

PETITORIO

Industria y Comercio 01 42791 0

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Indicación: 01042791 03000300

Folios: 40

Fecha (HDI): 2001-05-30 15:31:06

Trámite: 1 002 PATENTES D 1 REGISTRAR 411 PRESENTAR

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: One Franklin Plaza
Philadelphia, PA 19103

Teléfono: Fax:

E-mail:

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

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

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. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número 17'017.671 TP 2978

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: Dashyant DHANAK- Steven
David KNIGHT

Dirección:

Teléfono: Fax:

E-mail:

Domicilio: West Chester, Pennsylvania, E.U.A.
West Chester, Pennsylvania, E.U.A.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número _____

⑤ Título (54)

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE LA UROSTENSINA-II

⑥ Clasificación Internacional (51)

A 61 K 31 / 18

⑦ Prioridad

SI ☐ NO ☒

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

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. 33825 y 33829

Fecha _____

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

N

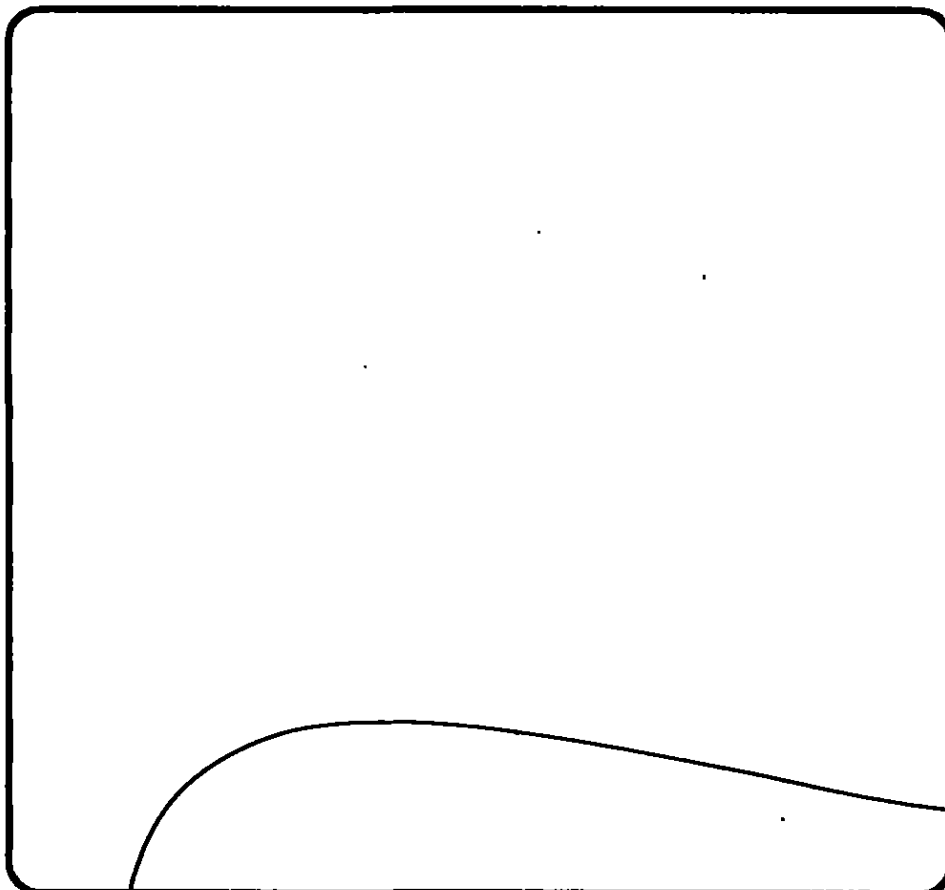
10

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 GRAU

FIRMA:

C.C. 17'017.671 -EP-2978

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



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 01042791 00000000

Folios: 40

Fecha (UMB): 2001-05-30 15:31:06

Tramite : 682 PATENTES D 1 REGISTRADO/ 411 PRESENTAC

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ADRIGERMANCAS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3942386	30/05/2001	1,553,160.00

***** CONCEPTO *****

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

SOM: 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



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 33,829
FECHA : MAYO 30 DE 2001

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 01042791 00000000 Folios: 40
Fecha (RPD): 2001-05-30 15:31:06
Tramite : 032 PATENTES 0 1 REGISTRO/ 411 PREBENTRIC

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ADRIGERMANCAS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3942386	30/05/2001	1,553,160.00

***** CONCEPTO *****

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

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 UROTENSINA-II

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a sulfonamidas, a composiciones farmacéuticas que las contienen y a su uso como antagonistas de la urotensina II.

5

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La regulación coordinada de la homeostasis cardiovascular se consigue a través de una combinación de ambas, la regulación neuronal directa y la activación neurohormonal sistémica. Aunque la liberación resultante tanto de los factores contráctiles como de los relajantes está normalmente bajo una regulación restrictiva, una desviación en este *status quo* puede dar como resultado una disfunción cardiohemodinámica con consecuencias patológicas.

Los principales factores vasoactivos de los mamíferos que constituyen este eje neurohumoral, es decir la angiotensina-II, endotelina-I, norepinefrina, funcionan todos por una interacción con los receptores específicos acoplados a la proteína G (GPCR). La urotensina-II, representa un nuevo miembro de este eje neurohumoral.

En las investigaciones previas, este péptido tiene significativas acciones hemodinámicas y endocrinas en diversos sistemas y tejidos de terminaciones de órganos:

- contracción del músculo liso

tanto los de origen vascular como no vascular incluyendo las preparaciones de músculo liso del tracto gastrointestinal, respiratorio, y tracto genitourinario. Se han descrito tanto la actividad presora como la depresora, después de la administración sistémica del péptido exógeno

- osmorregulación:

efectos que incluyen la modulación del transporte de los iones transepiteliales (Na^+ , Cl^-). Aunque se ha descrito un efecto diurético, tal efecto se plantea como secundario a los efectos renovasculares directos (filtración glomerular (GFR) elevada)

- metabolismo:

la urotensina-II influye en la secreción de la prolactina y presenta un efecto lipolítico en la investigación previa (activando la triacilglicerol-lipasa que da como resultado la movilización de los ácidos grasos libres no esterificados)

(Pearson, *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. (U.S.A.)* 1980, 77, 5021; Conlon, *et al.*, *J. Exp. Zool.* 1996, 275, 226.)

En estudios con urotensina-II humana se encontró que:

- era un vasoconstrictor extremadamente potente y eficaz

- La urotensina-II humana se evaluó en cuanto a su actividad contráctil en la aorta aislada de rata y se demostró que era el más potente agonista contráctil identificado hasta la fecha. Basándose en la farmacología *in vitro* y en el perfil hemodinámico *in vivo* de la urotensina-II humana, ésta desempeña un papel patológico en las enfermedades cardiovasculares caracterizadas por vasoconstricción excesiva o anormal y disfunción miocárdica. (Ames *et al.*, *Nature* 1999, 401, 282)

25 **SUMARIO DE LA INVENCION**

En un segundo aspecto, esta invención proporciona el uso de sulfonamidas como antagonistas de la urotensina II, y como inhibidores de la urotensina II.

En otro aspecto más, esta invención proporciona el uso de sulfonamidas para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva, ictus, cardiopatía isquémica (angina, isquemia miocárdica), arritmia cardíaca, hipertensión (esencial y pulmonar), COPD, restenosis, asma, inflamación neurogénica y vasculopatías metabólicas, adic-

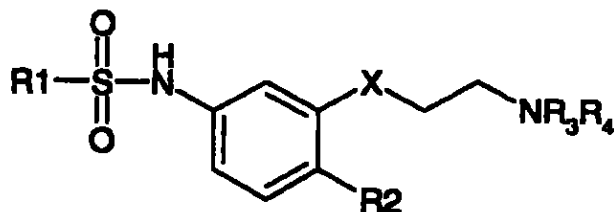
ción, esquizofrenia, impulsividad, ansiedad, estrés, depresión, función neuromuscular, y diabetes.

El antagonista de la urotensina se puede administrar solo o conjuntamente con uno o más agentes terapéuticos distintos, siendo seleccionados dichos agentes del grupo constituido por los antagonistas del receptor de la endotelina, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), inhibidores de la vasopeptidasa, diuréticos, digoxina, y antagonistas duales no selectivos de los β -adrenoceptores y α_1 -adrenoceptores.

Otros aspectos y ventajas de la presente invención se describen adicionalmente en la siguiente descripción detallada de sus realizaciones preferidas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I):



Fórmula (I)

donde :

R_1 es fenilo, benzotiofenilo, tienilo, furilo, pirrolilo, piridinilo, benzotiadiazolo, benzoxadiazolo, quinolinilo, o naftilo, todos los cuales pueden estar sustituidos o sin sustituir con uno, dos, tres, cuatro o cinco de los grupos siguientes: halógeno, metoxi, OH, NO_2 , YCF_3 , alquilo C_{1-4} , alquil $C_{(0-4)}-CO_2$ -alquilo $C_{(0-4)}$, ciano, cicloalquilen $C_{(1-4)}$ -dioxi, o dimetilamino;

R_2 es halógeno, CN o metilo;

R_3 y R_4 son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} o bencilo; o forman con el nitrógeno un anillo de pirrolidina o piperidina;

X es O o CH_2 ;

Y es un enlace o O;

con la condición de que el compuesto de la fórmula (I) no es la [3-(2-dimetilamino-etoxi)-4-yodo-fenil]-amida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofeno-2-sulfónico; o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

Cuando se usa aquí, el término "alquilo" incluye todos los isómeros de cadena lineal y ramificada. Ejemplos representativos de los mismos incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo y *n*-hexilo.

