liberada por las PMNs se calculó midiendo la tasa de degradación de MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMC.

TNF- α en el Ensayo de heridas traumáticas del cerebro:

El presente ensayo se proporciona para el examen de la expresión del RNAm del factor de la necrosis tumoral en regiones específicas del cerebro, que sigue experimentalmente a las heridas traumáticas del cerebro (TBI) en ratas inducidas por la percusión lateral de un fluido. Se anestesiaron ratas adultas Sprague-Dawley (n = 42) con pentobarbital de sodio (60 mg/kg, i.p.) y se sometieron a una herida del cerebro de moderada gravedad (2,4 atm) por percusión lateral de un fluido centrada en la corteza temporoparietal izquierdo (n = 18), o tratamiento "engañoso" (anestesia y cirugía sin heridas, n = 18). Los animales se sacrificaron por decapitación a las 1, 6 y 24 h después de la herida, se separaron los cerebros y se prepararon muestras de tejido de la corteza parietal izquierda (LC) (herida), que corresponde al área en la corteza derecha contralateral (RC), la corteza adyacente a la corteza parietal (LA) herida, que corresponde al área adyacente en la corteza derecha (RA), el hipocampo izquierdo (LH) y el hipocampo derecho (RH). Se aisló el RNA total y se realizó la hibridación de manchas Northern y se cuantificó en relación a un RNA testigo posi-

tivo de TNF- α (macrofago = 100%). Se observó un marcado aumento de la expresión del mRNA del TNF- α en LH (104 $\pm$ 17% de testigo positivo, $p < 0,05$ en comparación con el engañoso), LC (105 $\pm$ 21%, $p < 0,05$) y LA (69 $\pm$ 8%, $p < 0,01$) en el hemisferio traumatizado 1 h después de la herida. También se observó una expresión acrecentada del mRNA del TNF- α en LH (46 $\pm$ 8%, $p < 0,05$), LC (30 $\pm$ 3%, $p < 0,01$) y LA (32 $\pm$ 3%, $p < 0,01$) a las 6 h que se resuelve tras 24 horas de la herida. En el hemisferio contralateral, la expresión del mRNA del TNF- α aumentó en RH (46 $\pm$ 2%, $p < 0,01$), RC (4 $\pm$ 3%) y RA (22 $\pm$ 8%) 1h después de la herida, y en RH (28 $\pm$ 11%), RC (7 $\pm$ 5%) y RA (26 $\pm$ 6%, $p < 0,05$) 6h pero no 24 h después de la herida. En animales engañados (cirugía sin herida) o en animales no maleados no se observó ningún cambio consistente en la expresión del mRNA del TNF- α en ninguna de las 6 áreas del cerebro en ningún hemisferio en ningún momento. Estos resultados indican que a continuación de la herida parasagital del cerebro por percusión de un fluido, se altera la expresión temporal del mRNA del TNF- α en regiones específicas del cerebro, incluyendo las del hemisferio no traumatizado. Puesto que el TNF- α es capaz de inducir al factor del crecimiento de los nervios (NGF) y estimular la liberación de otras citoquinas por astrocitos activados, esta alteración postraumática en la expresión del gen del TNF- α juega un importante papel tanto en la respuesta aguda como regenerativa al trauma CNS.

Modelo de heridas CNS del mRNA de la IL-1 β

Este ensayo caracteriza la expresión regional del mRNA de la interleuquina-1 β (IL-1 β) en regiones específicas del cerebro que siguen a las heridas traumáticas del cerebro (TBI) por percusión lateral de un fluido en ratas. Se anestesiaron ratas adultas Sprague-Dawley ($n = 42$) con pento-
barbital de sodio (60 mg/kg, i.p.) y se sometieron a una
herida del cerebro de moderada gravedad (2,4 atm) por per-

cusión lateral de un fluido centrada en la corteza tempora-parietal izquierda ($n = 18$), o tratamiento "engañoso" (anestesia y cirugía sin heridas). Los animales se sacrificaron a las 1, 6 y 24 h después de la herida, se separaron los cerebros y se prepararon muestras de tejido de la corteza parietal izquierda (LC) (herida), que corresponde al área en la corteza derecha contralateral (RC), la corteza adyacente a la corteza parietal (LA) herida, que corresponde al área adyacente en la corteza derecha (RA), el hipocampo izquierdo (LH) y el hipocampo derecho (RH). El RNA total se aisló y se realizó la hibridación de manchas Northern y la cantidad del mRNA de la IL-1 β del tejido cerebral se presentó como el porcentaje de la radioactividad relativa del RNA macrofago positivo de la IL-1 β que se cargó en el mismo gel. Se observó un marcado y significativo aumento de la expresión del mRNA de la IL-1 β en LC ($20,0 \pm 0,7\%$ de testigo positivo, $n = 6$, $p < 0,05$ en comparación con un animal engañado), LH ($24,5 \pm 0,9\%$, $p < 0,05$) y LA ($21,5 \pm 3,1\%$, $p < 0,05$) en el hemisferio herido 1 h después de la herida en el cerebro, que permaneció elevado hasta las 6 h después de la herida en LC ($4,0 \pm 0,4\%$, $n = 6$, $p < 0,05$), y LH ($5,0 \pm 1,33\%$, $p < 0,05$). En animales engañados o en animales no maleados no se observó ninguna expresión del mRNA de la IL-1 β en ninguna de las áreas respectivas del cerebro. Estos resultados indican que a continuación de la TBI se estimula regionalmente la expresión temporal del mRNA de la IL-1 β en regiones específicas del cerebro. Estos cambios regionales de las citoquinas, tales como la IL-1 β , juegan un papel en las heridas postraumáticas.

Todas las publicaciones, incluyendo pero no estando limitadas a las patentes y las solicitudes de patentes, citadas en esta memoria descriptiva se incorporan a la misma por referencia como si cada publicación individual fuera específica e individualmente incorporada por referencia a esta memoria como si se pusiera de manifiesto completamente.

JE
52

La descripción anterior describe completamente la invención incluyendo sus realizaciones preferidas. Las modificaciones y mejoras de las realizaciones específicamente descritas en la misma están dentro del alcance de las reivindicaciones siguientes. Sin más elaboración se cree que un experto en la técnica puede, usando la descripción precedente, usar la presente invención en su más completa extensión. Por lo tanto, los ejemplos de esta memoria se dan con fines meramente ilustrativos y de ninguna manera como una limitación del alcance de la presente invención. Las realizaciones de la invención en las que se reivindica la propiedad o privilegio exclusivo se definen como sigue.

15

20

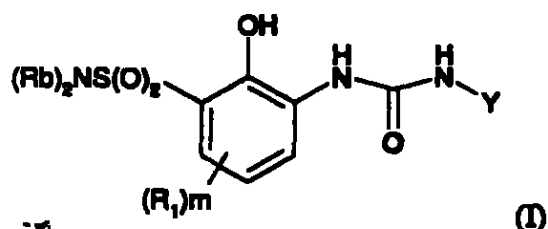
25

30

35

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en la que

- 5 R_b se selecciona independientemente del grupo que consta de hidrógeno, NR_6R_7 , OH, OR_a , alquilo de C_{1-5} , arilo, aril-alquilo de C_{1-4} , aril-alquenilo de C_{2-4} , cicloalquilo, cicloalquilo-alquilo de C_{1-5} , heteroarilo, heteroaril-alquilo de C_{1-4} , heteroaril-alquenilo de C_{2-4} , heterocíclico, heterocíclico-alquilo de C_{1-4} y un resto heterocíclico-alquenilo de C_{2-4} , restos todos que pueden estar opcionalmente sustituidos de una a tres veces independientemente por un sustituyente seleccionado del grupo que consta de
- 10 halógeno, nitro, alquilo de C_{1-4} halosustituido, alquilo de C_{1-4} , amino, amina mono- o di-alquilo de C_{1-4} sustituida, OR_a , $C(O)R_a$, $NR_aC(O)OR_a$, $OC(O)NR_6R_7$, hidroxí, $NR_9C(O)R_a$, $S(O)_mR_a$, $C(O)NR_6R_7$, $C(O)OH$, $C(O)OR_a$, $S(O)_2NR_6R_7$ y $NHS(O)_2R_a$; o los dos sustituyentes R_b se unen para formar un anillo de 3-10 miembros, opcionalmente sustituido y que contiene,
- 15 además de carbono, independientemente, de 1 a 3 restos opcionalmente sustituidos seleccionados del grupo que consta de NR_a , O, S, SO y SO_2 ; R_a se selecciona del grupo que consta de alquilo, arilo, aril-alquilo de C_{1-4} , heteroarilo, heteroaril-alquilo de C_{1-4} , heterocíclico, $COOR_a$, y un resto heterocíclico-alquilo de C_{2-4} , restos todos que pueden estar
- 20 opcionalmente sustituidos;