Cuando se usan aquí, los términos 'halógeno' y 'halo' incluyen flúor, cloro,

4

bromo y yodo, y fluoro, cloro, bromo y yodo respectivamente.

Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden existir en formas racémicas y ópticamente activas. Todos estos compuestos y diastereoisómeros se considera que están dentro del alcance de la presente invención.

Preferiblemente R_1 es fenilo, tienilo, piridinilo, benzotiadiazolo, benzoxadiazolo, o naftilo, todos los cuales pueden estar sustituidos o sin sustituir con uno, dos, o tres de los grupos siguientes: halógeno, metoxi, NO_2 , YCF_3 , o alquilo C_{1-4} .

Preferiblemente R_2 es halógeno.

10 Preferiblemente R_3 es alquilo; más preferiblemente R_3 es metilo o etilo.

Preferiblemente R_4 es alquilo; más preferiblemente R_4 es metilo o etilo.

Preferiblemente X es O.

Preferiblemente Y es un enlace.

Los compuestos preferidos son:

- 15 N-[4-yodo-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-3,4-dimetoxi-bencenosulfonamida;
4-bromo-N-[4-yodo-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
N-[4-metil-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-3,4-dimetoxi-bencenosulfonamida;
N-[4-yodo-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-3-metoxi-bencenosulfonamida;
N-[4-bromo-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-3,4-dimetoxi-bencenosulfonamida;
- 20 N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-3,4-dimetoxi-bencenosulfonamida;
4,5-dibromo-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2-tiofenosulfonamida;
3,4-dibromo-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
2,4,6-tricloro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
2,6-dicloro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida;
- 25 da;
2-bromo-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-4,5-dimetoxi-bencenosulfonamida;
4-bromo-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
4-yodo-N-[4-yodo-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
3,5-dicloro-N-[4-yodo-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
- 30 2,3-dicloro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
3-cloro-4-fluoro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
3-cloro-4-metil-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
2,5-dimetil-4-cloro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
2-cloro-4-trifluorometil-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
- 35 2,4-dicloro-6-metil-N-[4-yodo-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;

9

- 3-metoxi-N-[4-yodo-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
2,5-dimetoxi-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
2,5-dimetoxi-N-[4-bromo-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
3-nitro-N-[4-yodo-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
5 2-nitro-4-metoxi-N-[4-yodo-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
3-nitro-4-metil-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
2-etil-4-bromo-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
3,4-diclorofenil-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
2,4,6-trimetil-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
10 4-cloro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2-naftalenosulfonamida;
5-cloro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2-tiofenosulfonamida;
2,5-dicloro-N-[4-yodo-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-3-tiofenosulfonamida;
5-bromo-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2-tiofenosulfonamida;
4,5-dicloro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2-tiofenosulfonamida;
15 5-([1-(4-cloro-fenil)-metanoli]-amino)metil-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2-tiofenosulfonamida;
N-[4-yodo-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-benzo[1,2,5]-4-tiadiazolsulfonamida;
2,4-dicloro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
2-metil-4-bromo-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
20 2,6-dimetil-4-bromo-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
3-metoxi-4-bromo-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
2,4-dicloro-5-metil-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
3-nitro-4-cloro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
2-nitro-4-trifluorometil-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
25 5-cloro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-1-naftalenosulfonamida;
4-bromo-5-cloro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2-tiofenosulfonamida;
3-bromo-5-cloro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2-tiofenosulfonamida;
4-nitro-5-cloro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2-tiofenosulfonamida;
4,5-dicloro-N-[4-yodo-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2-tiofenosulfonamida;
30 7-cloro-N-[4-yodo-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-benzo[1,2,5]oxadiazol-4-sulfonamida;
5-bromo-8-cloro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-3-piridinosulfonamida;
2,4-dibromo-5-metoxi-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
2-metil-4,5-dimetoxi-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
2,6-dimetil-4-bromo-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
35 3,4-dimetoxi-N-[4-cloro-3-(2-metilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;

- 2-bromo-4,5-dimetoxi-N-[4-cloro-3-(2-metilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
5-cloro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2-naftalenosulfonamida;
2,6-dicloro-4-trifluorometoxi-N-[4-cloro-3-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
5 4,5-dibromo-N-[4-cloro-3-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-2-tiofenosulfonamida;
2-bromo-4,5-dimetoxi-N-[4-cloro-3-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
3,4-dimetoxi-N-[4-cloro-3-(3-dimetilamino-propil)-fenil]-bencenosulfonamida;
3,4-dimetoxi-N-[4-cloro-3-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
2-cloro-4,5-dimetoxi-N-[4-cloro-3-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida; y
10 2-cloro-4,5-dimetoxi-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida.

Los compuestos más preferidos son:

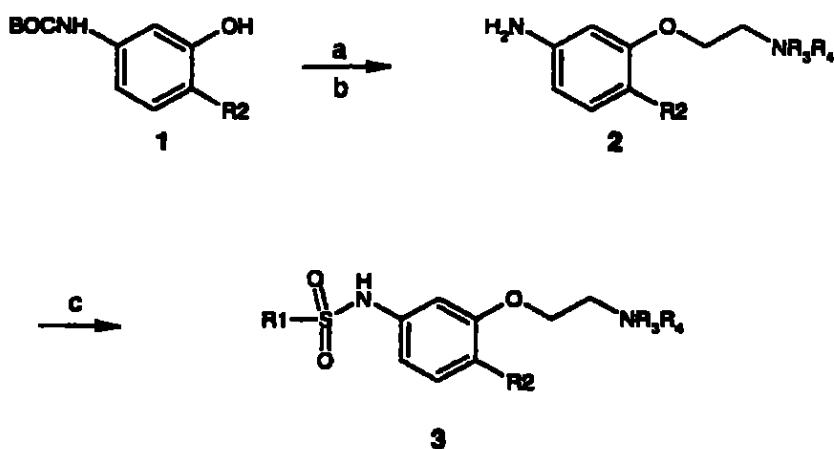
- N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-3,4-dimetoxi-bencenosulfonamida;
4,5-dibromo-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2-tiofenosulfonamida;
3,4-dibromo-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
15 2,4,6-tricloro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
2,6-dicloro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida;
N-[4-yodo-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-3,4-dimetoxi-bencenosulfonamida;
2-bromo-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-4,5-dimetoxi-bencenosulfonamida;
20 2,4-dicloro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
2-metil-4-bromo-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
2,6-dimetil-4-bromo-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
3-metoxi-4-bromo-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
2,4-dicloro-5-metil-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
25 3-nitro-4-cloro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
2-nitro-4-trifluorometil-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
4-clorofenil-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
5-cloro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-1-naftalenosulfonamida;
4-bromo-5-cloro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2-tiofenosulfonamida;
30 3-bromo-5-cloro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2-tiofenosulfonamida;
4-nitro-5-cloro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2-tiofenosulfonamida;
4,5-dicloro-N-[4-yodo-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2-tiofenosulfonamida;
7-cloro-N-[4-yodo-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-benzo[1,2,5]oxadiazol-4-sulfonamida;
da;
35 5-bromo-6-cloro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-3-piridinosulfonamida;

- 2,4-dibromo-5-metoxi-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
 2-metil-4,5-dimetoxi-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
 2,6-dicloro-4-trifluorometoxi-N-[4-cloro-3-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]bencenosulfonamida;
 5 4,5-dibromo-N-[4-cloro-3-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-2-tiofenosulfonamida;
 2-bromo-4,5-dimetoxi-N-[4-cloro-3-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
 3,4-dimetoxi-N-[4-cloro-3-(3-dimetilamino-propil)-fenil]-bencenosulfonamida;
 3,4-dimetoxi-N-[4-cloro-3-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
 2-cloro-4,5-dimetoxi-N-[4-cloro-3-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida; y
 10 2-cloro-4,5-dimetoxi-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida.

Los compuestos de la fórmula (I) se prepararon como se indica en el esquema

1.

Esquema 1



- 15 **Condiciones:** a) $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_3\text{R}_4$ -hidrocloruro, carbonato de potasio, agua/1,2-dimetoxietano, reflujo; b) HCl; c) $\text{R}_1\text{SO}_2\text{Cl}$, CHCl_3 , temperatura ambiente. (R_1 , R_3 y R_4 como se han definido antes)

Por ejemplo, el fenol 1 se alquiló con diferentes cloruros de dialquilaminoetilo y los éteres resultantes se desprotegieron para dar las anilinas 2. La subsiguiente sul-

20 fonilación de las anilinas proporcionó los compuestos deseados 3.

Con manipulación apropiada, incluyendo el uso de un grupo o grupos alternativos protectores del nitrógeno, se llevó a cabo la síntesis de los restantes compuestos de la fórmula (I) por métodos análogos a los anteriores y a los descritos en la sección experimental.

- 25 Para usar un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para el tratamiento de los seres humanos y otros mamíferos, nor-

malmente se formula, de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar, como una composición farmacéutica.

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden administrar de forma estándar para el tratamiento de las enfermedades indicadas, por ejemplo, oralmente, parenteralmente, sublingualmente, transdérmica-
5 mente, rectalmente, por inhalación o por administración por vía bucal.