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

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

2;

n es un número entero que tiene un valor de 1 a 3;
 q es 0, o un número entero que tiene un valor de 1 a 10;

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

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

R₁ se selecciona independientemente del grupo que consta de hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo de C₁₋₁₀, alquilo de C₁₋₁₀ halosustituido, alqueno de C₂₋₁₀, alcoxi de C₁₋₁₀, alcoxi de C₁₋₁₀ halosustituido, azida, S(O)_tR₄, (CR₈R₈)_qS(O)_tR₄, hidroxilo, alquilo de C₁₋₄ hidroxilo sustituido, arilo, aril-alquilo de C₁₋₄, aril-alqueno de C₂₋₁₀, ariloxi, aril-alquilo de C₁₋₄, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroaril-alqueno de C₂₋₁₀, heteroaril-alquilo de C₁₋₄, heterocíclico, heterocíclico-alquilo de C₁₋₄, heterocíclico-alquilo de C₁₋₄, heterocíclico-alqueno de C₂₋₁₀, (CR₈R₈)_qNR₄R₅, (CR₈R₈)_qC(O)NR₄R₅, alqueno de C₂₋₁₀C(O)NR₄R₅, (CR₈R₈)_qC(O)NR₄R₁₀, S(O)₃R₈, (CR₈R₈)_qC(O)R₁₁, alqueno de C₂₋₁₀C(O)R₁₁, alqueno de C₂₋₁₀C(O)OR₁₁, (CR₈R₈)_qC(O)OR₁₁, (CR₈R₈)_qOC(O)R₁₁, (CR₈R₈)_qNR₄C(O)R₁₁, (CR₈R₈)_qC(NR₄)NR₄R₅, (CR₈R₈)_qNR₄C(NR₅)R₁₁, (CR₈R₈)_qNHS(O)₂R₁₃, y (CR₈R₈)_qS(O)₂NR₄R₅; o dos restos R₁ conjuntamente pueden formar O-(CH₂)_sO o un anillo saturado o insaturado de 5 a 6 miembros, tal que los restos alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heterocíclico pueden estar opcionalmente sustituidos;

R₄ y R₅ se seleccionan independientemente del grupo que consta de hidrógeno, alquilo de C₁₋₄ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo de C₁₋₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo de C₁₋₄ opcionalmente sustituido, heterocíclico; y heterocíclico-alquilo de C₁₋₄, o R₄ y R₅ junto con el nitrógeno al están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros que opcionalmente puede comprender un heteroátomo adicional seleccionado de O, N y S;

R₆ y R₇ se seleccionan independientemente del grupo que consta de hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, heteroarilo, arilo, alquilarilo y alquilo de C₁₋₄-heteroalquilo; o R₆ y R₇

junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 5 a 7 miembros, anillo que opcionalmente puede contener un heteroátomo adicional que se selecciona del grupo que consta de oxígeno, nitrógeno o azufre, y anillo que puede estar opcionalmente sustituido;

Y se selecciona del grupo que consta de furano, tiofeno, pirrol, oxazol, imidazol, tiazol, tieno(2,3b)piridina, pirazol, isooxazol, isotiazol, 1,2,3- o 1,2,4-oxadiazol, 1,2,3- o 1,2,4-triazol, 1,2,3- o 1,2,4-tiadiazol, piridina, piridina-N-óxido, pirimidina, piridazina, pirazina, 1,3,5- o 1,2,3- o 1,2,4-triazina, 1,2,4,5-tetrazina, indol, benzo-furano, indazol, benzimidazol, benzotiazol, quinolina, iso-quinolina, cinolina, ftalazina, quinazolina y quinoxalina, restos todos que pueden estar 1-3 veces sustituidos con R₁;