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables que son activos cuando se administran oralmente, se pueden formular como jarabes, comprimidos, cápsulas y pastillas para chupar. Una formulación en jarabe, general-
10 mente consiste en una suspensión o solución del compuesto o sal, en un excipiente líquido, por ejemplo, etanol, aceite de cacahuete, aceite de oliva, glicerina o agua con un agente aromatizante o colorante. Cuando la composición está en la forma de un comprimido, se puede usar cualquier excipiente farmacéutico usado rutinariamente para preparar formulaciones sólidas. Ejemplos de tales excipientes incluyen, estea-
15 rato de magnesio, *terra alba*, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, ácido esteárico, almidón, lactosa y sacarosa. Cuando la composición está en la forma de una cápsula, es adecuada cualquier encapsulación rutinaria, por ejemplo usando los excipientes mencionados en una cápsula de gelatina dura. Cuando la composición está en la forma de una cápsula de gelatina blanda, se puede considerar cualquier exci-
20 piente farmacéutico usado rutinariamente para preparar dispersiones o suspensiones, por ejemplo gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites, y se incorporan en una cápsula de gelatina blanda.

Las composiciones parenterales típicas constan de una solución o suspensión del compuesto o sal en un excipiente estéril acuoso o no acuoso que contiene opcio-
25 nalmente un aceite parenteralmente aceptable, por ejemplo polietilenglicol, polivinilpirolidona, lecitina, aceite de cacahuete o aceite de sésamo.

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

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

Las formulaciones transdérmicas típicas comprenden un vehículo convencional acuoso o no acuoso, por ejemplo, una crema, pomada, loción o pasta o están en la forma de un emplasto, parche o membrana medicados.

Preferiblemente, la composición está en forma de dosis unitaria, por ejemplo, un comprimido, una cápsula, o una dosis medida en aerosol, de forma que se pueda administrar al paciente una dosis única.

Cada unidad de dosis para administración oral, contiene de forma adecuada de 0,1 mg/kg a 500 mg/kg, y preferiblemente de 1 mg/kg a 100 mg/kg, y cada unidad de dosis para administración parenteral contiene de forma adecuada de 0,1 mg a 100 mg de un compuesto de la fórmula (I) o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, calculado como el ácido libre. Cada unidad de dosis para administración intranasal contiene de forma adecuada 1-400 mg y preferiblemente de 10 a 200 mg por persona. Una formulación tópica contiene de forma adecuada de 0,01 a 1,0 % de un compuesto de la fórmula (I).

El régimen posológico diario para administración oral, es adecuadamente de aproximadamente 0,01 mg/kg a 40 mg/kg de un compuesto de la fórmula (I) o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, calculado como el ácido libre. El régimen posológico diario para administración parenteral, es adecuadamente de aproximadamente 0,001 mg/kg a 40 mg/kg de un compuesto de la fórmula (I) o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, calculado como el ácido libre. El régimen posológico diario para administración intranasal e inhalación oral es adecuadamente de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg/persona. El ingrediente activo se puede administrar de 1 a 8 veces al día, suficiente para que presente la actividad deseada.

Estos análogos de sulfonamidas se pueden usar para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva, ictus, cardiopatía isquémica (angina, isquemia miocárdica), arritmia cardíaca, hipertensión (esencial y pulmonar), COPD, restenosis, asma, inflamación neurogénica y vasculopatías metabólicas, adicción, esquizofrenia, impulsividad, ansiedad, estrés, depresión, función neuromuscular, y diabetes.

El antagonista de la urotensina se puede administrar solo o conjuntamente con uno o más agentes terapéuticos distintos, siendo seleccionados dichos agentes del grupo constituido por los antagonistas del receptor de la endotelina, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), inhibidores de la vasopeptidasa, diuréticos, digoxina, y antagonistas duales no selectivos de los β -adrenoreceptores y α_1 -adrenoreceptores.

16

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

La actividad biológica de los compuestos de la fórmula (I) se demostró por los siguientes ensayos:

5 **Unión a un radioligando:**

Membranas de células HEK-293 que contienen GPR-14 humano y de rata estable clonado (20 µg/ensayo) se incubaron con [¹²⁵I] h-U-II (urotensina II humana marcada con ¹²⁵I) 200 pM (200 Ci/mmol⁻¹) en presencia de concentraciones crecientes de los compuestos de ensayo en DMSO (0,1 nM a 10 µM), en un volumen
10 final de incubación de 200 µl (Tris-HCl 20 mM, MgCl₂ 5 mM). Se realizó la incubación durante 30 minutos a temperatura ambiente seguida por filtración por filtros GF/B con el recolector de células Brandel. La unión a la U-II marcada con ¹²⁵I se cuantificó por conteo de radiaciones gamma. La unión no específica se definió por la unión a [¹²⁵I] h-U-II en presencia de U-II humana 100 nM sin marcar. El análisis de los datos se
15 realizó por el ajuste no lineal de los mínimos cuadrados.

Movilización de Ca²⁺:

Se utilizó un ensayo FLIPR de movilización de Ca²⁺ basado en placas de microtitulación (Molecular Devices, Sunnivale, CA) para la identificación funcional del
20 ligando que activa las células HEK-293 que expresan el GPR-14 recombinante (estable). El día después de la transfección, las células se pusieron en placas transparentes con 96 pocillos negros recubiertos con poli-D-lisina. Después de 18-24 horas se aspiró el medio y las células cargadas con Fluo 3AM se expusieron a diferentes concentraciones (de 10 nM a 30 µM) de los compuestos de ensayo seguidos por h-U-II. Después de la iniciación del ensayo, se leyó la fluorescencia cada segundo durante
25 un minuto y después cada 3 segundos durante el siguiente minuto. La concentración inhibitoria al 50 % (IC₅₀) se calculó para los diferentes compuestos de ensayo.

Ensayos de fosfatos de inositol:

Las células HEK-293-GPR14 en matraces T150 se premarcaron durante la noche con 1 µCi de mio-[³H]inositol por ml de medio de Eagel modificado por Dulbecco libre de inositol. Después del marcado, las células se lavaron dos veces con solución salina tamponada de fosfato de Dulbecco (DPBS) y después se incubaron en
30 DPBS que contiene LiCl 10 mM durante 10 min a 37 °C. El experimento se inició por la adición de concentraciones crecientes de h-U-II (1 pM a 1 µM) en ausencia y presencia de tres concentraciones diferentes (0,3, 1 y 10 µM) de los compuestos de en-

15

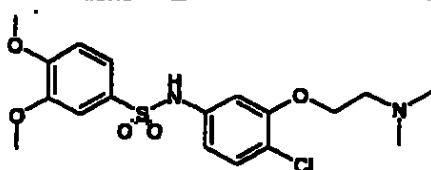
sayo y se continuó la incubación durante 5 min más a 37 °C tras lo cual se terminó la reacción por la adición de ácido tricloroacético al 10 % (concentración final) y centrifugación. Los sobrenadantes se neutralizaron con 100 µl de base Trizma 1 M y los fosfatos de inositol se separaron en columnas AG 1-X8 (0,8 ml de empaquetado, 100-200 mallas) en fase de formiato. Se eluyó el monofosfato de inositol con 8 ml de formiato de amonio 200 mM. El difosfato y trifosfato de inositol reunidos se eluyeron con 4 ml de formiato de amonio 1 M/ácido fórmico 0,1 M. Las fracciones eluidas se contaron en un contador de centelleo beta. Basándose en la tendencia de la curva de control, se calculó K_B .

- 10 La actividad de los compuestos de esta invención varía desde (ensayo de unión al radioligando): $K_i = 50 \text{ nM} - 10000 \text{ nM}$ (ejemplo 8 $K_i = 1300 \text{ nM}$)

Los siguientes ejemplos son ilustrativos pero no realizaciones limitantes de la presente invención.

Ejemplo 1

- 15 N-[4-Cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-3,4-dimetoxi-bencenosulfonamida



a) 2-Cloro-5-aminofenol

- 20 Se recogió 2-cloro-5-nitroanisol (310 g, 1,7 mol) en una mezcla de HBr al 48 % (1,5 l) y AcOH (1,2 l) y se calentó a reflujo durante 3 días. La solución oscura se dejó enfriar a temperatura ambiente, se vertió sobre hielo-agua (10 l), y se dejó estar durante 3 h. El sólido amarillo pálido resultante se filtró, se lavó con agua, y se secó en vacío (230 g, 79 %): punto de fusión 115-117 °C.

b) 2-Cloro-5-aminofenol

- 25 Una solución de 2-cloro-5-nitrofenol (25 g, 0,14 mol) en acetato de etilo (150 ml) se trató con Pt al 5 %/C (250 mg) y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno (208,9 kPa) durante 4 h. La mezcla se filtró a través de Celite® y el residuo se lavó bien con acetato de etilo caliente. El filtrado se trató con carbón activado y se filtró de nuevo como antes. Por evaporación del acetato de etilo se obtuvo un sólido (19,8 g, 98 %).

- 30 c) Éster *terc*-butilico del ácido 4-cloro-3-hidroxifenilcarbámico

A una solución de 2-cloro-5-aminofenol (20 g, 0,14 mol) en THF (150 ml) se añadió una solución de dicarbonato de di-*terc*-butilo (33 g, 0,15 mol) en THF (150 ml). La reacción se calentó a reflujo durante 6 h, a cuyo tiempo se dejó enfriar a tempe-

16

ratura ambiente. El disolvente se separó en vacío y el residuo se diluyó con éter (500 ml) y se lavó con ácido cítrico 1 M (2 x 300 ml). Los lavados acuosos se extrajeron con éter (300 ml) y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron (MgSO_4) y se concentraron. El sólido marrón resultante se trituró con hexano y se secó en vacío para dar 33 g (97 %) del compuesto del epígrafe: punto de fusión 103-106 °C.

d) 3-[2-(N,N-Dimetilamino)etoxi]-4-cloroanilina

A una solución del éster *terc*-butilico del ácido 4-cloro-3-hidroxifenilcarbámico (140 mg, 0,57 mmol) en DME/agua 4:1 (5 ml), se añadieron hidrocloreto de cloruro de dimetilaminoetilo (90 mg, 0,63 mmol) y K_2CO_3 (320 mg, 2,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h, a cuyo tiempo se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se separó el DME en vacío y el residuo se trató con HCl 6 N (2 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, a cuyo tiempo se diluyó con agua (5 ml) y se lavó con EtOAc (5 ml). La capa acuosa se alcalinizó con K_2CO_3 sólido y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas de EtOAc se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (MgSO_4), y se concentraron para dar 60 mg (50 %) del compuesto del epígrafe.