R₈ es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄;

R₉ es hidrógeno o alquilo de C₁₋₄;

R₁₀ es alquilo de C₁₋₁₀ C(O)₂R₈;

R₁₁ se selecciona del grupo que consta de hidrógeno, alquilo de C₁₋₄ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmen- te sustituido, aril-alquilo de C₁₋₄ opcionalmente sustitui- do, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaril- alquilo de C₁₋₄ opcionalmente sustituido, heterocíclico op- cionalmente sustituido; y heterocíclico-alquilo de C₁₋₄ op- cionalmente sustituido; y

R₁₂ se selecciona del grupo que consta de alquilo de C₁₋₄, arilo, aril-alquilo de C₁₋₄, heteroarilo, heteroaril- alquilo de C₁₋₄, heterocíclico y heterocíclico-alquilo de C₁₋₄;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

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

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

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

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

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

7. El compuesto según la reivindicación 6, en el que Y es piridina y pirazol.

8. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R_b es hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, o alquilo de C₁₋₄ sustituido con C(O)OH, o C(O)OR_a.

9. El compuesto según la reivindicación 1, que es:

N-(3-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-(2-

piridin-2-il)urea;

N-(3-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-(2-cloro-piridin-3-il)urea;

N-(3-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-(1-fenil-1H-1,2,3-triazol-5-il)urea;

N-(3-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-(1,3-dimetilpirazol-5-il)urea;

N-(3-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-(1-metilpirazol-5-il)urea; y

N-(3-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-(2-metil-piridin-3-il)urea

N-(3-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)urea;

N-(3-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-(1-N-óxido-piridin-3-il)urea;

N-(3-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-(2-cloro-1-N-óxido-piridin-3-il)urea;

N-(3-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-(3-benziloxitieno[2,3-b]piridin-2-il)urea;

N-(3-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-(3-metilisoxazol-4-il)urea;

5 N-(3-aminosulfonil-4-cloro-2-hidroxifenil)-N'-(5-metilisoxazol-4-il)urea.

10 10. Un compuesto según la reivindicación 9, en el que el compuesto está en su forma de sal de sodio.

11. Un compuesto según la reivindicación 10, en el que el compuesto está en su forma de sal de potasio.

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

20 13. Un método para tratar una enfermedad mediada por una quemoquina, en el que la quemoquina se enlaza a un receptor IL-8 α o β en un mamífero, método que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.

25 14. El método según la reivindicación 13, en el que el mamífero está afligido por una enfermedad mediada por una quemoquina seleccionada del grupo que consta de:
psoriasis, dermatitis atópica, osteoartritis, artritis reumatoide, asma, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas,
30 cas, síndrome de angustia respiratoria en adultos, enfermedades inflamatorias de los intestinos, enfermedad de Crohn's, colitis ulcerosa, apoplejía, choque séptico, esclerosis múltiples, choque endotóxico, sepsis gram negativa, síndrome de choque tóxico, heridas de reperfusión cardíaca y renal, glomerulonefritis, trombosis, reacción injerto vs huésped, enfermedad de Alzheimer, rechazos de aloinjertos, malaria, restenosis, angiogenesis, ateroscle-