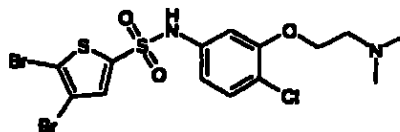
e) N-[4-Cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)fenil]-3,4-dimetoxi-bencenosulfonamida

Se disolvió 3-[2-(N,N-dimetilamino)etoxi]-4-cloroanilina (1,00 g, 4,66 mmol) en 15 ml de CHCl_3 . Se añadió una solución de cloruro de 3,4-dimetoxibencenosulfonilo (1,10 g, 4,66 mmol) en 14 ml de CHCl_3 y la solución se dejó agitando durante la noche. Se añadió éter dietílico a la mezcla blanca turbia y el producto blanco (1,97 g, 94 %) se filtró y se secó. Por recristalización en metanol caliente se obtuvieron cristales blancos brillantes que se filtraron y se secaron: punto de fusión 228-229 °C; MS (ES+) m/e 415 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Los compuestos de los ejemplos 2 - 6 se prepararon usando el procedimiento o procedimientos generales del Ejemplo 1 anterior con la apropiada sustitución de los reactantes:

Ejemplo 2

[4-Cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-amida del ácido 4,5-dibromo-tiofeno-2-sulfónico

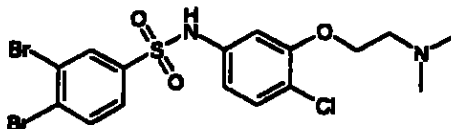


Preparada a partir del cloruro de 4,5-dibromo-tiofeno-2-sulfonilo y 3-[2-(N,N-

dimetilamino)etoxi]-4-cloroanilina. MS (ES+) m/e 517 [M+H]⁺.

Ejemplo 3

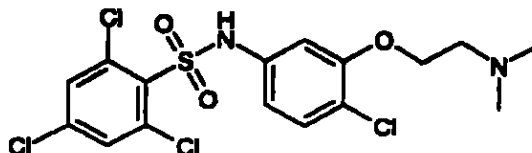
3,4-Dibromo-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida



5 Preparada a partir del cloruro de 3,4-dibromobencenosulfonilo y 3-[2-(N,N-dimetilamino)etoxi]-4-cloroanilina. MS (ES+) m/e 511 [M+H]⁺.

Ejemplo 4

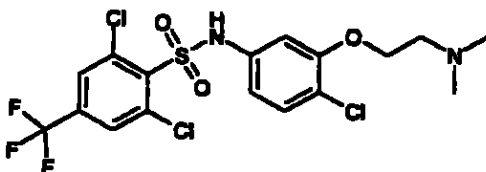
2,4,6-Tricloro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida



10 Preparada a partir del cloruro de 2,4,6-triclorobencenosulfonilo y 3-[2-(N,N-dimetilamino)etoxi]-4-cloroanilina. MS (ES+) m/e 457 [M+H]⁺.

Ejemplo 5

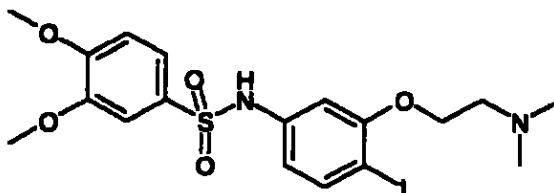
2,6-Dicloro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida



15 Preparada a partir del cloruro de 2,6-dicloro-4-trifluorometilbencenosulfonilo y 3-[2-(N,N-dimetilamino)etoxi]-4-cloroanilina. MS (ES+) m/e 491 [M+H]⁺.

Ejemplo 6

N-[3-(2-Dimetilamino-etoxi)-4-yodo-fenil]-3,4-dimetoxi-bencenosulfonamida



20 a) N-[3-(2-Dimetilamino-etoxi)-4-yodo-fenil]-acetamida

Se disolvió 2-yodo-5-acetamidofenol (2,15 g, 7,76 mmol) en 1,2-dimetoxietano (30 ml). Se añadió hidroccloruro de cloruro de 2-dimetilaminoetilo (1 equivalente, 7,76 mmol, 1,12 g), seguido por una solución de carbonato de potasio (4 equivalentes, 31,0 mmol, 4,30 g) en agua (8 ml). La solución se calentó a reflujo, agitando a esta

25

temperatura durante 22 horas. Se evaporó el 1,2-dimetoxietano en vacío y el residuo se acidificó hasta pH 1 usando ácido clorhídrico 3 N. La mezcla se lavó 2 veces con acetato de etilo, y la porción acuosa se alcalinizó hasta pH 11 usando carbonato de potasio sólido. Se extrajo dos veces con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró para obtener el producto (1,53 g, 57 %) como un aceite de color herrumbroso.

MS (ES+) m/e 349 [M+H]⁺

b) 3-(2-Dimetilamino-etoxi)-4-yodo-fenilamina

A una solución del compuesto del Ejemplo 1(a) (1,52 g, 4,39 mmol) en etanol, (22 ml) se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio al 10 % (29 ml). Se calentó la mezcla a reflujo y se dejó agitando a esta temperatura durante 16 horas. Se enfrió a temperatura ambiente y se concentró en vacío. El residuo se extrajo dos veces con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró para obtener el producto (1,13 g, 84%) como un aceite de color herrumbroso que se solidificó en reposo.

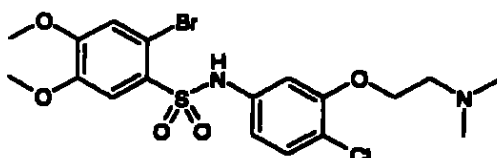
MS (ES+) m/e 307 [M+H]⁺

c) N-[3-(2-Dimetilamino-etoxi)-4-yodo-fenil]-3,4-dimetoxi-bencenosulfonamida

A una solución del compuesto del Ejemplo 1(b) (0,25 g, 0,81 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se añadió cloruro de 3,4-dimetoxibencenosulfonilo (1 equivalente, 0,81 mmol, 0,19 g). La solución de color naranja pálido se dejó agitando a temperatura ambiente durante 23 horas. El producto crudo se purificó por medio de la purificación por HPLC de Gilson (10-90% acetonitrilo/agua durante 5 minutos) y se liofilizó durante la noche. La sal hidrocioruro resultante se mezcló azeotrópicamente con 1 x metanol y 1 x cloruro de metileno para dar el producto (0,16 g, 35 %) como un sólido blanco esponjoso. MS (ES+) m/e 507 (M+H)⁺

Ejemplo 7

2-Bromo-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-4,5-dimetoxi-bencenosulfonamida



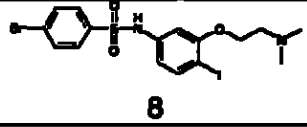
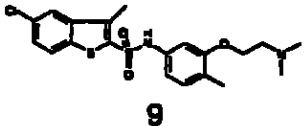
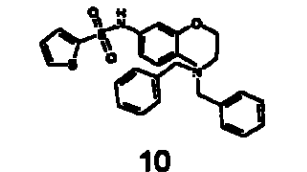
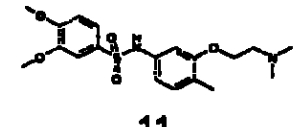
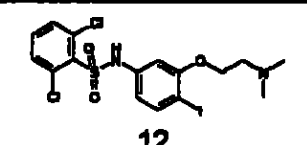
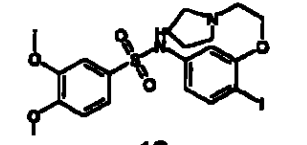
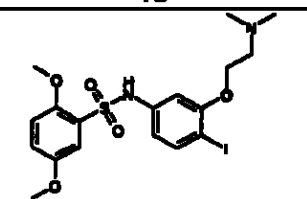
a) Cloruro de 2-bromo-4,5-dimetoxi-bencenosulfonilo.

A una solución enfriada (0 °C) de 4-bromoveratrol (15 ml, 100 mmol) en cloruro de metileno (100 ml), se añadió gota a gota durante 30 minutos ácido clorosulfónico (26 ml, 400 mmol). La solución resultante se dejó calentar a temperatura ambiente, manteniéndola a esta temperatura durante 3 horas, y sometiéndola después a re-

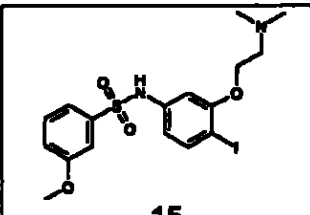
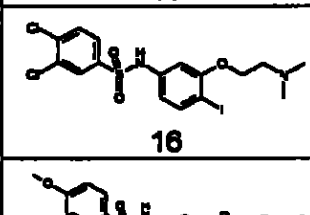
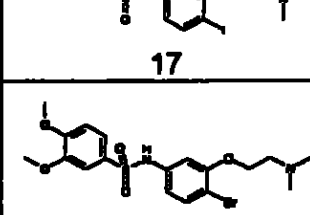
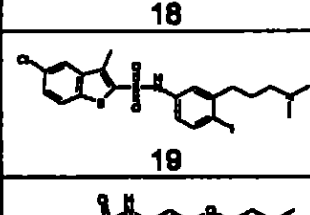
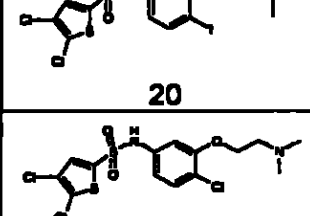
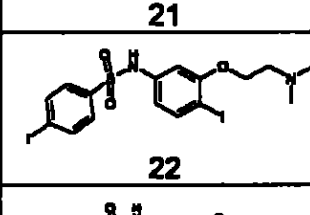
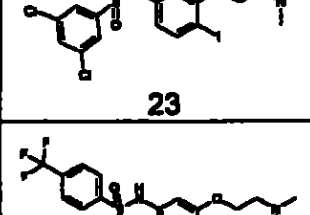
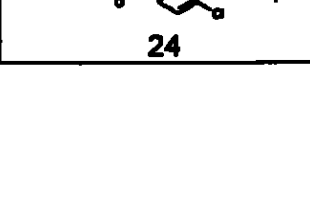
parto en cloruro de metileno/mezcla de hielo-agua 1:1 (500 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 200 ml) y salmuera (200 ml), se secó (sulfato de magnesio), y se concentró para dar el cloruro de 2-bromo-4,5-dimetoxi-bencenosulfonilo (25 g, 78 % de rendimiento) como un sólido gris.

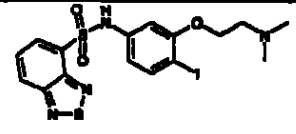
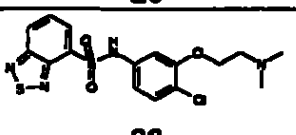
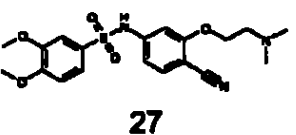
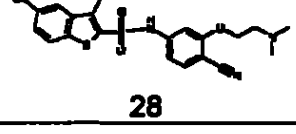
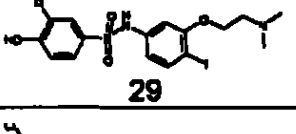
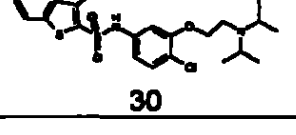
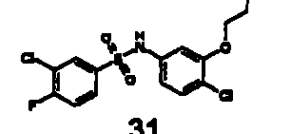
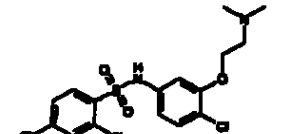
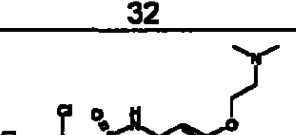
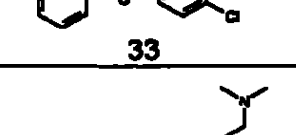
5 b) 2-Bromo-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-4,5-dimetoxibencenosulfonamida

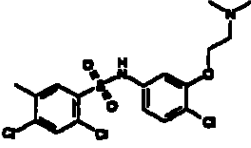
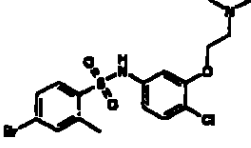
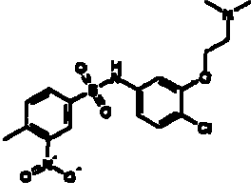
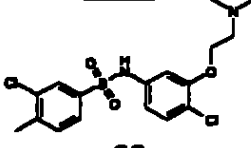
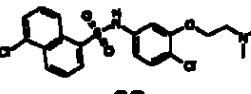
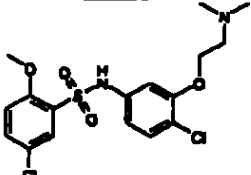
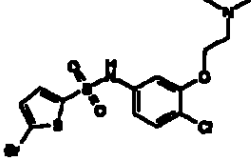
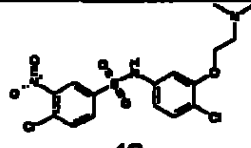
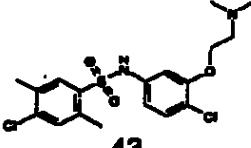
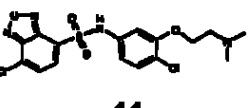
Preparada a partir del cloruro de 2-bromo-4,5-dimetoxi-bencenosulfonilo y 3-[2-(N,N-dimetilamino)etoxi]-4-cloroanilina usando el procedimiento general del Ejemplo 1(e) anterior. MS (ES+) m/e 494 [M+H]⁺

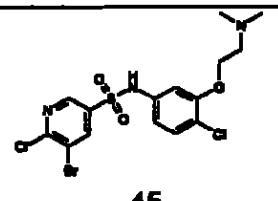
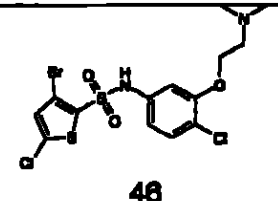
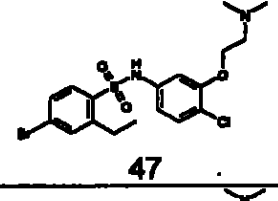
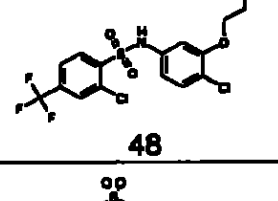
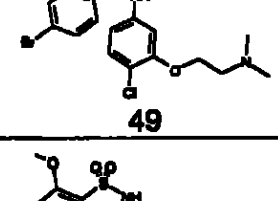
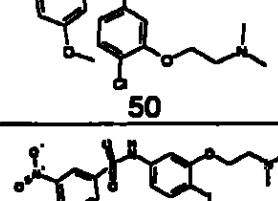
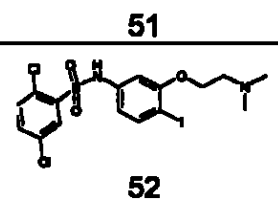
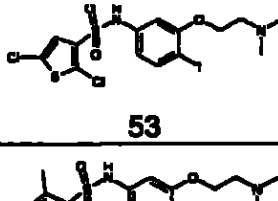
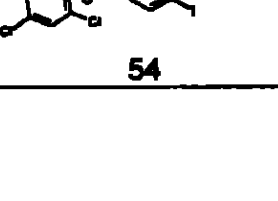
Ejemplo	Compuesto	MS (ES+) m/e [M+H] ⁺
 8	4-Bromo-N-[4-yodo-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida	525
 9	5-Chloro-3-metil-N-[4-metil-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2-benzotiofenosulfonamida	439
 10	N-[4-Metil-3-(2-dibencilamino-etoxi)-fenil]-2-tiofenosulfonamida	493
 11	N-[4-Metil-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-3,4-dimetoxi-bencenosulfonamida	395
 12	2,6-Dicloro-N-[4-yodo-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida	515
 13	N-[4-Yodo-3-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-3,4-dimetoxi-bencenosulfonamida	533
 14	N-[4-Yodo-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2,5-dimetoxi-bencenosulfonamida	507

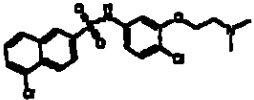
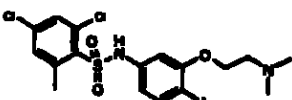
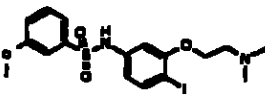
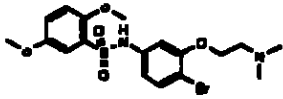
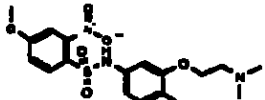
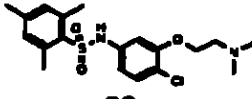
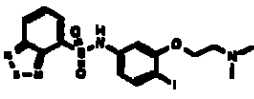
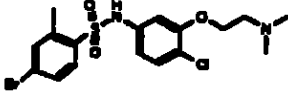
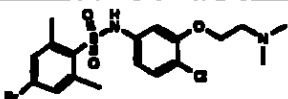
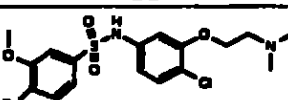
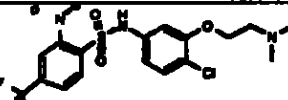
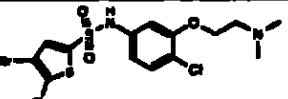
20

 15	N-[4-Yodo-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-3-metoxi-bencenosulfonamida	477
 16	3,4-Dicloro-N-[4-yodo-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida	515
 17	N-[4-Yodo-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-4-metoxi-bencenosulfonamida	477
 18	N-[4-Bromo-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-3,4-dimetoxi-bencenosulfonamida	480
 19	5-Cloro-3-metil-N-[4-yodo-3-(3-dimetilamino-propil)-fenil]-2-benzotiofenosulfonamida	549
 20	4,5-Dicloro-N-[4-yodo-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2-tiofenosulfonamida	521
 21	4,5-Dicloro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2-tiofenosulfonamida	429
 22	4-Yodo-N-[4-yodo-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida	573
 23	3,5-Dicloro-N-[4-yodo-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida	515
 24	4-Trifluorometil-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida	423

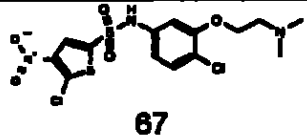
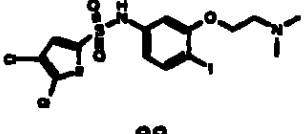
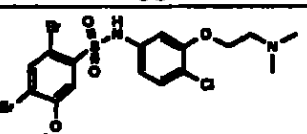
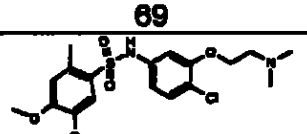
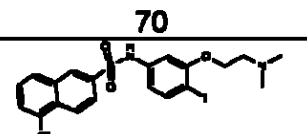
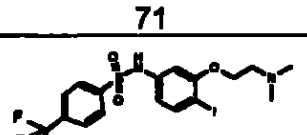
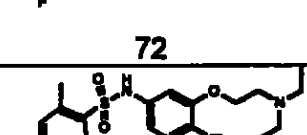
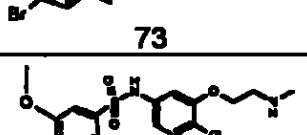
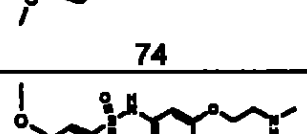
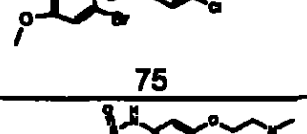
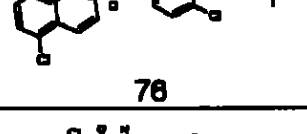
 25	N-[4-Yodo-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-benzo-2,1,3-tiadiazol-4-sulfonamida	505
 26	N-[4-Cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-benzo-2,1,3-tiadiazol-4-sulfonamida	413
 27	N-[4-Ciano-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-3,4-dimetoxi-bencenosulfonamida	406
 28	5-Cloro-3-metil-N-[4-ciano-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2-benzotiofenosulfonamida	450
 29	N-[4-Yodo-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-4-hidroxi-3-metoxi-bencenosulfonamida	493
 30	5-Cloro-3-metil-N-[4-cloro-3-(2-diisopropilamino-etoxi)-fenil]-2-benzotiofenosulfonamida	515/516
 31	3-Cloro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-4-fluoro-bencenosulfonamida	407
 32	2,4-Dicloro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida	423
 33	2,3-Dicloro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida	423
 34	5-Cloro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2-tiofenosulfonamida	395

 35	2,4-Dicloro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-5-metil-bencenosulfonamida	437
 36	4-Bromo-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2-metil-bencenosulfonamida	447
 37	N-[4-Chloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-4-metil-3-nitro-bencenosulfonamida	414
 38	3-Chloro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-4-metil-bencenosulfonamida	403
 39	5-Chloro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-1-naftalenosulfonamida	439
 40	5-Chloro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2-metoxi-bencenosulfonamida	419
 41	5-Bromo-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2-tiofenosulfonamida	439
 42	4-Chloro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-3-nitro-bencenosulfonamida	434
 43	4-Chloro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2,5-dimetil-bencenosulfonamida	417
 44	N-[4-chloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-benzo-[1,2,5]oxadiazol-4-sulfonamida	431

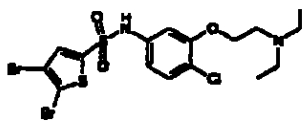
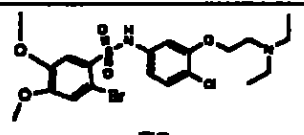
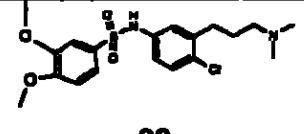
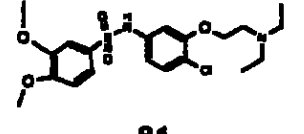
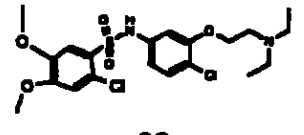
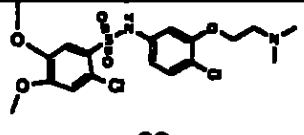
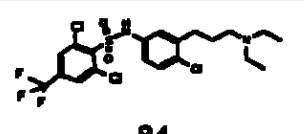
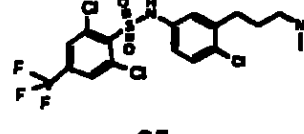
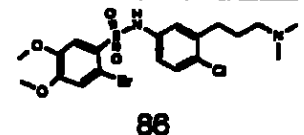
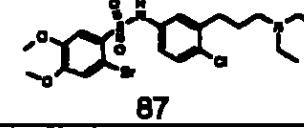
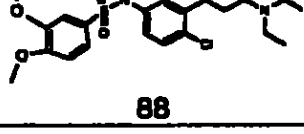
 45	5-bromo-6-cloro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-eto- xi)-fenil]-3-piridinosulfonamida	468
 46	3-Bromo-5-cloro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-eto- xi)-fenil]-2-tiofenosulfonamida	473
 47	4-Bromo-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-eto- xi)-fenil]-2-etil-bencenosulfonamida	461
 48	2-Cloro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-eto- xi)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida	457
 49	4-Bromo-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-eto- xi)-fenil]-bencenosulfonamida	433
 50	N-[4-Cloro-3-(2-dimetilamino-eto- xi)-fenil]-2,5-di- metoxi-bencenosulfonamida	415
 51	N-[4-Yodo-3-(2-dimetilamino-eto- xi)-fenil]-3-nitro- bencenosulfonamida	491
 52	2,5-Dicloro-N-[4-yodo-3-(2-dimetilamino-eto- xi)-fe- nil]-bencenosulfonamida	514
 53	2,5-Dicloro-N-[4-yodo-3-(2-dimetilamino-eto- xi)-fe- nil]-3-tiofenosulfonamida	520
 54	2,5-Dicloro-N-[4-yodo-3-(2-dimetilamino-eto- xi)-fe- nil]-6-metil-bencenosulfonamida	528

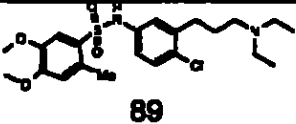
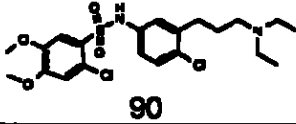
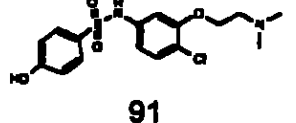
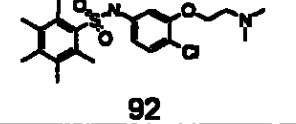
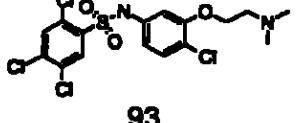
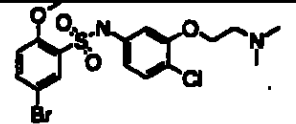
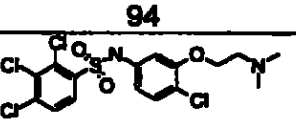
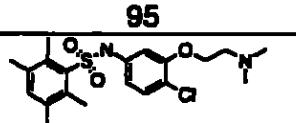
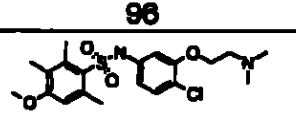
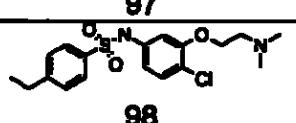
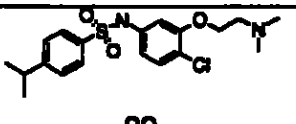
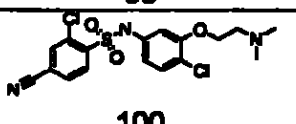
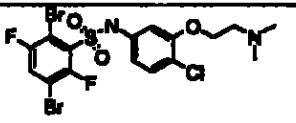
 55	5-Cloro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2-naftalenosulfonamida	439
 56	2,4-Dicloro-6-metil-N-[4-yodo-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida	529
 57	3-Metoxi-N-[4-yodo-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida	477
 58	2,5-Dimetoxi-N-[4-bromo-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida	480
 59	2-Nitro-4-metoxi-N-[4-yodo-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida	522
 60	2,4,6-Trimetil-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida	397
 61	N-[4-Yodo-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-benzo-[1,2,5]-4-tiadiazolsulfonamida	505
 62	2-Metil-4-bromo-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida	447
 63	2,6-Dimetil-4-bromo-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida	482
 64	3-Metoxi-4-bromo-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida	484
 65	2-Nitro-4-trifluorometil-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida	488
 66	4-Bromo-5-cloro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2-tiofenosulfonamida	474

25

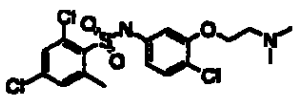
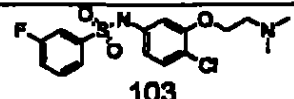
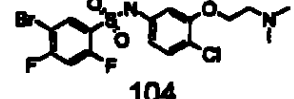
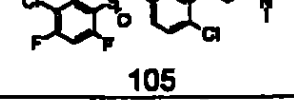
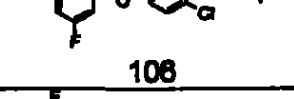
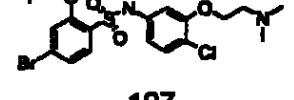
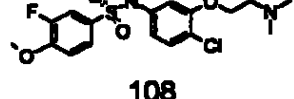
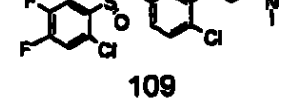
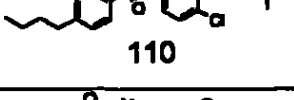
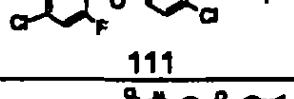
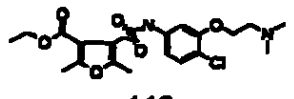
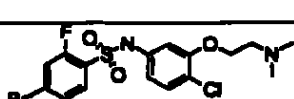
 67	4-Nitro-5-cloro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2-tiofenosulfonamida	440
 68	4,5-Dicloro-N-[4-yodo-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2-tiofenosulfonamida	521
 69	2,4-Dibromo-5-metoxi-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida	543
 70	2-Metil-4,5-dimetoxi-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida	429
 71	5-Chloro-N-[4-yodo-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2-naftalenosulfonamida	531
 72	4-Trifluorometil-N-[4-yodo-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida	515
 73	2,6-Dimetil-4-bromo-N-[4-cloro-3-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida	490
 74	3,4-Dimetoxi-N-[4-cloro-3-(2-metilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida	401
 75	2-Bromo-4,5-dimetoxi-N-[4-cloro-3-(2-metilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida	480
 76	5-Chloro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2-naftalenosulfonamida	439
 77	2,6-Dicloro-4-trifluorometoxi-N-[4-cloro-3-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida	519

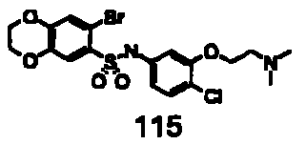
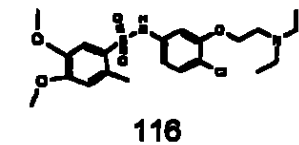
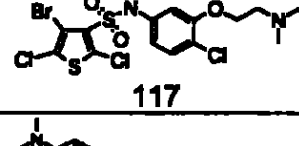
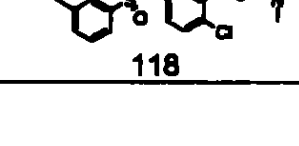
26

 78	4,5-Dibromo-N-[4-cloro-3-(2-diethylamino-etoxi)-fenil]-2-tiofenosulfonamida	547
 79	2-Bromo-4,5-dimetoxi-N-[4-cloro-3-(2-diethylamino-etoxi)-fenil]-2-bencenosulfonamida	522
 80	3,4-Dimetoxi-N-[4-cloro-3-(3-dimetilamino-propil)-fenil]-bencenosulfonamida	413
 81	3,4-Dimetoxi-N-[4-cloro-3-(2-diethylamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida	443
 82	2-Cloro-4,5-dimetoxi-N-[4-cloro-3-(2-diethylamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida	477
 83	2-Cloro-4,5-dimetoxi-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida	449
 84	2,6-Dicloro-N-[4-cloro-3-(3-diethylamino-propil)-fenil]-4-trifluorometilbencenosulfonamida	516
 85	2,6-Dicloro-N-[4-cloro-3-(3-dimetilamino-propil)-fenil]-4-trifluorometilbencenosulfonamida	488
 86	4,5-Dimetoxi-N-[4-cloro-3-(3-dimetilamino-propil)-fenil]-2-bromobencenosulfonamida	491
 87	4,5-Dimetoxi-N-[4-cloro-3-(3-diethylamino-propil)-fenil]-2-bromobencenosulfonamida	519
 88	3,4-Dimetoxi-N-[4-cloro-3-(3-diethylamino-propil)-fenil]-bencenosulfonamida	440

 89	4,5-Dimetoxi-N-[4-cloro-3-(3-dietilamino-propil)-fenil]-2-metilbencenosulfonamida	454
 90	4,5-Dimetoxi-N-[4-cloro-3-(3-dietilamino-propil)-fenil]-2-clorobencenosulfonamida	474
 91	N-[4-Chloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-4-hidroxi-bencenosulfonamida	371
 92	N-[4-Chloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2,3,4,5,6-pentametil-bencenosulfonamida	425
 93	2,4,5-Tricloro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida	457
 94	5-Bromo-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2-metoxi-bencenosulfonamida	463
 95	2,3,4-Tricloro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida	457
 96	N-[4-Chloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2,3,5,6-tetrametil-bencenosulfonamida	411
 97	N-[4-Chloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-4-metoxi-2,3,6-trimetil-bencenosulfonamida	427
 98	N-[4-Chloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-4-etil-bencenosulfonamida	383
 99	N-[4-Chloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-4-isopropil-bencenosulfonamida	397
 100	2-Chloro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-4-ciano-bencenosulfonamida	414
 101	2,5-Dibromo-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-3,6-difluoro-bencenosulfonamida	547

28

 102	2,4-Dicloro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-8-metil-bencenosulfonamida	437
 103	N-[4-Chloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-3-fluoro-bencenosulfonamida	373
 104	5-Bromo-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2,4-difluoro-bencenosulfonamida	489
 105	5-Chloro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2,4-difluoro-bencenosulfonamida	425
 106	N-[4-Chloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-3,5-di-fluoro-bencenosulfonamida	391
 107	4-Bromo-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2-trifluorometoxi-bencenosulfonamida	517
 108	N-[4-Chloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-3-fluoro-4-metoxi-bencenosulfonamida	403
 109	2-Chloro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-4,5-difluoro-bencenosulfonamida	425
 110	4-Butil-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida	411
 111	4-Chloro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida	425
 112	Éster metílico del ácido 3-{4-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenilsulfamoil]-fenil}-propiónico	441
 113	Éster etílico del ácido 4-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenilsulfamoil]-2,5-dimetil-furan-3-carboxílico	445
 114	4-Bromo-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2,5-difluoro-bencenosulfonamida	489

 115	[4-Chloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-amida del ácido 7-bromo-2,3-dihidro-benzo[1,4]-dioxin-8-sulfónico	491
 116	N-[4-Chloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-4,5-dimetoxi-2-metil-bencenosulfonamida	457
 117	[4-Chloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-amida del ácido 4-bromo-2,3-dicloro-tiofeno-3-sulfónico	507
 118	[4-Chloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-amida del ácido 3-dimetilamino-naftaleno-1-sulfónico	448

EJEMPLO 119

Se pueden preparar formulaciones para uso farmacéutico que incorporan compuestos de la presente invención, de diferentes formas y con numerosos excipientes. A continuación se dan ejemplos de tales formulaciones.

5

<u>Comprimidos/Ingredientes</u>	<u>Por comprimido</u>
1. Ingrediente activo (Compuesto de la fórmula I)	40 mg
2. Almidón de maíz	20 mg
3. Ácido algínico	20 mg
4. Alginato de sodio	20 mg
5. Estearato de magnesio	<u>1,3 mg</u> 2,3 mg

Procedimiento para comprimidos:

Etapa 1: se mezclan los ingredientes N° 1, N° 2, N° 3 y N° 4 en un mezclador adecuado.

Etapa 2: se añade suficiente agua en porciones a la mezcla de la etapa 1, mezclando cuidadosamente después de cada adición. Tales adiciones y mezclados continúan hasta que la masa sea de una consistencia que permita su conversión en gránulos húmedos.

10

Etapa 3: la masa húmeda se convierte en gránulos pasándola a través de un granulador oscilante usando un tamiz de malla N° 8 (2,38 mm).

Etapa 4: los gránulos húmedos se secan entonces en una estufa a 60 °C hasta se-

15

quedad.

Etapas 4: los gránulos secos se lubrican con el ingrediente N° 5.

Etapas 5: los gránulos lubricados se comprimen en una máquina de comprimir adecuada.

5 Formulación para inhalación:

Un compuesto de la fórmula I, (de 1 mg a 100 mg) se convierte en aerosol desde un inhalador con medida de la dosis para liberar la cantidad deseada de fármaco para su uso.

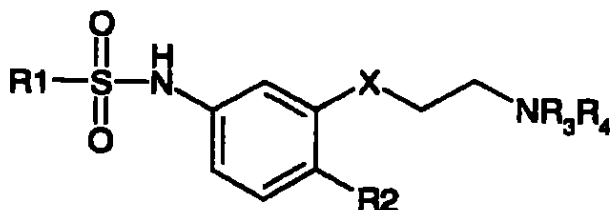
Formulación parenteral:

- 10 Una composición farmacéutica para administración parenteral se prepara disolviendo una cantidad apropiada de un compuesto de la fórmula I en polietilenglicol con calentamiento. Esta solución se diluye entonces con agua para inyectables de la Farmacopea Europea (hasta 100 ml). La solución se esteriliza entonces por filtración a través de un filtro de membrana de 0,22 micras y se cierra herméticamente en en-**
- 15 vases estériles.**

- 20 La memoria descriptiva y los ejemplos anteriores describen completamente cómo preparar y usar los compuestos de la presente invención. Sin embargo, la presente invención no está limitada a las realizaciones particulares descritas anteriormente, sino que incluye todas las modificaciones de las mismas dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones. Las diferentes referencias a revistas, patentes y otras publicaciones que se citan aquí comprenden la situación actual de la técnica y se incorporan como referencia, como si estuvieran totalmente expuestas.**

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula



Fórmula (I)

5 donde :

R₁ es fenilo, benzotiofenilo, tienilo, furilo, pirrolilo, piridinilo, benzotiadiazolo, benzoxadiazolo, quinolinilo, o naftilo, todos los cuales pueden estar sustituidos o sin sustituir con uno, dos, tres, cuatro o cinco de los grupos siguientes: halógeno, metoxi, OH, NO₂, YCF₃, alquilo C₁₋₄, alquil C₍₀₋₄₎-CO₂-alquilo C₍₀₋₄₎, ciano, cicloalquilen C₍₁₋₄₎-dioxi, o

10 dimetilamino;

R₂ es halógeno, CN o metilo;

R₃ y R₄ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o bencilo; o forman con el nitrógeno un anillo de pirrolidina o piperidina;

X es O o CH₂;

15 Y es un enlace o O;

con la condición de que el compuesto de la fórmula (I) no es la [3-(2-dimetilamino-etoxi)-4-yodo-fenil]-amida del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofeno-2-sulfónico;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

20 2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R₁ es fenilo, tienilo, piridinilo, benzotiadiazolo, benzoxadiazolo, o naftilo, todos los cuales pueden estar sustituidos o sin sustituir con uno, dos, o tres de los grupos siguientes: halógeno, metoxi, NO₂, YCF₃, o alquilo C₁₋₄; R₂ es halógeno; R₃ es alquilo; R₄ es alquilo; X es O, e Y es un enlace.

25 3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R₁ es fenilo, tienilo, piridinilo, benzotiadiazolo, benzoxadiazolo, o naftilo, todos los cuales pueden estar sustituidos o sin sustituir con uno, dos, o tres de los grupos siguientes: halógeno, metoxi, NO₂, YCF₃, o alquilo C₁₋₄; R₂ es halógeno; R₃ es metilo o etilo; R₄ es metilo o etilo; X es O, e Y es un enlace.

30 4. Un compuesto según la reivindicación 1, elegido del grupo constituido por:
N-[4-yodo-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-3,4-dimetoxi-bencenosulfonamida;
4-bromo-N-[4-yodo-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
N-[4-metil-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-3,4-dimetoxi-bencenosulfonamida;

72

- N-[4-yodo-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-3-metoxi-bencenosulfonamida;
 N-[4-bromo-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-3,4-dimetoxi-bencenosulfonamida;
 N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-3,4-dimetoxi-bencenosulfonamida;
 4,5-dibromo-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2-tiofenosulfonamida;
 5 3,4-dibromo-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
 2,4,6-tricloro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
 2,6-dicloro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida;
 2-bromo-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-4,5-dimetoxi-bencenosulfonamida;
 10 4-bromo-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
 4-yodo-N-[4-yodo-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
 3,5-dicloro-N-[4-yodo-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
 2,3-dicloro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
 3-cloro-4-fluoro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
 15 3-cloro-4-metil-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
 2,5-dimetil-4-cloro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
 2-cloro-4-trifluorometil-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
 2,4-dicloro-6-metil-N-[4-yodo-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
 3-metoxi-N-[4-yodo-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
 20 2,5-dimetoxi-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
 2,5-dimetoxi-N-[4-bromo-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
 3-nitro-N-[4-yodo-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
 2-nitro-4-metoxi-N-[4-yodo-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
 3-nitro-4-metil-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
 25 2-etil-4-bromo-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
 3,4-diclorofenil-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
 2,4,6-trimetil-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
 4-cloro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2-naftalenosulfonamida;
 5-cloro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2-tiofenosulfonamida;
 30 2,5-dicloro-N-[4-yodo-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-3-tiofenosulfonamida;
 5-bromo-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2-tiofenosulfonamida;
 4,5-dicloro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2-tiofenosulfonamida;
 5-([1-(4-cloro-fenil)-metanoi]-amino)metil-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2-tiofenosulfonamida;
 35 N-[4-yodo-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-benzo[1,2,5]-4-tiadiazolsulfonamida;

- 2,4-dicloro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
 2-metil-4-bromo-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
 2,6-dimetil-4-bromo-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
 3-metoxi-4-bromo-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
 5 2,4-dicloro-5-metil-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
 3-nitro-4-cloro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
 2-nitro-4-trifluorometil-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
 5-cloro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-1-naftalenosulfonamida;
 4-bromo-5-cloro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2-tiofenosulfonamida;
 10 3-bromo-5-cloro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2-tiofenosulfonamida;
 4-nitro-5-cloro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2-tiofenosulfonamida;
 4,5-dicloro-N-[4-yodo-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2-tiofenosulfonamida;
 7-cloro-N-[4-yodo-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-benzo[1,2,5]oxadiazol-4-sulfonamida;
 5-bromo-6-cloro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-3-piridinossulfonamida;
 15 2,4-dibromo-5-metoxi-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
 2-metil-4,5-dimetoxi-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
 2,6-dimetil-4-bromo-N-[4-cloro-3-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
 3,4-dimetoxi-N-[4-cloro-3-(2-metilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
 2-bromo-4,5-dimetoxi-N-[4-cloro-3-(2-metilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
 20 5-cloro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2-naftalenosulfonamida;
 2,6-dicloro-4-trifluorometoxi-N-[4-cloro-3-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
 4,5-dibromo-N-[4-cloro-3-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-2-tiofenosulfonamida;
 2-bromo-4,5-dimetoxi-N-[4-cloro-3-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
 25 3,4-dimetoxi-N-[4-cloro-3-(3-dimetilamino-propil)-fenil]-bencenosulfonamida;
 3,4-dimetoxi-N-[4-cloro-3-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
 2-cloro-4,5-dimetoxi-N-[4-cloro-3-(2-dietilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida; y
 2-cloro-4,5-dimetoxi-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida.
5. Un compuesto según la reivindicación 1, elegido del grupo constituido por:
- 30 N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-3,4-dimetoxi-bencenosulfonamida;
 4,5-dibromo-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2-tiofenosulfonamida;
 3,4-dibromo-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
 2,4,6-tricloro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
 2,6-dicloro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-4-trifluorometil-bencenosulfonamida;
 35 da;

34

- N-[4-yodo-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-3,4-dimetoxi-bencenosulfonamida;
 2-bromo-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-4,5-dimetoxi-bencenosulfonamida;
 2,4-dicloro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
 2-metil-4-bromo-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
 5 2,6-dimetil-4-bromo-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
 3-metoxi-4-bromo-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
 2,4-dicloro-5-metil-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
 3-nitro-4-cloro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
 2-nitro-4-trifluorometil-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
 10 4-clorofenil-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
 5-cloro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-1-naftalenosulfonamida;
 4-bromo-5-cloro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2-tiofenosulfonamida;
 3-bromo-5-cloro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2-tiofenosulfonamida;
 4-nitro-5-cloro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2-tiofenosulfonamida;
 15 4,5-dicloro-N-[4-yodo-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2-tiofenosulfonamida;
 7-cloro-N-[4-yodo-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-benzo[1,2,5]oxadiazol-4-sulfonamida;
 5-bromo-6-cloro-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-3-piridinosulfonamida;
 2,4-dibromo-5-metoxi-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
 20 2-metil-4,5-dimetoxi-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
 2,6-dicloro-4-trifluorometoxi-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
 4,5-dibromo-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-2-tiofenosulfonamida;
 2-bromo-4,5-dimetoxi-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
 25 3,4-dimetoxi-N-[4-cloro-3-(3-dimetilamino-propil)-fenil]-bencenosulfonamida;
 3,4-dimetoxi-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida;
 2-cloro-4,5-dimetoxi-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida; y
 2-cloro-4,5-dimetoxi-N-[4-cloro-3-(2-dimetilamino-etoxi)-fenil]-bencenosulfonamida.

6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

7. Un método para tratar condiciones asociadas con el desequilibrio de la urotensina II antagonizando el receptor de la urotensina II, que comprende administrar a un paciente que lo necesite, un compuesto de la fórmula I de la reivindicación 1.

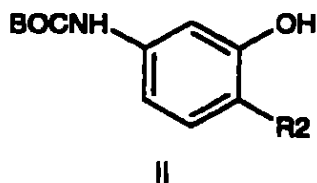
8. Un método según la reivindicación 7, en el que la enfermedad es la insuficiencia cardíaca congestiva, ictus, cardiopatía isquémica, angina, isquemia miocárdica.

15

ca, arritmias cardíacas, hipertensión esencial, hipertensión pulmonar, COPD, restenosis, asma, inflamación neurogénica y vasculopatías metabólicas, adicción, esquizofrenia, impulsividad, ansiedad, estrés, depresión, función neuromuscular o diabetes.

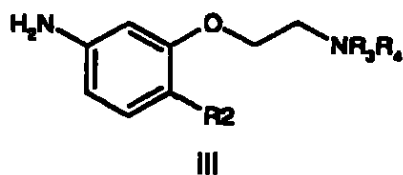
9. Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (I) de la reivindicación 1, por medio de

a) alquilar un compuesto de la fórmula (II):



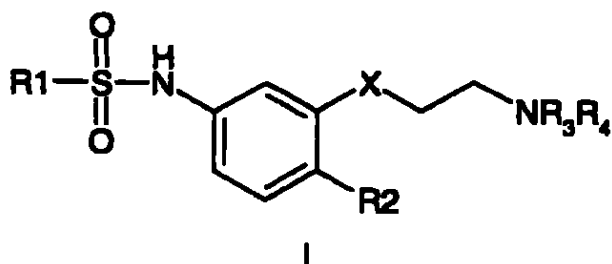
10 donde R₂ es halógeno, CN o metilo;
con un cloruro de dialquil-amino-etilo;

b) desproteger para proporcionar el compuesto de la fórmula (III):



15 donde R₃ y R₄ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o bencilo; o forman con el nitrógeno un anillo de pirrolidina o piperidina; y

c) realizar la subsiguiente sulfonilación para proporcionar un compuesto de la fórmula (I):



20

donde R₁, R₂, R₃ y R₄ son como se han definido en la reivindicación 1.

AP

RESUMEN DE LA DESCRIPCIÓN

La presente invención se refiere a sulfonamidas, a composiciones farmacéuticas que las contienen y a su uso como antagonistas de la urotensina II.

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION []

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 incorpora 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

Fecha: _____

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

RC 39 43

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
GERMAN CASTILLO GRAU
Apoderado

REFERENCIA:	Radicación No.	01-42791
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	1824
	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).

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 31 JUN. 2001.

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