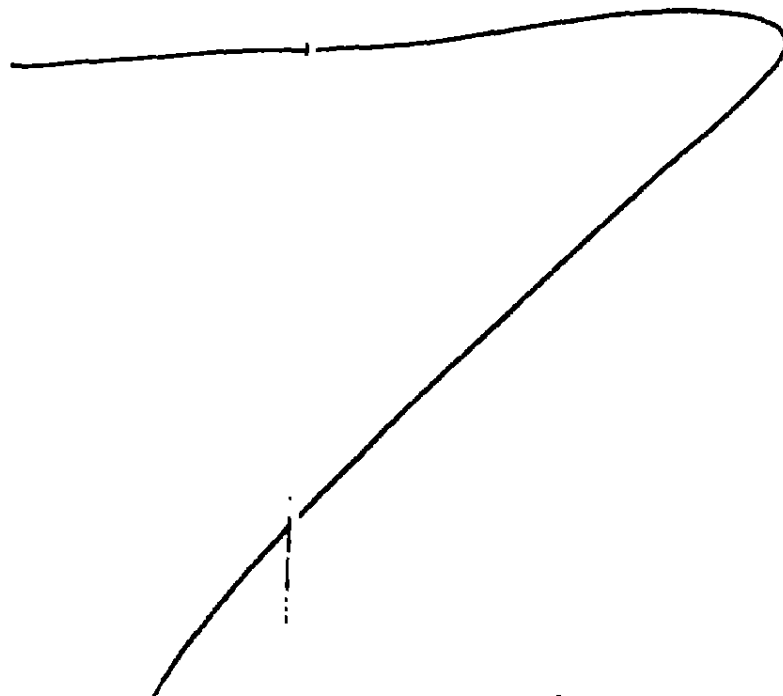
58

rosis, osteoporosis, gingivitis y liberación no deseada de
células del tronco hematopéyico y enfermedades provocadas
por virus respiratorios, virus del herpes y virus de la he-
patitis, meningitis, fibrosis cística, parto pretérmino,
5 tos, prurito, disfunciones multiórgano, traumas, esguinces,
torceduras, contusiones, artritis psoriática, herpes, encef-
falitis, vasculitis CNS, heridas traumáticas del cerebro,
tumores CNS, hemorragia subaracnoide, trauma posquirúrgico,
neumonitis intersticial, hipersensibilidad, artritis indu-
10 cida por cristales, pancreatitis aguda y crónica, hepatitis
alcohólica aguda, enterocolitis necrotizante, sinusitis
crónica, uveitis, polimiositis, vasculitis, acné, úlceras
gástricas y duodenales, enfermedad celíaca, esofagitis,
glositis, obstrucción del flujo de aire, hipersensibilidad
15 de los conductos de ventilación, bronquiolitis obliterans
que organiza neumonía, bronquiectasis, bronquiolitis, bron-
quiolitis obliterans, bronquitis crónica, pulmones córneos,
dispnea, enfisema, hipercapnea, hiperinflación, hipoxemia,
inflamaciones inducidas por la hiperoxia, hipoxia, reduc-
20 ción quirúrgica del volumen de los pulmones, fibrosis pul-
monar, hipertensión pulmonar, hipertropía del ventrículo
derecho, sarcoidosis, enfermedades pequeñas de los conduc-
tos de ventilación, descompensación ventilación-perfusión,
resuellos, resfriados y lupus

25

30

35



SP

RESUMEN

5 Esta invención se refiere a nuevos compuestos de fórmulas (I) a (VII), y a sus composiciones, útiles para el tratamiento de enfermedades mediadas por la quemoquina interleuquina-8 (IL-8).

40110 62-65
per publication
402050 Dec 11 2002

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION [X]

MODELO DE UTILIDAD []

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- Descripción de la invención []
- Dibujos de ser estos pertinentes []
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. []
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpore el diseño. []
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado. []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. []
- Representación gráfica del esquema de trazado []
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fed SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Indicación : 61019656 66020029 Folios: 65
Fecha (FIRM): 2007-03-12 10:38:50
Trámite : 002 PRIMEROS 1 ASISTENTE AL PROMOTOR
Dependencia: 0020 DIVISION DE NUEVAS CREATIVIDADES

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 26 e-mail: info@ic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

61 64

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 01-19686.
Fecha: 24 de abril del 2001.

Se certifica que:

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

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

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

Facultad para desistir SI.

Revisado _____.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: Info@sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

162/88

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
GERMAN CASTILLO GRAU
Apoderado

REFERENCIA:	Radicación No.	01-19686
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	1338
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 26-k, Dec 486/2000).
- Debe allegar comprobante de pago por exceso de 150 palabras del extracto de publicación.

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 03 MAYO 2001.

Se recuerda al interesado que debe presentar, dentro de los dieciséis meses siguientes contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud cuya prioridad se invoca, copia de la misma certificada por la autoridad que la expidió y, en los casos en que haya lugar, la traducción simple del capítulo reivindicatorio. El incumplimiento de éste plazo, acarreará la pérdida de la prioridad invocada.

202027/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: info@sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia